

R. 24595

T.D.
F/87

Universidad de Sevilla
Facultad de Medicina
Departamento de Medicina

**EVALUACIÓN DE MIOPATÍAS MITOCONDRIALES MEDIANTE
PRUEBA DE ESFUERZO CON ANÁLISIS DE GASES ESPIRADOS.**

UNIVERSIDAD DE SEVILLA
FACULTAD DE MEDICINA

Sevilla, a los 78 días del mes de febrero 118 del año
correspondiente al 1996.
Sevilla, 23 SET. 1996

El Jefe del Departamento de Tesis,

T.D. R. / JG

José Fernández Guerra. Sevilla. 1996. ✓

Universidad de Sevilla
Facultad de Medicina
Departamento de Medicina

**EVALUACIÓN DE MIOPATÍAS MITOCONDRIALES MEDIANTE PRUEBA DE
ESFUERZO CON ANÁLISIS DE GASES ESPIRADOS.**

Autor: D. José Fernández Guerra. Licenciado en Medicina. Especialista en
Neumología. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla. 1996.

Directores: D. Teodoro Montemayor Rubio. Doctor en Medicina. Servicio de
Neumología.

D. Juan Bautista Lorite. Doctor en Medicina. Servicio de Neurología.

Tutor: D. José Castillo Gómez. Doctor en Medicina. Servicio de Neumología.
Hospital Virgen del Rocío.

Director del Departamento de Medicina: Prof. Dr. R. Pérez Cano.



Servicio Andaluz de Salud

HOSPITALARIA "VIRGEN DEL ROCIO"

Avda. Manuel Siurot s/n.

41013 Sevilla



JUNTA DE ANDALUCIA

Consejería de Salud

TEODORO MONTEMAYOR RUBIO, Doctor en Medicina y Jefe Clínico del Servicio de Neumología, JUAN BAUTISTA LORITE, Doctor en Medicina y Jefe Clínico del Servicio de Neurología y JOSÉ CASTILLO GÓMEZ, Doctor en Medicina, Jefe del Servicio de Neumología del Hospital Virgen del Rocío y Profesor asociado del Departamento de Medicina de la Universidad de Sevilla,

CERTIFICAN:

Que el trabajo de investigación titulado "EVALUACIÓN DE MIOPATÍAS MITOCONDRIALES MEDIANTE PRUEBA DE ESFUERZO CON ANÁLISIS DE GASES ESPIRADOS", ha sido realizado bajo nuestra dirección y reúne las condiciones para ser leída y defendida publicamente como Tesis Doctoral.

Sevilla, 18 de Septiembre de 1996

Fdo: Dr. Teodoro Montemayor Rubio

Fdo: Dr. Juan Bautista Lorite

Fdo: Dr. José Castillo Gómez

La auténtica ciencia enseña, sobre todo, a dudar y a saberse ignorante.

Miguel de Unamuno, escritor español.

A Lola, mi esposa, por su tolerancia,
cariño y comprensión. A mis padres, por la
confianza que siempre han tenido en mí.

Agradecimientos

Este trabajo de investigación no hubiera sido posible sin la colaboración de un amplio grupo de personas, a quienes deseo expresar mi agradecimiento.

Al Dr. *José Castillo Gómez* por sus sabias lecciones sobre Fisiopatología Respiratoria.

Al Dr. *Juan Bautista Lorite*, el cual ha contribuido a la selección de los pacientes a partir de las consultas de Neurología. Es admirable su preocupación por llegar a un mejor conocimiento de las enfermedades mitocondriales. Sus oportunos comentarios y su excelente optimismo a lo largo de esta investigación han sido fundamentales en la elaboración de este trabajo.

Al personal del Laboratorio de Fisiopatología Respiratoria, y en especial a *Aurora Díaz* y *María José Álvarez Leiva*, que colaboraron en la realización de la prueba de esfuerzo y en las extracciones sanguíneas.

A los Drs. *Luis Jiménez* y *Rocío Márquez Arbizu*, del Departamento de Bioquímica. Ellos fueron los responsables del análisis de las muestras sanguíneas venosas, la mayoría de las veces trabajando incluso fuera de su horario habitual de trabajo.

A los *pacientes*, los protagonistas reales de este trabajo, sin los cuales no hubiera sido posible.

A los *voluntarios* sanos del grupo control, por su colaboración altruista y desinteresada.

Y sobre todo, al Dr. *Teodoro Montemayor Rubio*, principal artífice y promotor de esta investigación. El me ha enseñado que aún quedan innumerables cuestiones por resolver en el campo de la Neumología, contribuyendo además a mi creciente interés por la aplicación de las pruebas de ejercicio cardiopulmonar en la investigación médica. Fruto de las horas de sana discusión de este trabajo ha surgido una gran amistad que espero perdure para siempre.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1
I. Concepto de Enfermedad mitocondrial	2
II. Descripción de la mitocondria.	
A. Estructura mitocondrial	3
B. Función mitocondrial. Bioquímica.	5
III. El diagnóstico de las enfermedades mitocondriales.	
A. Fenotipos clínicos. Clasificación clínica.	8
B. Clasificación bioquímica	11
C. Pruebas de laboratorio	13
D. Pruebas de Electrofisiología	13
E. Resonancia magnética espectroscópica	14
F. El test de isquemia del antebrazo	14
G. La prueba de esfuerzo.	15
H. Clasificación genética	16
I. Biopsia muscular	17
IV. Fisiología del ejercicio. Energética muscular.	
A. Los tipos de fibras musculares	18
B. La respuesta cardiovascular al ejercicio	21
C. La respuesta ventilatoria al ejercicio	22
D. Factores limitantes del ejercicio	23
E. El umbral anaerobio. Métodos de detección	25
V. La prueba de esfuerzo en la patología neuromuscular	30
A. Los síndromes de debilidad y atrofia muscular	32
B. Las miopatías metabólicas.	34
1. Glucogenosis	35
2. Enfermedades mitocondriales	
a. Defectos del transporte	37

b. Utilización del sustrato	39
c. Defectos del ciclo de Krebs	40
d. Defectos en la cadena respiratoria	42
C. La prueba de esfuerzo en el control del tratamiento	48
HIPÓTESIS DE TRABAJO. OBJETIVOS	50
 MATERIAL Y MÉTODOS	
I. Material. Sujetos del estudio	54
II. Métodos	
A) Test de función pulmonar	56
B) Prueba de esfuerzo. Equipo y metodología	57
C) Determinación de parámetros metabólicos	63
D) Análisis estadístico	63
Anexo A. Parámetros de la prueba de esfuerzo	64
Anexo B. Parámetros metabólicos.	70
 RESULTADOS	
I. Características antropométricas y clínicas	73
II. Pruebas funcionales basales	74
III. Variables metabólicas basales	75
IV. Variables durante y en el esfuerzo máximo	76
V. Valoración de los síntomas	82
VI. Sensibilidad y especificidad	83
VII. Características diferenciales en el grupo de miopatías	84
 TABLAS Y FIGURAS	 87

DISCUSION	128
CONCLUSIONES	156
RESUMEN	158
BIBLIOGRAFÍA	162
SÍMBOLOS Y ABREVIATURAS	180

INTRODUCCIÓN

I. CONCEPTO DE ENFERMEDAD MITOCONDRIAL.

Las enfermedades mitocondriales comprenden un grupo heterogéneo de trastornos caracterizados por una alteración primaria y significativa del metabolismo mitocondrial, puesta de manifiesto por criterios morfológicos, bioquímicos o genéticos^{1,2}. El reconocimiento de estas enfermedades aumentó desde la aplicación de la histoquímica y la microscopía electrónica a la patología muscular en la década de los 60. El concepto de enfermedad mitocondrial fue establecido por Luft et al³ en 1962 tras describir el caso de una mujer de 35 años de edad con hipermetabolismo eutiroides, debido a un desacoplamiento en la fosforilación oxidativa a nivel del músculo esquelético. En 1967 se utilizó por primera vez el término miopatía mitocondrial (MM) para designar aquellos procesos con afectación clínica del músculo esquelético y anomalías morfológicas mitocondriales en la biopsia muscular⁴.

La característica morfológica de la MM son las "fibras rojas rasgadas o desestructuradas" (*ragged red fibers, FRR*), teñidas con el tricrómico modificado de Gomori por primera vez por Olson et al⁵, y que deben su apariencia a la existencia de acúmulos de mitocondrias anormales a nivel subsarcolemal e intermiofibrilar. Sin embargo, la definición de enfermedad mitocondrial únicamente por criterios morfológicos es inapropiada, ya que no todas las enfermedades mitocondriales cursan con FRR y, por el contrario, pueden aparecer FRR en otros procesos no mitocondriales. En esta década se publicaron numerosos trabajos en los cuales se describieron casos de pacientes con anomalías mitocondriales musculares asociadas a miopatía proximal y debilidad inducida o incrementada por el ejercicio, en asociación o no con oftalmoplejía externa crónica progresiva (OECP), destacando los trabajos de Morgan-Huges et al^{6,7}. Así mismo, se describieron casos con una amplia variedad de manifestaciones clínicas, como demencia, ataxia, crisis epilépticas, sordera y neuropatía periférica, que llevaron a algunos autores⁸ a usar el término "encefalomiopatía mitocondrial" (EM) o citopatía mitocondrial⁹ para describir casos de enfermedad multisistémica compleja asociados con la existencia de "mitocondrias anormales estructural y/o funcionalmente en el cerebro y/o en el músculo".

A pesar de la pobreza de datos bioquímicos o genéticos, estos autores⁸ propusieron la amplia visión de que las encefalopatías mitocondriales eran síndromes clínicos heterogéneos causados por diferentes errores genéticos primarios del metabolismo oxidativo.

Durante la década de los 80, el número de trabajos publicados en relación a las enfermedades mitocondriales ha sido muy importante, avanzándose de forma extraordinaria en el conocimiento de esta patología.

II. DESCRIPCIÓN DE LA MITOCONDRIA.

A. ESTRUCTURA MITOCONDRIAL.

Los distintos tipos de trabajo que se realizan en las células vivas requieren energía. El sitio fundamental de la *producción de energía* de la célula es un conjunto de pequeñas organelas, descritas por Altman a fines del siglo pasado, y que poco después fueron denominadas mitocondrias (gr. *mitos* hilo; *chondros* grano)¹⁰. Tienen la forma de granos, bastones o filamentos. Las mitocondrias se encuentran en casi todos los tipos celulares, puesto que un tipo determinado de célula contiene por lo general un número característico, en relación con la necesidad energética de la misma. Así, los hepatocitos contienen unas 2.000 mitocondrias, mientras que las células inactivas contienen muy pocas¹¹. Son móviles y tienden a localizarse en las zonas intracelulares de máximo requerimiento energético.

Cada mitocondria (Fig. 1) contiene dos capas de membrana. La *membrana externa* es relativamente permeable y contiene enzimas que convierten sustancias lipídicas en formas que puedan ser metabolizadas dentro de la mitocondria. La *membrana interna* se dispone en pliegues llamados *crestas* que se proyectan en la cavidad interna que está rellena de una sustancia amorfa denominada *matriz*. Las crestas son un dispositivo para ampliar el área de la superficie de esta membrana rica en enzimas e incrementar así la

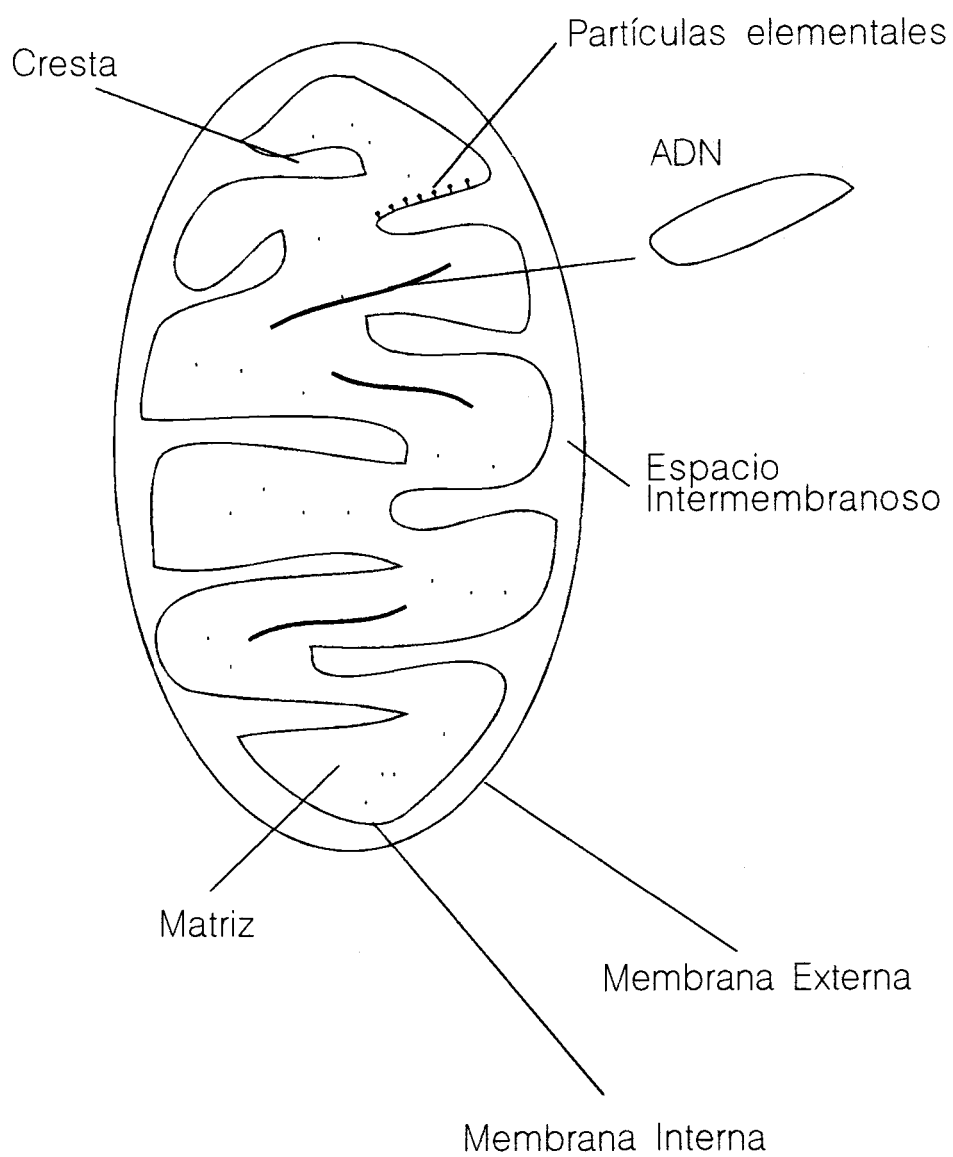


Fig. 1. Dibujo esquemático de la ultraestructura de la mitocondria.

eficacia del orgánulo para la producción de energía. En las células que necesitan mucha energía, el número de crestas de la mitocondria es mayor que en la células con menor actividad metabólica¹². Las membranas mitocondriales delimitan dos compartimentos: uno grande, llamado *espacio intercrestal*, que comprende todo el área por dentro de la membrana interna, y uno más pequeño, el *espacio intermembranoso*, constituido por una hendidura situada entre las membranas externa e interna y las prolongaciones internas de ésta. La superficie interna de la membrana interna está tachonada por numerosas diminutas partículas constituidas por una cabeza globular, conectada a la membrana subyacente por un delgado tallo. Estas partículas contienen las enzimas que catalizan la fosforilación oxidativa y la hidrólisis del adenosintrifosfato (ATP)¹⁰.

Las mitocondrias no sólo tienen su propio ADN, sino que también tienen ARN ribosomal, ARN de transferencia y ARN mensajero. Difiere del ADN del núcleo celular en su forma circular y en su peso molecular, que es mucho más bajo. Por ello, la mitocondria posee los medios para tener un grado importante de existencia independiente, aunque no son genéticamente autosuficientes^{12,13}.

B. FUNCIÓN MITOCONDRIAL. BIOQUÍMICA.

Como ya se ha comentado anteriormente, la función más importante de las mitocondrias es producir la energía de la célula. La energía se forma por degradación de glucosa, aminoácidos y ácidos grasos. La fuente más importante de energía es la glucosa. El almacenador universal de energía en la célula es el enlace rico en energía denominado *adenosín trifosfato* (ATP), que cumple sus funciones como dador de energía en distintas zonas de la célula cediendo uno de sus grupos fosfato terminales, ricos en energía, a otra molécula¹⁰. Para la producción de energía son necesarias diversas reacciones enzimáticas secuenciales que se llevan a cabo en la matriz y en la membrana interna mitocondrial (Fig. 2).

Tras la captación por la célula, la glucosa experimenta una degradación intermedia que se lleva a cabo de forma anaerobia, denominada *glucólisis*, formándose ácido

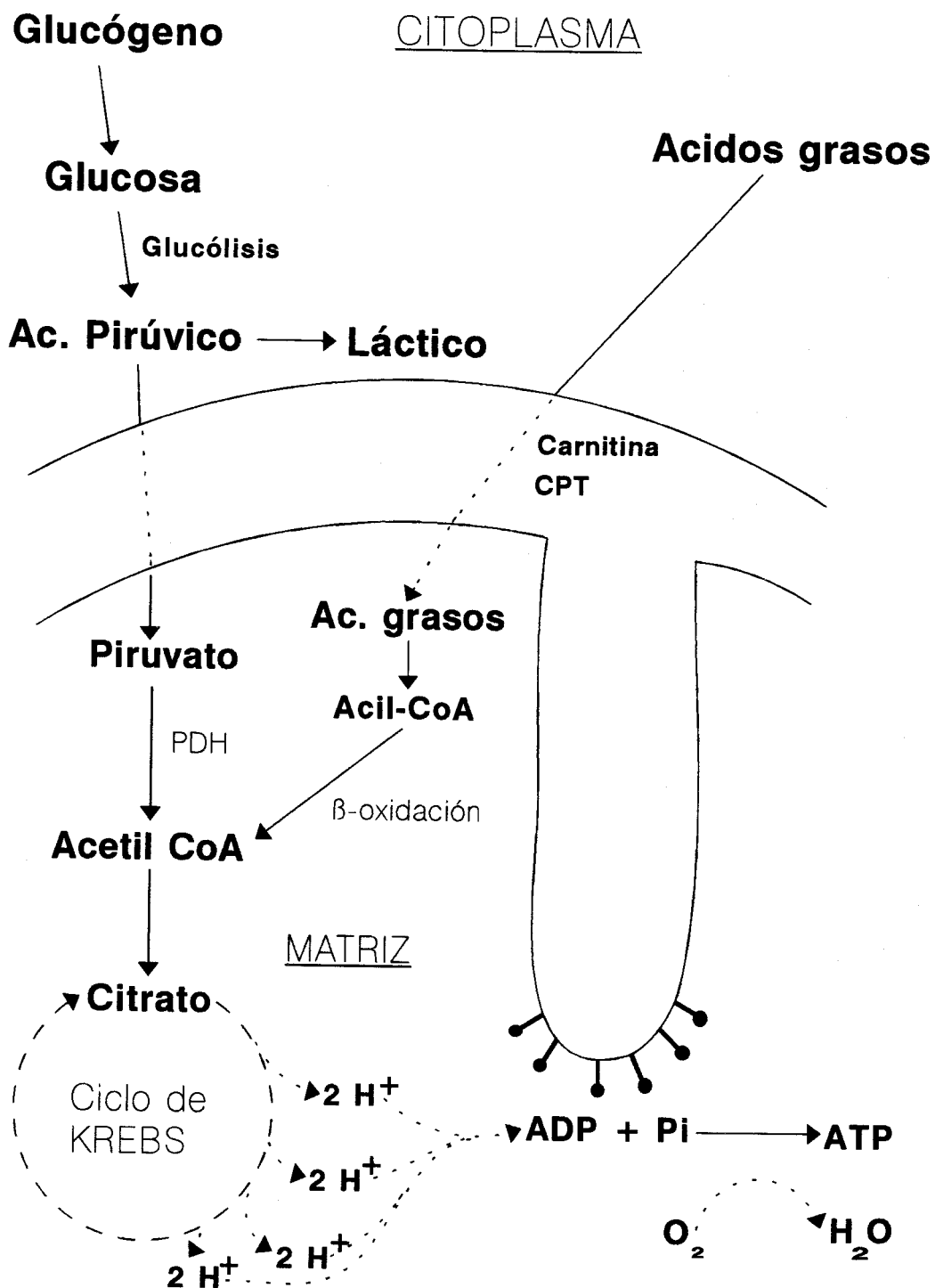


Fig.2. Rutas metabólicas mitocondriales. CPT=Carnitina Palmitoil-transferasa.

pirúvico. Este proceso tiene lugar en el citoplasma. A continuación se produce la captación de los metabolitos (ácido pirúvico, ácidos grasos, aminoácidos) desde el citoplasma al interior de las mitocondrias (matriz mitocondrial), por medio de enzimas (translocasas). La matriz mitocondrial contiene el complejo de la piruvato deshidrogenasa (PDH) para la oxidación del ácido pirúvico y los enzimas del *ciclo del ácido cítrico (Ciclo de Krebs)*, de la ruta de la *β-oxidación de los ácidos grasos* y de las rutas de *oxidación de los aminoácidos*, es decir, todas las rutas de oxidación de combustibles, excepto la glucólisis¹⁴. El producto metabólico final tanto de la oxidación del ácido pirúvico como de la oxidación de ácidos grasos y aminoácidos es el acetil coenzima-A (acetil Co-A), cuya oxidación se produce en el ciclo de Krebs.

Durante el transcurso del ciclo de Krebs se liberan electrones que son transportados mediante la denominada *cadena respiratoria*, (localizada en la membrana interna mitocondrial), ligándose finalmente con protones y oxígeno para dar agua. La mayor parte de los electrones provienen de la acción de deshidrogenasas que captan electrones de las reacciones oxidativas del complejo de la piruvato deshidrogenasa, del ciclo del ácido cítrico, de la ruta de la β-oxidación y de los pasos oxidativos del catabolismo de los aminoácidos. La cadena respiratoria consta de una serie de transportadores electrónicos, como el NADH y el FADH₂, la mayoría proteínas integrales de membrana, que pueden aceptar electrones del transportador precedente y transferirlos al siguiente en una secuencia específica¹⁴. Además del NADH y la FADH₂, hay otros dos tipos de grupos transportadores en la cadena respiratoria: la *ubiquinona (coenzima Q)*, y los *citocromos (a,b y c)*. Estas enzimas se agrupan en cinco complejos localizados en la membrana interna, de los cuales los complejos I a IV transportan electrones, mientras que el complejo V (o ATP sintasa) hidroliza el ATP. Más adelante describiremos cada uno de estos complejos.

Finalmente, la transferencia de estos electrones al oxígeno impulsa la síntesis de ATP a partir de ADP y el P_i (fosfato inorgánico), proceso conocido como *fosforilación oxidativa*, que se lleva a cabo en las partículas elementales y que representa la culminación del metabolismo productor de energía en los organismos aeróbicos. El mecanismo para la síntesis de ATP que se acepta actualmente es la *teoría quimiosmótica* introducida por

Mitchell¹⁵, según la cual diferencias transmembrana en la concentración de protones son cruciales para la transducción de energía. El rendimiento total de la oxidación de la glucosa es de 36 o 38 ATP por molécula de glucosa. Sin embargo, la glucólisis en condiciones anaeróbicas (fermentación a lactato) sólo produce dos ATP por glucosa. La tasa respiratoria (consumo de O₂) y por tanto la síntesis de ATP está ajustada a las necesidades de la célula y a las condiciones fisiológicas¹⁶.

III) EL DIAGNOSTICO DE LAS ENFERMEDADES MITOCONDRIALES.

A pesar del avance en el conocimiento de las enfermedades mitocondriales en los últimos años, en ocasiones es difícil llegar a establecer un diagnóstico exacto. Ello viene favorecido por la baja frecuencia de la enfermedad y por la heterogeneidad en las formas de presentación clínica. Por otro lado, no existe ninguna exploración que sea capaz, por si sola, de diagnosticar todos los casos de enfermedad mitocondrial. Describiremos los distintos síndromes clínicos y los exámenes necesarios para llegar al diagnóstico.

A. FENOTIPOS CLINICOS. CLASIFICACIÓN CLÍNICA. Respecto a las manifestaciones clínicas, existe una gran heterogeneidad en la presentación clínica de las enfermedades mitocondriales, que hace que constituyan un conjunto de enfermedades de difícil clasificación¹⁷. Incluso cuando se consideran sólo las miopatías puras, varían considerablemente en cuanto a la edad de comienzo, distribución de la debilidad, severidad y curso.

Con frecuencia las enfermedades mitocondriales son multisistémicas, pudiendo afectarse además de los músculos y el sistema nervioso central, otros órganos como el corazón, el riñón, el hígado y las glándulas endocrinas. De ahí que los intentos de clasificación hallan generado amplias controversias entre integradores y separadores^{18,19}. En la serie de Petty et al¹⁹, que describe los hallazgos clínicos de 66 pacientes, los síntomas más frecuentes fueron la combinación de oftalmoplejía externa crónica progresiva (OECF)

TABLA 1. CLASIFICACIÓN CLÍNICA.

1. ENCEFALOMIOPATÍAS MITOCONDRIALES.

- 1.1. Precoces:
 - a) Enfermedad de Leigh.
 - b) Enfermedad de Alpers.
 - c) Otros cuadros.
- 1.2. Tardías:
 - a) Enfermedad de Kearns-Sayre.
 - b) MELAS.
 - c) MERRF.
- 1.3. Miscelánea:
 - a) Neuropatía óptica hereditaria de Leber.
 - b) Síndrome MNGIE.
 - c) Síndrome NARP.
 - d) Síndromes no especificados.

2. MIOPATÍAS MITOCONDRIALES.

- 2.1. Precoces:
 - a) Hipotonía severa del recién nacido.
- 2.2. Tardías:
 - a) OECP.
 - b) Miopatías proximales.
 - c) Intolerancia al ejercicio, mialgias, mioglobinurias
 - d) Miocardiopatías.

y debilidad de miembros inferiores inducida o agravada por el ejercicio, presente en un 55 % de los pacientes. Sin embargo, un 18 % presentaban tan sólo debilidad de miembros inferiores con el ejercicio. Los defectos enzimáticos limitados al músculo estriado pueden manifestarse por mialgias, oftalmoplejía externa, síndrome facioescapulohumeral, intolerancia al ejercicio o cuadros combinados. También se ha descrito la insuficiencia respiratoria secundaria a debilidad muscular severa^{20,21}. Existe un número limitado de casos con intolerancia al ejercicio de toda la vida, disnea progresiva²² o ambos^{23,24,25,26}. Las deficiencias enzimáticas mitocondriales en el músculo cardíaco pueden producir miocardiopatía²⁷. No obstante, desde un punto de vista práctico, resulta útil para el clínico clasificar las enfermedades mitocondriales según la sintomatología clínica predominante (afectación del SNC o síntomas musculares) y la edad de presentación (Tabla 1).

Los tres síndromes más clásicos son los siguientes:

1º) **Síndrome de Kearns-Sayre**: descrito inicialmente por estos autores²⁸ en 1958. Se caracteriza por la siguiente tríada: comienzo antes de los 20 años, OECP y retinopatía pigmentaria, y al menos uno de los siguientes: bloqueo cardíaco, síndrome cerebeloso o proteinorraquia > 100 mg/dl¹⁸. Suele manifestarse de forma esporádica.

2º) **MELAS (Miopatía mitocondrial, Encefalopatía, Acidosis Láctica y episodios Stroke-like)**: definido inicialmente por Pavlakis²⁹. Suele manifestarse antes de los 20 años en forma de episodios de migraña, con náuseas y vómitos intercurrentes debidos a la acidosis láctica y posterior aparición de episodios similares a ictus isquémicos. La aparición de crisis epilépticas es frecuente. La angiografía cerebral suele ser normal, por lo que las lesiones de "infartos isquémicos" pueden deberse a una mayor demanda metabólica de la corteza cerebral, que al no poder incrementar su metabolismo da lugar a "infartos metabólicos". Suele manifestarse de forma esporádica o con un patrón de herencia materna.

3º) **MERRF (Epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas)**: descrito por Fukuhara³⁰. Se caracteriza por la presencia de epilepsia mioclónica, ataxia, debilidad y presencia de fibras *ragged-red* en la biopsia muscular. Otros hallazgos frecuentes son crisis generalizadas tónico-clónicas, demencia, sordera y atrofia óptica. Suele comenzar en la infancia o pubertad con mioclonías. Se hereda de forma materna.

Otros síndromes que pueden observarse aunque con menos frecuencia son el síndrome de Leigh y el síndrome de Alpers, de comienzo en el período neonatal³¹. Existen otros síndromes pero son excepcionales.

A pesar de la existencia de estos grupos dentro de las enfermedades mitocondriales, existe solapamiento de los mismos en las manifestaciones clínicas y fenotipos transicionales, incluso dentro de la misma familia. Esto ha llevado a algunos autores a establecer una nueva clasificación sindrómica basada en el grado de certeza de que un determinado síndrome clínico sea de origen mitocondrial³². Según estos autores, el diagnóstico de enfermedad mitocondrial está justificado si un fenotipo clínico adecuado se asocia con al menos una o varias anomalías en las diversas pruebas complementarias. Así,

como queda recogido en la tabla 1, la existencia de mialgias o intolerancia al ejercicio sería, para estos autores, un síndrome sugestivo de enfermedad mitocondrial. Sin embargo, esto plantea un gran problema de cara al diagnóstico, ya que las mialgias constituyen un síntoma muy frecuente en las consultas de Neurología, acompañando a un gran número de enfermedades, por lo cual constituye un síntoma de difícil y costosa investigación, ha pesar de que se han propuesto numerosas estrategias para su estudio³³. Así, de los 109 pacientes que presentaban sólo dolor muscular, atendidos por Mills y Edwards en una clínica muscular, de forma consecutiva, tan sólo se pudo llegar a un diagnóstico específico en un tercio³⁴. La biopsia con aguja con análisis histoquímico y bioquímico de la función mitocondrial presentó una sensibilidad muy buena (0.81). Sin embargo, el test de screening más específico fue la velocidad de sedimentación globular junto con la actividad de la CPK plasmática (0.93). La prueba de esfuerzo demostró una sensibilidad de 0.53 y una especificidad de 0.54. Pero la CPK y la velocidad de sedimentación globular suelen ser normales en muchas miopatías mitocondriales, lo cual complica el diagnóstico.

La inespecificidad del dolor muscular se debe a que puede ser producido por diferentes mecanismos fisiológicos. Puede tener como causa el daño muscular y la inflamación. Sin embargo, existe otro tipo de dolor, propio del músculo esquelético en ejercicio y del músculo cardíaco, denominado *metabólico* o *isquémico*, debido a su relación con el trabajo muscular³⁵. Este es el dolor, por ejemplo, de la claudicación intermitente o la angina de pecho. Cuando cesa el ejercicio, el dolor calma rápidamente. Esto ha llevado a pensar que probablemente la causa sea la producción de ciertos metabolitos en el músculo en ejercicio, sin embargo aún no se han identificado estos factores bioquímicos. Inicialmente se pensó que el ácido láctico podría ser uno de estos metabolitos, sin embargo el hecho de que existan mialgias en la enfermedad de McArdle, donde no se produce láctico, descarta esta hipótesis.

B. CLASIFICACIÓN BIOQUÍMICA. La gran heterogeneidad de las manifestaciones clínicas es más fácil de comprender si tenemos en cuenta que el déficit

bioquímico subyacente a nivel mitocondrial puede ser muy variado. Así, existe aún vigente una **clasificación bioquímica** de las enfermedades mitocondriales³¹ (Tabla 2). En cuanto a los enzimas de la cadena respiratoria, se agrupan en cinco complejos localizados en la membrana interna de la mitocondria:

a) **Complejo I (NADH coenzima Q oxidorreductasa)**: transfiere electrones desde la NADH a la coenzima Q. Se han descrito tres síndromes clínicos principales³⁶, uno de ellos caracterizado por miopatía con intolerancia al ejercicio y debilidad posterior, de comienzo a veces en adultos. Suele existir cierto grado de acidosis láctica basal, incrementada por el ejercicio.

b) **Complejo II (succinato coenzima Q oxidorreductasa)**: hasta hoy se han descrito 9 casos, de los cuales 2 presentaban miopatía con debilidad e intolerancia al ejercicio²⁴.

c) **Complejo III (coenzima Q citocromo c oxidorreductasa)**: se asocia con tres

Tabla 2. Clasificación de la patología mitocondrial en función de la alteración bioquímica.

I. Defectos del transporte

- Deficiencia de carnitina palmitoil-transferasa (CPT).
- Deficiencia de carnitina.

II. Defectos en la utilización del sustrato

- Deficiencia de piruvato carboxilasa.
- Deficiencia de complejo piruvato carboxilasa.
- Defectos en la β -oxidación de los ácidos grasos-

III. Defectos en el ciclo de Krebs.

- Deficiencia de fumarasa.
- Deficiencia de α -cetoglutarato deshidrogenasa.

IV. Defectos en la cadena respiratoria

- Deficiencias de complejos I, II, III, IV ó V.
- Defectos combinados de 2 o más complejos.

V. Defectos en el acoplamiento oxidación-fosforilación

- Síndrome de Luft.

presentaciones clínicas principales: miopatía pura con intolerancia al ejercicio⁷, fatiga precoz e hiperpnea, encefalomiopatía y miocardiopatía.

d) **Complejo IV (citocromo c oxidasa-COX-)**: los fenotipos clínicos descritos forman parte de dos grupos: en uno predomina la miopatía, en el otro la afectación cerebral³⁷. Las dos miopatías relacionadas con este déficit cursan con debilidad generalizada grave tras el nacimiento, pero mientras una de ellas tiene un pronóstico grave, en la forma benigna se producen remisiones en los dos primeros años de vida.

e) **Complejo V (ATP sintetasa)**: los déficits de este complejo tan sólo han sido documentados de forma esporádica en dos casos.

En ocasiones puede demostrarse el defecto conjunto de varios complejos enzimáticos. Sin embargo, la correlación de los defectos bioquímicos con el fenotipo clínico ha sido generalmente poco satisfactoria³². Un mismo déficit produce cuadros clínicos diferentes y un mismo cuadro clínico puede tener déficits enzimáticos diferentes.

C. PRUEBAS DE LABORATORIO. Pueden ser útiles las pruebas de laboratorio. La alteración bioquímica más típica de las enfermedades mitocondriales es el aumento de la concentración sanguínea de ácido láctico, particularmente en los trastornos de la cadena respiratoria. Pero esta elevación de ácido láctico basal no es constante ni específica en las enfermedades mitocondriales, y varía considerablemente en severidad en los distintos pacientes, encontrándose una franja entre el 30 %¹⁹ y el 70 %³⁸ de los enfermos. También se deben medir niveles de ácido pirúvico, tanto en sangre como en líquido cefalorraquídeo (LCR), y la relación láctico/pirúvico (los valores en LCR son los más sensibles)³⁹. Los niveles de creatinfosfokinasa (CPK) pueden ser normales o sólo ligeramente elevados¹, dado que la destrucción de fibras musculares no suele ser llamativa.

D. PRUEBAS DE ELECTROFISIOLOGÍA. Algunos procedimientos neurofisiológicos pueden proporcionar evidencia que apoyen el diagnóstico de una MM. Estos incluyen la audiometría, potenciales evocados multimodales, electroretinografía,

electroencefalografía, electromiografía y estudios de la conducción nerviosa³². Los estudios de neuroimagen, como la tomografía axial computerizada (TAC) o la resonancia magnética nuclear (RMN) pueden aportar igualmente indicios al diagnóstico, aunque carecen de especificidad. La mayoría de enfermos con lesiones en la TAC o RMN tienen disfunción importante del SNC^{19,40}, mientras que las formas exclusivamente musculares suelen tener estudios normales.

E. RMN ESPECTROSCOPICA. Otra técnica utilizada para el estudio de las MM es la resonancia magnética espectroscópica de fósforo o protones, sofisticada exploración que permite la medición incruenta de parámetros metabólicos musculares^{41,42}. Estos parámetros incluyen el nivel de fosfato inorgánico (Pi), fosfocreatina (PCr), adenosin trifosfato, difosfato y monofosfato (ATP, ADP and AMP) y pH intracelular. Pueden ser determinados en el músculo en reposo o después del ejercicio. El parámetro más frecuentemente obtenido en estos pacientes ha sido una elevación en el cociente Pi/PCr causado por un aumento significativo en el Pi, así como por un descenso en la PCr. Sin embargo, estos hallazgos no son específicos ya que pueden encontrarse en enfermedades musculares donde la necrosis o la isquemia es prominente, como las miopatías inflamatorias o las distrofias. La RMN espectroscopia tras ejercicio muscular aún no se encuentra disponible en la mayoría de los centros.

F. EL TEST DE ISQUEMIA DEL ANTEBRAZO. Este test, inicialmente utilizado por McArdle, es el medio de valoración del metabolismo anaerobio muscular más ampliamente utilizado^{43,44,45}. Se realiza colocando un catéter en una vena antecubital y tras la toma de una muestra basal se coloca un manguito de presión en el brazo, inflado a una presión por encima de la presión arterial. Después el paciente realiza ejercicios repetitivos con la mano durante un minuto. Posteriormente se desinfla el manguito y se obtienen inmediatamente una serie de muestras sanguíneas. La isquemia impide la capacidad para la fosforilación oxidativa, mediante el bloqueo de la disponibilidad del O₂.

Así, durante la alta demanda metabólica producida por el ejercicio del antebrazo máximo, sólo están disponibles las vías metabólicas anaerobias para refosforilar el ADP. Los resultados son la activación máxima de la glucogenolisis y las tasas máximas de producción de ácido láctico. También aumenta la alanina. Se produce igualmente la hidrólisis de la fosfocreatina, con producción de fosfato inorgánico (Pi). El trabajo en condiciones de isquemia también aumenta la producción de amonio e inosina monofosfato (IMP), y se producen otros metabolitos del catabolismo de las purinas, como inosina, hipoxantina y xantina⁴⁶. Todos estos metabolitos mencionados difunden rápidamente a la sangre y sus niveles en sangre venosa pueden ser utilizados para monitorizar la integridad y los niveles de activación de estas vías metabólicas. Ello supone que estos niveles dependeran, entre otras cosas, del trabajo y la fuerza generada por los músculos. Por lo tanto, para poder realizar comparaciones válidas es preciso realizar un ejercicio de intensidad relativa similar⁴⁷. Otro factor que influye es la tasa de aflujo de estos metabolitos a la sangre. Estos factores hacen que la interpretación del test sea a veces poco objetiva. Los resultados no son comparables, por otro lado, a los de un test de ejercicio progresivo, ya que este último es un ejercicio dinámico (no estático) y no se realiza en condiciones de isquemia como el anterior.

El test de isquemia ha demostrado su utilidad en el diagnóstico de las glucogenosis⁴⁸, donde no se eleva el láctico tras la prueba, y en el déficit de mioadenilato deaminasa, donde existe un bloqueo en la producción de inosina e hipoxantina⁴⁹. Sin embargo, datos limitados sugieren que los pacientes con defectos en la cadena respiratoria tienen una capacidad relativamente normal para el ejercicio en isquemia⁵⁰. Una explicación aceptable es que la capacidad para el ejercicio en isquemia depende en gran parte de la glucogenolisis anaerobia y de la ruptura de la fosfocreatina como fuente de ATP y ninguno de estos procesos se encuentran alterados en este tipo de pacientes.

G. LA PRUEBA DE ESFUERZO. La fisiopatología del ejercicio ha sido estudiada en detalle en relación con una amplia variedad de enfermedades, fundamentalmente cardiovasculares y pulmonares⁵¹. Hechos comunes en muchas MM,

como ya se han comentado, son la debilidad inducida por el ejercicio, las mialgias y la intolerancia al ejercicio. Parece lógico pensar, por lo tanto, que los test de ejercicio podrían ser muy útiles en este tipo de pacientes. Los test de ejercicio en las enfermedades musculares proporcionan un medio para acceder a la capacidad de ejercicio de forma cuantitativa, reproducir los síntomas inducidos por el ejercicio e investigar la fisiopatología de la limitación al ejercicio⁵². El ejercicio es una herramienta poderosa para la evaluación de la integridad de las vías metabólicas y para evaluar las respuestas fisiológicas al mismo, las cuales están relacionadas con el estado del metabolismo energético muscular. Así, las pruebas de ejercicio tienen un gran interés en la investigación de las enfermedades del metabolismo energético muscular. Sin embargo, se han realizado pocos estudios detallados utilizando pruebas de esfuerzo en pacientes con MM, fundamentalmente debido a la baja prevalencia de estas enfermedades y a los problemas asociados para su reconocimiento y diagnóstico. Estos estudios serán comentados en otro apartado.

H. CLASIFICACIÓN GENÉTICA. Las enfermedades mitocondriales revisten un gran interés desde el punto de vista genético ya que algunas pueden transmitirse por vía materna. Esto se debe a que las mitocondrias son las únicas organelas celulares que poseen su propio ADN (ADNmt o ADN mitocondrial), que se transmite en el óvulo materno, y un sistema completo para la replicación, transcripción y traslación. Aunque el ADNmt fue descubierto hace 30 años, su importancia en la patología humana ha aumentado en los últimos 7 años, en los cuales se han descrito numerosas mutaciones⁵³, lo que ha motivado que en la actualidad prevalezcan las clasificaciones genéticas de estas entidades. Sin embargo, sólo una parte de las enfermedades mitocondriales son producidas por alteraciones del ADNmt, ya que también se han descrito deleciones y mutaciones del ADN nuclear. Desde 1981 se conoce la secuencia completa del ADNmt. Consiste en una molécula circular de doble cadena que codifica la síntesis de 13 subunidades de 4 complejos enzimáticos de la cadena respiratoria⁵⁴. La reproducción del genoma mitocondrial es de 6 a 7 veces más frecuente que la del nuclear, por lo que su tasa de mutaciones es más elevada.

Por otro lado hoy se conoce que un determinado fenotipo se hará aparente sólo cuando la proporción del correspondiente ADNmt mutado alcance un valor crítico, conocido como efecto umbral. Sin embargo, no hay que olvidar que más del 90 % de las proteínas mitocondriales son codificadas por el genoma nuclear, sintetizadas en el citoplasma e importadas posteriormente a la mitocondria para su ubicación definitiva.

Aún existen dificultades para correlacionar los defectos genéticos observados con las alteraciones bioquímicas, así como su posterior repercusión en la expresión fenotípica hística. En la actualidad, el estudio de ADNmt en sangre venosa periférica mediante la técnica de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es ya el primer paso aconsejado para el estudio de pacientes con fenotipos clínicos sugestivos de mutaciones o deleciones en el ADNmt⁵⁵. Sin embargo estas técnicas aún no están disponibles en la mayoría de centros de estudio de las MM.

I. BIOPSIA MUSCULAR. La descripción de las denominadas *ragged red fibers* (*FRR*)⁵ supuso un valioso marcador diagnóstico para las enfermedades mitocondriales¹, fundamentalmente para las asociadas a defectos de la cadena respiratoria. Además de los hallazgos ya comentados, en las fibras rojas rasgadas se puede objetivar un exceso de glóbulos lipídicos (miopatías por depósito de lípidos) y a menudo existe una ausencia de actividad para la citocromo c oxidasa (COX), que impide su tinción bioquímica. En microscopia electrónica se observan los acumulos mitocondriales en las localizaciones antes referidas, con anomalías en la morfología o tamaño mitocondrial, además de inclusiones paracristalinas (de naturaleza y origen desconocidos) y anomalías en la configuración de las crestas mitocondriales^{31,32}.

Los criterios morfológicos, por tanto, proporcionan datos importantes para el diagnóstico de las MM, pero hay que tener en cuenta algunas limitaciones. Es importante saber que las FRR no son específicas de MM, y pueden estar ausentes en trastornos debidos a defectos del transporte o utilización del sustrato y defectos en el ciclo de Krebs. Esto es lo que ocurre, por ejemplo, en los trastornos del metabolismo lipídico que afectan al músculo esquelético. Así, en las miopatías por depósito de lípidos (miopatías lipídicas),

donde existe un trastorno en la β -oxidación mitocondrial, el hecho más característico y definitorio son los depósitos anormales de lípidos a nivel celular, sobre todo en las fibras tipo I, aunque a veces se acompañan de anomalías mitocondriales⁵⁶. En estas miopatías por depósito de lípidos a veces no se puede demostrar el déficit enzimático.

Por contra, pueden encontrarse cambios similares, con FRR en otras patologías como la distrofia muscular de Duchenne, distrofia miotónica, atrofia muscular espinal, polimiositis, parálisis periódicas y déficit de maltasa ácida⁵⁷. Ninguno de los cambios estructurales es específico de una MM particular⁵⁸. No existe una correlación entre los hallazgos de la biopsia muscular, el fenotipo clínico, el déficit enzimático de la cadena respiratoria o el trastorno genético del ADN mitocondrial.

Por tanto, se puede deducir que la existencia de una biopsia muscular normal en un paciente con sospecha clínica de MM no descarta el diagnóstico. Sin embargo, los hallazgos de la biopsia muscular generalmente sugieren el diagnóstico de MM, y en muchos casos han impulsado nuevas investigaciones que han llevado al descubrimiento del defecto⁵⁹. Además del estudio morfológico, se deben realizar estudios histoquímicos, determinaciones de los complejos de la cadena respiratoria y estudios de la función mitocondrial.

IV. FISIOLÓGÍA DEL EJERCICIO. ENERGÉTICA MUSCULAR.

A. LOS TIPOS DE FIBRAS MUSCULARES. El músculo esquelético humano genera la fuerza para la contracción mediante una serie de interacciones miofibrilares entre actina y miosina, las cuales requieren energía, suministrada mediante la hidrólisis del enlace fosfato terminal del ATP. El músculo está compuesto por dos tipos de fibras diferentes, con diferentes características mecánicas y metabólicas, lo cual tiene importantes implicaciones para la realización de ejercicio^{51,60}. La clasificación más común de los tipos de fibra está basada en el tiempo del pico de tensión tras la estimulación. Las *fibras tipo I* tienen relativamente largo tiempo de desarrollo del pico de tensión, de ahí que estén catalogadas como de *contracción lenta*. Son relativamente resistentes a la fatiga como

resultado de su alta concentración de enzimas oxidativos y de su capilaridad. Son también llamadas fibras rojas por su alto contenido en mioglobina. Las *fibras tipo II* tienen relativamente tiempos de desarrollo rápido del pico de tensión, y se conocen como de *contracción rápida* (o fibras blancas debido a la ausencia de mioglobina). Son relativamente pobres en enzimas oxidativos y capilaridad. Para las tareas que requieren gran velocidad y corta duración se requiere una alta densidad de fibras tipo II. Sin embargo, para actividades de resistencia, el perfil enzimático de las fibras tipo I confiere considerables ventajas con respecto a la resistencia a la fatiga y al sostenimiento de la tarea.

Existen diferencias hereditarias en la proporción de fibras, de manera que algunas personas poseen considerablemente más fibras de contracción rápida que de contracción lenta⁶¹. Se sabe que el ejercicio de resistencia puede aumentar notablemente la concentración de enzimas oxidativos, el número de mitocondrias y la densidad capilar en ambos tipos de fibras (sobre todo en las tipo I), llevando a un mayor mantenimiento de una carga de trabajo determinada^{62,63}. Para tareas que requieren relativamente bajos niveles de generación de fuerza muscular, tal como el ejercicio de intensidad ligera o moderada sobre tapiz rodante o cicloergómetro, son reclutadas de forma predominante las fibras tipo I, más eficientes y más aeróbicas⁶⁴. De ello se deduce, que los test de ejercicio cardiopulmonar pueden ser muy útiles en el estudio de las miopatías metabólicas con alteración del metabolismo oxidativo, ya que estimulan las fibras tipo I, precisamente las que tienen un mayor poder oxidativo.

La fuente básica de energía para la contracción muscular es la hidrólisis de ATP a ADP. El depósito de ATP disponible en el músculo esquelético es extremadamente pequeño, pero suficiente para alimentar las reacciones durante unos segundos si la cantidad de trabajo es alta y no se resintetiza de nuevo. Por lo tanto, es esencial que se forme nuevo ATP de forma continua. Prácticamente todo el ATP es resintetizado por tres procesos metabólicos: las reacciones de la creatinquinasa (que hidroliza la fosfocreatina), la glucólisis y la fosforilación oxidativa. Pero para ello es necesario el uso de otros combustibles (es decir, carbohidratos, ácidos grasos libres y cuerpos cetónicos) que son catabolizados por la mitocondria muscular⁶⁵.

El principal combustible carbohidrato es el glucógeno intracelular, derivado de la glucosa sanguínea; ésta puede ser utilizada directamente, pero la mayoría de la glucosa que entra en el músculo es convertida primero en glucógeno. El principal combustible lipídico son los ácidos grasos libres (FFA) plasmáticos, con una pequeña contribución de los depósitos de lípidos intracelulares. Los carbohidratos pueden ser catabolizados tanto de forma aeróbica como anaeróbica, pero los lípidos tan sólo de forma aeróbica⁶⁵.

El cociente respiratorio (relación entre el VCO_2 y el VO_2) de los músculos en reposo tiene un valor cercano a 0.8, debido a dependencia muscular casi total de la oxidación de los FFA. En reposo y durante el ejercicio ligero, el metabolismo muscular es completamente aeróbico, y en este caso los lípidos son el principal combustible⁶⁶, si los niveles plasmáticos de FFA son adecuados y el flujo sanguíneo muscular aumenta normalmente con el ejercicio. La movilización de sustratos lípidos da como resultado un progresivo aumento en los FFA plasmáticos. Los niveles séricos de β -hidroxibutirato también aumentan, indicativo de un aumento de la oxidación de los sustratos grasos por el hígado y el músculo esquelético. A medida que aumenta la intensidad del ejercicio, aumenta la proporción de carbohidratos en la mezcla de combustible, ya que los lípidos sólo no pueden proporcionar la energía. Los depósitos musculares de glucógeno son consumidos gradualmente, y entonces el ejercicio sólo puede ser proseguido a la tasa permitida por la oxidación de los FFA⁶⁷. Los atletas entrenados, cuyos músculos tienen una mayor capacidad para el metabolismo oxidativo, usan los FFA de forma más efectiva que la población sedentaria y así consumen los depósitos de glucógeno más lentamente, permitiéndoles hacer ejercicio durante más tiempo a una mayor tasa de trabajo⁶⁸.

La fosforilación oxidativa es la mayor fuente cuantitativa de energía para la nueva síntesis de ATP, mientras que la glucólisis anaerobia y la creatinquinasa juegan unos papeles cuantitativamente más limitados⁵². La ventaja de la fosforilación sobre el metabolismo anaerobio es su alta producción de ATP por mol de sustrato y el hecho de que los productos finales, agua y dióxido de carbono (CO_2), son eliminados enseguida de los músculos en ejercicio, y de esta manera no promueven la fatiga muscular⁴⁷. Las desventajas del metabolismo anaerobio consisten en su rápida depleción y en la acumulación de

productos finales del metabolismo (es decir, protones y fosfato inorgánico) asociados con el desarrollo de fatiga muscular^{52,64}. Si existe un bloqueo en el sistema de transporte de electrones (es decir, ausencia de disponibilidad del O₂ para servir como el oxidante terminal o deficiencia en uno o más de los enzimas del transporte de electrones o si los transportadores de la membrana mitocondrial no pueden seguir el ritmo de la carga de hidrógeno) el NADH₂ debe ser reoxidado a NAD a través del mecanismo piruvato a lactato^{69,70}. De esta manera el proceso glucolítico puede continuar y producir 1 ATP por molécula de lactato producida a partir de glucosa. Así, en las MM la existencia de un defecto en algún enzima de la cadena mitocondrial teóricamente conllevará una limitación metabólica para la realización de ejercicio, lo cual podría explicar la intolerancia al ejercicio de estos pacientes, con aparición de fatiga precoz.

Durante el ejercicio, las reacciones energéticas musculares son estimuladas, y por tanto el sistema cardiovascular y pulmonar responden ante la necesidad de aumentar el intercambio gaseoso. Así, la transferencia de CO₂ y O₂ entre la mitocondria y el aire requiere una coordinación perfecta de los mecanismos cardiovascular y respiratorio acoplada con la actividad metabólica celular⁵¹.

B. RESPUESTA CARDIOVASCULAR AL EJERCICIO. El símbolo VO₂ indica la captación de oxígeno por el pulmón, y equivale al consumo de oxígeno por las células en la situación de estado-estable. Por lo tanto, constituye un parámetro obtenido durante la prueba de esfuerzo, que nos informa del metabolismo oxidativo celular. Se expresa en litros/minuto, mililitros/kg/min o en % de su teórico. El VO₂ depende tanto del grado de desaturación de la hemoglobina (CvO₂) como del flujo de sangre pulmonar (Q, equivalente al gasto cardíaco), es decir: $VO_2 = Q (CaO_2 - CvO_2)$, donde CaO₂ es la concentración arterial de oxígeno, y CaO₂-CvO₂ es la diferencia arteriovenosa (Dif.A-V) de oxígeno. El gasto cardíaco (Q) aumenta en relación lineal con el VO₂ a lo largo del ejercicio (con una relación 5:1)^{71,72}, independientemente de la edad, peso, nivel de entrenamiento o masa muscular en ejercicio. El aumento del Q es resultado tanto del aumento en la frecuencia

cardíaca (FC) como en el volumen sistólico (VS)⁷³ en la posición incorporada, no así en supino. La Dif. A-V aumenta hasta un 15 % durante el ejercicio. A partir de modificaciones de la ecuación anterior podemos inferir que $VO_2/FC = VS (CaO_2 - CvO_2)$. La variante VO_2/FC se conoce como pulso de oxígeno y aumenta progresivamente a lo largo del esfuerzo, siendo mayor en el ejercicio máximo en sujetos sanos, debido tanto a un mayor VS como a una mayor dif.A-V de O_2 ⁶⁴. Si asumimos que el VS aumenta rápidamente en el esfuerzo progresivo, alcanzando pronto su valor máximo⁷³, el pulso de oxígeno reflejará los cambios en la dif. A-V O_2 . El aumento en la FC durante el ejercicio es un resultado del descenso en el tono vagal y del aumento de la estimulación simpática⁷⁴: el primero predomina en un rango de trabajo más bajo y el segundo se hace progresivamente más importante con el aumento de la cantidad de trabajo. Este aumento en el gasto cardíaco es dirigido a las unidades musculares que se están contrayendo, gracias a la vasodilatación local existente en las mismas. Esta vasodilatación no se conoce bien aún pero parece favorecida por el aumento local de K^+ , H^+ , osmolaridad, temperatura, catecolaminas y por el descenso local de la PO_2 ⁷⁵.

C. RESPUESTA VENTILATORIA AL EJERCICIO. El aumento de Q a lo largo del esfuerzo provoca un aumento del retorno venoso secundario a la compresión venosa de los músculos en contracción, un aumento en la presión del ventrículo derecho, en la presión arterial pulmonar y una dilatación del lecho vascular pulmonar⁵¹. Esta dilatación da lugar a la perfusión de unidades pulmonares previamente no perfundidas y aumenta la perfusión en las restantes. El CO_2 liberado a la sangre por los tejidos llega al pulmón en forma de un aumento en el flujo pulmonar y en el contenido de CO_2 y debe ser eliminado por el pulmón para alcanzar la homeostasis gaseosa sanguínea. La ventilación minuto (VE) generalmente aumenta al nivel requerido para eliminar el CO_2 en exceso. El aumento de la ventilación es debida fundamentalmente a un aumento del volumen corriente (VT) a intensidades bajas y moderadas de trabajo, y a un aumento de la frecuencia respiratoria (FR) a una mayor intensidad del mismo. El incremento del VE es tan preciso que la presión arterial de CO_2 ($PaCO_2$) se mantiene cercana a los niveles basales, cuando

el ejercicio se realiza por debajo del umbral láctico. Aunque algunos investigadores describen pequeños incrementos o descensos en la PaCO_2 durante el ejercicio moderado, Ward et al⁷⁶ encontraron que la PaCO_2 no cambiaba de forma apreciable. Cuando la tasa de trabajo es aumentada de forma rápida, sin embargo, se demuestra un pequeño pero significativo aumento en la PaCO_2 ⁷⁷. A cargas de trabajo por encima del umbral láctico existe generalmente una hipocapnia arterial constante, resultado de la acidemia metabólica compensada.

D. FACTORES LIMITANTES DEL EJERCICIO EN NORMALES. Los factores que limitan el VO_2max en los sujetos normales son aún controvertidos, a pesar de ser un tema muy estudiado.

Para cualquier individuo, las necesidades metabólicas específicas para un ejercicio determinado dependen de un gran número de variables. Una variable importante es el modo de contracción, es decir, si el ejercicio es *dinámico* (andar, correr, nadar, pedalear) o *estático* (empujar o tirar de un objeto pesado, esquí acuático...). Una consideración importante en el ejercicio estático es el grado de isquemia que pueda provocar al músculo. El aumento excesivo de la presión intramuscular durante el ejercicio estático de alta intensidad disminuye la presión de perfusión efectiva, limita el flujo de sangre al músculo y el suministro de O_2 , aumentando de esta manera la dependencia del metabolismo anaerobio⁷⁸. Durante las contracciones isométricas en condiciones de isquemia total, la producción de lactato es responsable del 60 % de la producción de ATP⁷⁹. Sin embargo, en el ejercicio dinámico a un 70 % del VO_2max la producción de lactato es responsable de un 2 % de la resíntesis total de ATP⁸⁰.

La masa muscular activa también es importante, encontrándose en relación con una mayor respuesta cardiovascular, pulmonar y neuroendocrina para aumentar las demandas del metabolismo oxidativo⁷².

Andersen y Saltin han proporcionado amplias evidencias de que el gasto cardíaco máximo es un factor limitante⁸¹, sobre todo en los ejercicios en que intervienen grandes masas musculares durante 3 a 10 minutos, requiriendo carbohidratos como principal fuente

oxidativa. Prampero⁸² ha analizado recientemente estos factores, según un modelo multifactorial derivado de la ecuación de la conductancia de O₂, llegando a la conclusión de que el papel relativo del transporte de O₂ en la circulación como factor limitante es de 0.5, mientras que el papel de la ventilación, la transferencia de O₂ desde los capilares a la mitocondria y el consumo por esta última como factores limitantes es insignificante.

Otras variables importantes son la intensidad y la duración del ejercicio, que influirán en la activación de los diferentes sistemas metabólicos musculares. En ejercicios de intensidad inferior al 50 % del VO₂max los sustratos oxidativos utilizados son los ácidos grasos plasmáticos (FFA) y la glucosa sanguínea⁸³, utilizándose el sistema aerobio⁶¹. La fracción de FFA que interviene en este tipo de ejercicio aumenta con la duración del mismo, de manera que los sujetos normales pueden realizar potencialmente ejercicio de intensidad ligera a moderada durante muchas horas⁸⁴. A medida que aumenta la intensidad del ejercicio existe un aumento progresivo en la oxidación de los carbohidratos respecto de los FFA, siendo el glucógeno el combustible dominante en trabajos por encima del 50 % del VO₂máx⁵². La duración del ejercicio a intensidades por encima del 70-80 % del VO₂máx está relacionada directamente con el contenido inicial de glucógeno muscular⁸⁵. El punto de fatiga se corresponde con la depleción total de glucógeno. La intensidad del ejercicio se expresa normalmente en términos absolutos, es decir, en términos de potencia desarrollada (vatios de trabajo externo conseguido o litros de oxígeno consumidos).

Por supuesto, el grado de entrenamiento será otro factor limitante, y como ya se ha comentado, los sujetos entrenados alcanzan picos mayores de VO₂max que los sedentarios, debido fundamentalmente a un aumento del gasto cardíaco y de la dif. A-V O₂.

En los pacientes con enfermedades musculares, en particular con defectos del metabolismo energético muscular, el gasto cardíaco máximo es habitualmente normal, pero la dif. A-V O₂ sistémica máxima, indicativa de la extracción muscular de O₂, y el VO₂max están claramente descendidos⁵². El gran número de factores limitantes del ejercicio realza la importancia del estudio de las enfermedades musculares, sobre todo las asociadas a un defecto del metabolismo energético.

E. EL UMBRAL ANAEROBIO. METODOS DE DETECCION. El concepto de umbral anaerobio (AT) fue introducido por primera vez por Wasserman y McIlroy⁸⁶ y representa el momento en el cual el metabolismo anaeróbico suplementa la energía generada por el metabolismo aeróbico durante el ejercicio, existiendo además un aumento significativo en la producción de ácido láctico⁷⁰. El uso del aumento del ácido láctico sanguíneo como marcador del AT sigue siendo uno de los aspectos más controvertidos del metabolismo del ejercicio^{87,88,89}. Sin embargo, tiene una amplia e importante aplicación clínica como herramienta diagnóstica y como indicador del nivel de ejercicio que puede ser tolerado durante el ejercicio prolongado, y también como referencia del nivel de ejercicio que debe usarse en la rehabilitación y en los programas de condicionamiento⁹⁰.

Describiremos los principales métodos para su detección, los cuáles pueden ser divididos principalmente en métodos invasivos y no invasivos.

1. Determinación INVASIVA. La determinación invasiva es el patrón oro para la medida del aumento brusco del ácido láctico sanguíneo. La opción óptima debería ser obtener una muestra de sangre venosa mixta de una vía venosa central cuando se encuentra disponible, lo cual reflejaría el lactato del organismo total. Si existe ya un catéter intraarterial para la medición del intercambio gaseoso pulmonar ésta debe de ser la segunda opción. Se pueden obtener, sin embargo, resultados válidos en la clínica a partir de sangre venosa periférica recogida mediante un cateter venoso⁹¹, puesto que no existen diferencias en el umbral láctico respecto del determinado en sangre arterial. Las muestras sanguíneas pueden ser recogidas en reposo y, dependiendo de la duración esperada del test y de la exactitud con que se quiera determinar el umbral láctico (LT), cada minuto u otro intervalo durante el ejercicio y en los 2 minutos postejercicio. El ácido láctico puede ser medido en sangre total y en plasma aunque los valores son diferentes. Para determinar el umbral láctico, sin embargo, (es decir, el cambio brusco en el lactato durante el ejercicio) se pueden obtener resultados similares con cualquiera de los dos métodos.

Para la determinación del umbral, el mejor método consiste en representar los

valores de ácido láctico en MEq/L o Mmol/L sobre el eje vertical y el VO_2 , tiempo⁹² o potencia sobre el eje horizontal. Se ajusta a ojo una línea a la primera pendiente (antes de que se sospeche el LT) y la otra línea a la segunda pendiente (después del presunto LT). El VO_2 en el cual se cruzan ambas líneas es el LT. También se puede determinar visualmente tomando el punto donde se dispara o cambia de pendiente bruscamente la curva de ácido láctico.

Para Beaver et al⁹³, parece ser más fácil de hallar el punto de corte si se representa el logaritmo del lactato (en el eje Y) frente al VO_2 (eje X) e incluso mejor si se representa el log del lactato frente al log del VO_2 .

Habitualmente cuando el ácido láctico no puede ser medido se usa el bicarbonato estándar, el cual cambia recíprocamente con los cambios del ácido láctico.

2. Determinación NO INVASIVA del umbral anaerobio. Para comprender este tipo de determinación hay que partir del supuesto de que el aumento brusco del ácido láctico es tamponado por el bicarbonato, el cual sucesivamente forma CO_2 . Todos los métodos no invasivos están basados en el aumento desproporcionado en el CO_2 y en su efecto sobre la ventilación minuto y otros parámetros ventilatorios.

a) Método convencional. Este método está basado en el análisis convencional del VE/VO_2 , VE/VCO_2 , PetO_2 (presión parcial de O_2 al final de la espiración), PetCO_2 (presión parcial de CO_2 al final de la espiración) y R (relación de intercambio respiratorio o cociente VCO_2/VO_2)^{94,95}. El AT es determinado cuando el VE es estimulado debido al exceso de VCO_2 , de manera que el cociente VE/VO_2 y PetO_2 comienzan a aumentar sin un cambio en el cociente VE/VCO_2 y PetCO_2 , debido a que el VE aumenta proporcionalmente al VCO_2 y aún no se ha desarrollado acidosis metabólica. Este período es denominado de tamponamiento isocápnico y generalmente dura 2 minutos cuando se emplea un test progresivo. Con posteriores aumentos en la formación de ácido láctico se desarrolla acidosis metabólica, la cual produce un estímulo adicional que aumenta la ventilación fuera de la proporción del VCO_2 , aumentando también el cociente VE/VCO_2 .

No se conocen bien los mecanismos fisiológicos que relacionan la respuesta

ventilatoria con la acidosis metabólica pero probablemente existen influencias metabólicas, neurogénicas y humorales⁹⁶. Por otro lado, existen otros factores (además de la acidosis láctica), que afectan al VE durante el ejercicio de intensidad moderada o alta, como la temperatura corporal, las catecolaminas⁹⁶, incluso la concentración arterial de potasio⁹⁷ y el control del sistema nervioso autónomo⁹⁸.

En el punto donde el VCO_2 comienza a producirse en exceso respecto del VO_2 la R es aproximadamente 1. La aproximación práctica para la determinación del AT usando el método convencional consiste en mirar el punto más bajo del VE/VO_2 antes de que comience a elevarse consistentemente, coincidiendo con la ausencia de cambio en el VE/VCO_2 , y con una R de alrededor de 1. El VO_2 correspondiente a este punto es el AT. Este método se denomina *umbral ventilatorio* y *umbral del equivalente ventilatorio* cuando sólo se usan el VE/VO_2 y el VE/VCO_2 . Para poder utilizar este método debe de existir una respuesta ventilatoria normal, de manera que si el control de la respiración es anormal el AT determinado por este método puede ser erróneo.

b) Método de la V-slope. Se basa en la medición directa del VCO_2 y su relación con el VO_2 . Antes del AT, existe una relación lineal entre la producción de CO_2 y el consumo de O_2 , mientras que en el AT el CO_2 producido está en relación con la producción de lactato y no con el VO_2 . De este modo la pendiente del VCO_2 versus el VO_2 cambia y se hace más elevada. El VO_2 en el cual ocurre el cambio en la pendiente se corresponde con el AT. Este método, propuesto por Beaver et al⁹⁹, también denominado *umbral de intercambio gaseoso* requiere mediciones respiración a respiración, filtrado de los datos y cálculos matemáticos que requieren una calculadora. Sin embargo, no todos los sistemas para mediciones cardiovasculares durante el ejercicio incluyen tratamiento matemático del método de la V-slope, lo cual limita su uso.

c) Método de la V-slope modificado. Sue et al¹⁰⁰ simplificaron el método de la V-slope, haciéndolo accesible al cálculo manual. La mayoría de los sistemas automatizados han sido programados para su determinación. Para el cálculo del AT

manualmente se ajusta una línea paralela a la línea de identidad en la porción más baja del VCO_2 frente al VO_2 . El AT es el VO_2 correspondiente al punto donde la pendiente de esta relación se aparta de la línea de identidad.

d) Validez de la determinación no invasiva del umbral anaerobio. Numerosos estudios han comparado los métodos no invasivos con el del umbral láctico. Estos estudios incluyen tanto sujetos normales como pacientes con enfermedad cardiovascular o pulmonar. Así, mientras algunos investigadores han encontrado buenas correlaciones entre el AT determinado tanto por métodos invasivos como no invasivos^{92,100}, otros autores encuentran malas correlaciones^{101,102,103}. La exactitud del AT por determinaciones no invasivas parece estar relacionada con el investigador, el protocolo usado, el sistema usado para la recogida de datos, los sujetos estudiados y las peculiaridades y variaciones de los métodos usados. Más recientemente, Belman et al¹⁰⁴ han comprobado que los índices de intercambio gaseoso (V-slope y equivalente ventilatorio) no son útiles para la determinación de la acidosis metabólica en pacientes con EPOC grave, para los cuales fue diseñado el método de la V-slope. Fundamentalmente, el patrón oro en cualquier paciente debe de ser la determinación del umbral láctico. Parece que no existe una clara ventaja de la técnica de la V-slope o V-slope modificada sobre las técnicas convencionales⁹², aunque en teoría debería de ser exacto en todos los pacientes.

En un trabajo realizado por nuestro grupo recientemente¹⁰⁵ hemos podido comprobar que en pacientes con miopatías metabólicas el umbral anaerobio es más precoz cuando se determina de forma invasiva, es decir, mediante el umbral láctico, siendo más tardío, aunque ligeramente, con los métodos no invasivos (método del equivalente y V-slope). Por otro lado, la correlación interobservador para la V-slope no es buena ($r^2=0.36$, $p>0.05$), de ahí que nosotros aconsejemos el umbral láctico para este tipo de pacientes. Sin embargo, si éste método no puede ser aplicado, podría utilizarse el método del equivalente complementado con la V-slope, teniendo en cuenta que podemos encontrar diferencias de hasta 245 ml/min con respecto al umbral láctico.

3. Causas potenciales del umbral láctico.

a) **Limitación de la disponibilidad de oxígeno.** Si el oxígeno no puede utilizarse como oxidante terminal en la cadena de transporte de electrones se produce ácido láctico para mantener la producción de ATP. Sin embargo, no parece lógico suponer que el aumento del ácido láctico se deba simplemente a la ausencia de disponibilidad del oxígeno. Es más correcto suponer que el aumento del ácido láctico se debe a que la tasa de producción corporal excede la tasa de utilización del mismo. El argumento de que la limitación de oxígeno es responsable del comienzo de la acidosis láctica durante el ejercicio progresivo se apoya en la evidencia de que si se añade O_2 en la inspiración de sujetos que están en ejercicio se retrasa el comienzo de la acidosis láctica¹⁰⁶. Por otro lado, la concentración de ácido láctico está reducida cuando los sujetos hacen ejercicio en situación de hiperoxia. Al contrario, la reducción aguda de la PO_2 inspirada reduce el umbral láctico, y la concentración de ácido láctico sanguíneo es más alta a una determinada cantidad de trabajo por encima del umbral. El hecho de que cualquier medio de inducción de hipoxia tisular (hipóxico, anémico, inactividad o histotóxico) pueda producir este efecto parece proporcionar una evidencia incontrovertible de que el umbral láctico es un mecanismo O_2 -dependiente⁹⁰.

Algunos investigadores opinan¹⁰⁷, sin embargo, que parece poco probable que la disponibilidad del O_2 sea exclusivamente responsable de la producción de ácido láctico, puesto que éste se produce en muchas situaciones desarrolladas en condiciones totalmente aeróbicas, sin que puedan dar una explicación razonable para este fenómeno.

b) **Limitación de la tasa enzimática.** Como ya se ha comentado, el entrenamiento de resistencia o "endurance" aumenta numerosos factores implicados en la transferencia de energía oxidativa⁶², por ejemplo, la densidad mitocondrial¹⁰⁸, algunos enzimas del ciclo de Krebs (como la succinato dehidrogenasa), la actividad de las enzimas de la cadena respiratoria mitocondrial (como la citocromo oxidasa), con el consiguiente aumento en la tasa de producción de ATP¹⁰⁹ y la mioglobina (lo cual facilita la difusión del O_2).

Aunque el aumento en la capacidad oxidativa del músculo de los sujetos entrenados sugiere un papel de la capacidad enzimática oxidativa en el comienzo de la anaerobiosis, no se ha demostrado que las enzimas mitocondriales, por si mismas, sean limitadoras de la tasa en el umbral láctico⁹⁰. Una investigación reciente demostró que la acumulación de ácido láctico ocurrió en el músculo rojo del perro cuando éste realizaba contracciones a una PO_2 local por encima de la tensión de O_2 crítica mitocondrial¹¹⁰, lo cual sugiere que existen otros factores implicados además de la disponibilidad de oxígeno. Sin embargo, la demostración de que el aumento de la PO_2 inspirada aumenta el umbral láctico parece invalidar esta hipótesis. El estudio del umbral láctico en los pacientes con enfermedades mitocondriales podría aclarar algunos de estos aspectos.

c) Los tipos de fibra que componen el músculo. El número de mitocondrias y el potencial oxidativo de las fibras tipo I tiende a ser significativamente mayor que aquellas de las fibras tipo II⁵¹. Como consecuencia, la producción de ácido láctico es más probable si el aumento de la potencia es producido por las fibras tipo II que por el uso de fibras tipo I.

V) LA PRUEBA DE ESFUERZO EN LA PATOLOGÍA NEUROMUSCULAR.

Los test de ejercicio cardiopulmonar se han aplicado al estudio de la patología neuromuscular, aunque tienen menos difusión que otros métodos de diagnóstico. La debilidad, la fatiga y el dolor muscular son síntomas que en ocasiones son difíciles de valorar de forma objetiva. La prueba de ejercicio puede reproducir y ayudar a establecer la severidad de tales síntomas con mayor o menor objetividad, proporcionando, además, un mejor conocimiento de la fisiopatología de la limitación al ejercicio, sobre todo en los trastornos del metabolismo oxidativo.

Aunque en principio la prueba de esfuerzo podría parecer una herramienta apropiada

para la valoración de una amplia variedad de enfermedades neuromusculares, las formas comunes de test son, a veces, difíciles de aplicar, debido a la variabilidad en la severidad de los distintos grupos musculares en las diferentes enfermedades¹¹¹. Es obvio que los pacientes con espasticidad muscular o trastornos en la coordinación de movimientos difícilmente podran realizar una prueba de esfuerzo. En estos casos, son más apropiados los métodos para la medición de la fuerza muscular y la valoración de la fatiga de los músculos sometidos a contracción voluntaria y estimulación nerviosa, así como el análisis de los patrones de movimiento³³. Sin embargo, en algunas miopatías no existe disminución de la fuerza muscular, como ocurre en muchas miopatías metabólicas, y por tanto estos métodos de estudio pueden ser poco útiles. Por otra parte, se ha demostrado que un sujeto sano puede ser capaz de generar hasta un 80 % del VO_2 max, sobre una bicicleta ergométrica, con una sola pierna¹¹¹. Por lo tanto, es posible que un grado medio de debilidad muscular no reduzca significativamente la capacidad de realizar el test de ejercicio si se hace de forma progresiva.

Por otro lado, el ejercicio puede ser beneficioso en la rehabilitación de muchas enfermedades neuromusculares^{112,113,114}, pero para poder usarlo como régimen terapéutico y prescribirlo con exactitud es necesaria la realización previa de una prueba de esfuerzo, para delimitar la intensidad del ejercicio a realizar. La prueba de esfuerzo sigue siendo una técnica útil para la valoración de la incapacidad laboral^{115,116} y de la capacidad para realizar las tareas diarias, así como para el seguimiento de su progresión.

En general, en la población de pacientes remitidos para la práctica de un test de esfuerzo en los que se sospecha la existencia de una enfermedad muscular generalizada, pueden reconocerse dos grupos de enfermedades, en cuanto a la expresión clínica¹¹⁷. En primer lugar están los síndromes de debilidad progresiva y atrofia de grandes grupos musculares debido a neuropatía de la unidad motora, miastenia, enfermedades degenerativas musculares y miopatías inflamatorias; en estos pacientes la capacidad de ejercicio está muy reducida, la sensación de esfuerzo muscular está aumentada pero las respuestas cardiorespiratorias son normalmente apropiadas a la intensidad del ejercicio, en ausencia de trastornos asociados del músculo cardíaco o del aparato respiratorio. El segundo grupo

consiste en pacientes que se quejan de intolerancia al ejercicio, habitualmente con dolor muscular y fatiga precoz, y en quienes la debilidad y la atrofia muscular son menos prominentes. Estos hallazgos se encuentran en las miopatías metabólicas, grupo de enfermedades que se caracterizan por anomalías del metabolismo energético¹¹⁸. Es en este tipo de enfermedades donde el test de esfuerzo puede tener mayor interés desde el punto de vista diagnóstico. En general, los trabajos realizados en este grupo no son muy numerosos y en ocasiones dentro de un mismo trabajo se engloban enfermedades neuromusculares muy diferentes.

Tanto en un grupo como en otro, la interpretación del test de esfuerzo puede ser difícil, puesto que en ocasiones puede existir un solapamiento entre los diferentes mecanismos que conllevan a la intolerancia al ejercicio. Por ejemplo, una neuropatía periférica puede acompañarse de una reducción en la liberación de acetilcolina al final de la placa motora, con degeneración de la fibra motora; esto lleva a la inactividad, la cual como se sabe puede producir una disminución en la actividad de las enzimas del metabolismo celular, con mayor propensión a la fatiga¹¹¹. La inactividad podría ser también responsable de la limitación al ejercicio en otras enfermedades¹¹⁹.

Revisaremos los estudios realizados hasta ahora, con los distintos patrones obtenidos en la prueba de esfuerzo.

A. LOS SÍNDROMES DE DEBILIDAD Y ATROFIA MUSCULAR.

En las distrofias musculares la gravedad de la debilidad muscular varía considerablemente en relación con el tipo de distrofia muscular y con el estadio de progresión de la enfermedad. En los estudios realizados hasta ahora se observaron importantes reducciones en el VO_2 max (paralelas a otros índices de severidad clínica), desde el rango normal hasta menos de un 30 % de su teórico de normalidad^{120,121}, debido a la debilidad y atrofia muscular severa. La marcada depresión en el VO_2 max en las distrofias musculares es, en parte, debido a una reducción de la demanda sistémica metabólica secundaria a la pérdida de masa muscular funcional¹¹⁷. En el estudio

de Carroll et al¹²¹, realizado en 7 pacientes con diferentes tipos de distrofia, la reducción en la capacidad de ejercicio se acompañó de un aumento en la sensación de esfuerzo, aunque la fatiga no fue prominente, a pesar de mantener una potencia submáxima. Los niveles más bajos de VO₂max (en 4 pacientes fue menor de 10 ml/kg/min) fueron similares a los descritos por Sockolov et al¹²⁰ en 13 pacientes con distrofia muscular de Duchenne, con un VO₂max medio de 14 ml/kg/min. La frecuencia y el gasto cardíacos así como la ventilación minuto fueron normales y el lactato y otros metabolitos no se elevaron. Haller et al¹²² observaron una relación normal entre el gasto cardíaco y el VO₂ durante el ejercicio en cicloergómetro en 5 pacientes con distrofia muscular. Se ha demostrado que en los pacientes con distrofia de Duchenne, las mitocondrias aisladas del músculo parecen tener una capacidad normal para el metabolismo oxidativo, a menos que la enfermedad se encuentre muy avanzada¹²³.

En enfermedades extensas de la médula espinal o de los nervios motores se han encontrado patrones de respuesta similares a los hallados en las distrofias musculares^{111,124,125}. La debilidad se asocia con pobre capacidad de ejercicio, pero otras respuestas son normales y la CPK no se eleva. La debilidad de los músculos respiratorios puede llevar a una disnea importante, sobre todo de esfuerzo y por ello a limitaciones del ejercicio de tipo ventilatorio¹²⁶. Hay que destacar, sin embargo, que en este tipo de enfermedades las manifestaciones clínicas son más específicas, estableciéndose el diagnóstico con la exploración clínica y con otro tipo de exploraciones complementarias con menos dificultad. La prueba de esfuerzo en estos pacientes se ha usado más bien, hasta ahora, con el objeto de medir la capacidad de trabajo y de examinar las diferencias básicas en la respuesta al ejercicio en comparación con los sujetos normales, particularmente en relación con el costo de oxígeno.

Respecto a la polimiositis o miopatías inflamatorias pueden ocurrir aisladas o dentro del contexto de una enfermedad colágeno-vascular, llevando a un deterioro grave de la capacidad de ejercicio, generalmente con elevación del lactato y de la CPK. Existen pocos datos de la fisiopatología del ejercicio. En un trabajo reciente, Hebert et al¹²⁷ realizaron prueba de esfuerzo a 11 pacientes con polimiositis, encontrando que la mayoría (9 de ellos)

paraban el ejercicio debido a fatiga muscular periférica (VO_2 max medio de 57 % respecto de su teórico de normalidad). Sin embargo, 5 pacientes presentaron una frecuencia cardíaca final mayor al 80 % de su teórico, con un pulso de oxígeno bajo, lo cual sugería una limitación cardíaca al ejercicio (cuatro de ellos tenían hipertensión pulmonar). Ninguno de los pacientes presentó limitación ventilatoria.

B. LAS MIOPATÍAS METABÓLICAS.

Las miopatías metabólicas incluyen un grupo heterogéneo de enfermedades musculares secundarias a déficits enzimáticos genéticamente determinados. La clasificación de estas miopatías, basada en datos clínicos, genéticos y bioquímicos tiene un carácter provisional ya que un déficit bioquímico puede tener una expresión clínica variada y, al contrario, una entidad clínica concreta muestra un sustrato bioquímico diverso¹²⁸. Aunque los trastornos finales son similares en muchas de estas enfermedades, pueden ser agrupadas en tres categorías mayores: 1) alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos (glucogenosis), 2) alteraciones del metabolismo lipídico o miopatías por depósito de lípidos⁵⁹ (fundamentalmente los déficits de carnitina y de carnitina palmitoil transferasa o CPT) y 3) alteraciones de la función mitocondrial¹²⁹. En esta clasificación, las alteraciones de la función mitocondrial hacen referencia a los trastornos de la cadena respiratoria. Sin embargo, en muchas enfermedades mitocondriales las anomalías morfológicas en las mitocondrias se acompañan de depósitos de lípidos¹³⁰. En estos casos, la relación entre los cambios ultraestructurales mitocondriales y los depósitos de lípidos es desconocida, aunque esta asociación no sorprende cuando se considera que el metabolismo lipídico es un proceso fundamentalmente intramitocondrial. Así, si el defecto bioquímico es desconocido la clasificación en estos casos como mitocondrial o lipídica es arbitraria¹³⁰. Nosotros, en nuestra investigación seguiremos la clasificación bioquímica, englobando en las enfermedades mitocondriales todos aquellos procesos que tengan lugar en la mitocondria, de acuerdo con otros autores^{2,31}.

1. GLUCOGENOSIS.

La fisiopatología del ejercicio en las glucogenosis (déficit en la hidrólisis del glucógeno) ha sido objeto de numerosos estudios, sobre todo en la deficiencia de miofosforilasa (Síndrome de McArdle) y fosfofructocinasa. Los hechos característicos de esta enfermedad son el desarrollo de calambres musculares dolorosos, la mioglobinuria ocasional tras ejercicio y el fallo para producir ácido láctico durante el test de isquemia del antebrazo. El ejercicio moderado se puede realizar generalmente sin dificultad.

En la mayoría de los estudios realizados con prueba de esfuerzo, el VO_2max fue un 35-50 % del previsto, debido a una baja captación muscular de oxígeno secundaria a la alteración de la fosforilación oxidativa. En algunos estudios iniciales¹³¹ ya se observó una reducción importante del VO_2max , como en el estudio de Carroll et al¹²¹, aunque en este último sólo se estudiaron 2 pacientes con déficit de miofosforilasa. Haller et al¹³² estudiaron 3 pacientes con enfermedad de McArdle mediante test de esfuerzo progresivo y compararon los resultados con 5 sujetos normales sin síntomas de enfermedad muscular y con un grupo de 6 pacientes con dolor muscular con el ejercicio o calambres en los cuales no existía evidencia de enfermedad muscular primaria. Los resultados confirmaron que existía una considerable reducción en el consumo de oxígeno máximo en los pacientes con McArdle ($\text{VO}_2\text{max} = 13.4 \pm 5.8$ ml/kg/min frente a un $\text{VO}_2\text{max} = 41.4 \pm 4$ en el grupo de normales). El cociente respiratorio (R) en el ejercicio máximo fue menor a 1, indicando un fallo para movilizar los carbohidratos (el mayor combustible oxidativo), y por lo tanto para producir ácido láctico. Sin embargo 2 pacientes presentaron altos equivalentes ventilatorios de oxígeno (VE/VO_2), tanto en ejercicio submáximo como máximo. Es decir, existía una estimulación de la ventilación a pesar de no producirse acidosis láctica. Por otro lado la relación entre el gasto cardíaco y el consumo de oxígeno ($\Delta Q/\Delta \text{VO}_2$), se encontraba muy elevada en estos pacientes (7.4-14.5), existiendo una *respuesta circulatoria hiperkinética*. El gasto cardíaco aumentó 200-300 veces más de lo normal. La diferencia arteriovenosa máxima fue anormalmente baja (6.5-11 vol %). Estos autores concluyeron, por tanto, que la deficiencia de fosforilasa causaba un aumento en la dependencia de los lípidos como combustible del metabolismo oxidativo durante el ejercicio submáximo y

máximo, y esta incapacidad de utilizar los carbohidratos durante el ejercicio gradual contribuyó a una restringida capacidad para el ejercicio aerobio.

Posteriormente Hagberg et al¹³³, realizando un estudio similar con 4 pacientes con McArdle demostraron que presentaban una respuesta ventilatoria similar a los sujetos normales, concluyendo que la hiperventilación que acompañaba al ejercicio en estos pacientes debería de estar provocada con toda probabilidad por mecanismos no humorales, y no por el ácido láctico.

El argumento que mejor explica la reducción de la capacidad de trabajo en los pacientes con McArdle es la incapacidad para usar el glucógeno muscular como combustible para el metabolismo oxidativo¹³⁴. Esta hipótesis es apoyada por el hecho de que existe un aumento en la tolerancia al ejercicio cuando se aumenta la disponibilidad de sustratos sanguíneos como los ácidos grasos libres (FFA)¹³⁵ o la glucosa¹³⁶. También se han realizado estudios para comprobar si la respuesta ventilatoria de los enfermos con McArdle se podía modificar actuando sobre la disponibilidad del sustrato energético. Así, Haller et al¹³⁷ llevaron a cabo un nuevo estudio en 4 hombres con déficit de miofosforilasa y 9 controles de vida sedentaria. Se hicieron test de esfuerzo en bicicleta ergométrica a niveles de trabajo submáximo y máximo, así como test de resistencia de 45 minutos a un 50 % de su capacidad de trabajo máxima. Se realizaron además test adicionales en algunos sujetos durante intervenciones diseñadas para modificar la biodisponibilidad de glucosa o ácidos grasos libres. En los pacientes con McArdle la ventilación minuto (VE) durante el ejercicio submáximo fué excesiva en relación al $\dot{V}O_2$. Cuando se repitió el mismo ejercicio con infusión de glucosa el VE fué más bajo, con reducción de la frecuencia respiratoria, del volumen corriente y del $VE/\dot{V}O_2$ en ejercicio máximo (33 ± 2.9). En el grupo control la ventilación no cambió tras infusión de glucosa. Tras el ayuno, los pacientes fueron sometidos a prueba de esfuerzo durante 45 minutos, con aumento de sus niveles de ácidos grasos, y una disminución del VE. La administración de ácido nicotínico (inhibidor de la lipólisis) acentuó la respuesta hiperventilatoria al ejercicio. De esta manera, los autores concluyen que la respuesta hiperventilatoria en estos pacientes es responsable del aumento del esfuerzo respiratorio y probablemente de la

importancia de la disnea durante el ejercicio en algunos pacientes. El incremento de glucosa sanguínea o de los FFA resultó en una reducción del impulso ventilatorio a una carga determinada de trabajo, aunque el estudio no dejó claro cual es el mecanismo íntimo que desencadena la hiperventilación en estos pacientes. En cambio, la infusión de glucosa en la deficiencia muscular de fosfofructocinasa reduce la tolerancia al ejercicio y deteriora el metabolismo oxidativo muscular¹³⁸. Esto parece ser debido a una reducción en la biodisponibilidad de los FFA. Recientemente Sahlin et al¹³⁹, estudiando 2 pacientes con déficit de miofosforilasa demostraron que durante el ejercicio existía una elevación marcada de los niveles sanguíneos de NH_3 y de IMP, a pesar de mantener una carga de trabajo muy baja (40 y 60 W), indicando que la ausencia de glucógeno como combustible principal se asociaba con una degradación del nucleótido de adenina y con un aumento de la desaminación del AMP. Los niveles de nucleótidos musculares (ATP, ADP y AMP) se encontraban muy bajos en reposo, con mínimo descenso durante el ejercicio. Los niveles musculares de ácido láctico, acetilcarnitina y NADH tras ejercicio se encontraban muy bajos en comparación con lo que ocurre en sujetos normales tras el ejercicio intenso. Estos datos sugieren que la realización de ejercicio en estos pacientes está limitada por la disponibilidad de los combustibles oxidativos, como ya sugirieron Lewis et al¹³⁶ y que el comienzo temprano de la fatiga muscular en estos pacientes está causado por una tasa insuficiente de fosforilación del ADP.

2. ENFERMEDADES MITOCONDRIALES.

Para la revisión tendremos en cuenta la clasificación de la patología mitocondrial en función de la alteración bioquímica.

a) **Defectos del Transporte.** Incluyen el déficit de carnitina y el de carnitina-palmitoil transferasa. Ambas pueden considerarse asimismo miopatías lipídicas, ya que regulan el paso de los ácidos grasos a través de la membrana mitocondrial. La mayoría de estudios utilizando prueba de esfuerzo se han realizado en el déficit de CPT, aunque no son numerosos al ser una patología poco frecuente: desde la primera descripción por

DiMauro¹⁴⁰ en 1973 hasta hoy se han descrito aproximadamente 60 pacientes¹⁴¹. La CPT y la carnitina son enzimas de translocación que permiten el paso de los ácidos grasos de cadena larga (el principal combustible lipídico de los músculos) a través de la membrana interna mitocondrial y alcanzar la matriz, donde se produce la β -oxidación. Mientras el déficit de carnitina se manifiesta por debilidad muscular persistente y progresiva, el déficit de CPT se manifiesta clínicamente por ataques recurrentes de mialgia, debilidad transitoria y mioglobinuria, sobre todo tras ejercicio prolongado o ayuno. Los enzimas musculares pueden estar elevados en reposo. El examen físico generalmente es normal. En la histología muscular puede existir aumento de lípidos, aunque éste es más manifiesto en el déficit de carnitina.

Como ya hemos comentado en otro apartado, durante el ejercicio prolongado de intensidad moderada existe un cambio gradual del metabolismo carbohidrato al metabolismo lipídico. El glucógeno muscular y la glucosa sanguínea son utilizados predominantemente durante los primeros 40 minutos, pero si el ejercicio es prolongado, los ácidos grasos se hacen progresivamente más importantes, y después de 4 horas son la principal fuente de energía¹⁴². La adaptación del metabolismo muscular al ayuno es similar a lo que ocurre en el ejercicio prolongado. De ahí que los efectos del deterioro del metabolismo lipídico muscular sean revelados o magnificados por estas condiciones en las cuales aumenta la dependencia de los lípidos como sustrato energético. Este hecho se ha confirmado en observaciones clínicas y a dado lugar a procedimientos diagnósticos de provocación basados en el ejercicio controlado¹⁴³ y en el ayuno prolongado. Así, Carroll et al¹⁴⁴ demostraron que un paciente con déficit de CPT fue incapaz de realizar ejercicio después de un período de ayuno de 38 horas, mientras que otros autores⁵², demuestran que los sujetos normales pueden realizar ejercicio durante 30 a 45 minutos sin complicaciones tras un ayuno de 12 horas. En el déficit de CPT se observó que el cociente respiratorio (VCO_2/VO_2), cuyo valor normalmente se encuentra cercano a 0.7 en reposo, se encontraba más elevado, cercano a 1, indicando una dependencia anormal de los músculos en reposo del metabolismo hidrocarbonado^{145,146}. Esto se acompañó de un descenso en la oxidación de los ácidos grasos, los cuales presentaban altas concentraciones en plasma.

Respecto al VO_2max en el ejercicio, existen pocos datos al respecto aunque parece estar menos deteriorado que en otras miopatías metabólicas. Carroll et al¹²¹, estudiaron un paciente con déficit de CPT y una paciente con déficit de carnitina. El primero presentaba un VO_2max normal (41 ml/kg/min), aunque con un costo de oxígeno (relación entre el VO_2max y la cantidad de trabajo) mayor a dos desviaciones estándar respecto de los normales. Carroll atribuyó este mayor costo de oxígeno a que al tratarse de una enfermedad metabólica se necesitaba una mayor cantidad de oxígeno para realizar una determinada carga de trabajo. La paciente con déficit de carnitina presentó un VO_2max muy bajo (9 ml/kg/min) con un costo de oxígeno normal. Haller et al¹²² encontraron resultados similares. Sus 2 pacientes con déficit de CPT presentaban al final del esfuerzo consumos de oxígeno máximos, diferencia A-V de oxígeno y relación $\Delta Q/\Delta \text{VO}_2$ normales. Sin embargo, un paciente con déficit de carnitina presentó un consumo de oxígeno máximo muy bajo (18.8 ml/kg/min), una diferencia arterio-venosa igualmente baja (8.1 %) y una relación $\Delta Q/\Delta \text{VO}_2$ elevada (11.2), presentando por lo tanto una circulación hipercinética, similar a la observada en pacientes con déficit de miofosforilasa o con fibras "ragged-red".

Por último, Elliot et al¹⁴⁷ describen un caso de déficit de CPT. El paciente completó 12 minutos de ejercicio progresivo sobre bicicleta ergométrica. La frecuencia cardíaca máxima y el VO_2max (33 ml/kg/min) fueron normales. El único hallazgo fué que el umbral ventilatorio ocurrió en el 45 % de su VO_2max teórico, es decir, en el límite inferior de la normalidad.

Estos datos sugieren que la prueba de esfuerzo progresiva parece aportar poco al estudio de estos pacientes, aunque puede servir para descartar otro tipo de patologías.

b) Defectos en la utilización del sustrato. Dentro de este grupo destacan por su importancia los defectos del metabolismo del piruvato, que comprenden el déficit de piruvato-deshidrogenasa y el de piruvato-carboxilasa. No existe apenas información disponible acerca del test de esfuerzo en estos pacientes. Elliot et al¹⁴⁷, en su estudio ya comentado informan de los resultados del test en 2 pacientes con déficit de piruvato-deshidrogenasa. Estos autores encuentran un VO_2max bajo al final del esfuerzo, en torno

al 70 % de su teórico. El umbral ventilatorio apareció al 70 % del VO_2max teórico, y a partir del mismo no se observó un aumento ulterior del VO_2 , a pesar de existir un aumento del VE y de la frecuencia cardíaca. Estos datos sugieren un compromiso del metabolismo aerobio dependiente de los carbohidratos.

También se han descrito déficits enzimáticos en la β -oxidación de los ácidos grasos a nivel de la acil-CoA deshidrogenasa, asociado con aciduria en relación con la excreción de ácidos grasos no metabolizados. Suele existir depleción secundaria de carnitina y depósito importante de triglicéridos en el músculo esquelético.

En las pruebas de esfuerzo realizadas a estos pacientes se observó una reducción importante del VO_2max , a veces asociado a una respuesta hipercinética^{148,149}. Carroll et al¹⁴⁸ encontraron que el VO_2max doblaba su valor tras 3 meses de tratamiento con riboflavina, aumentando de 9 a 20 ml/kg/min. Haller et al¹⁴⁹ también obtuvieron una mejoría en el VO_2max (de 12 a 24 ml/kg/min) tras tratamiento con triglicéridos de cadena media y vitaminas. Más recientemente, Peluchetti et al¹⁵⁰ observan una reducción de la capacidad aeróbica (VO_2max 14.2 ml/kg/min), que mejoró tras 2 años de tratamiento con riboflavina, con un aumento del VO_2max a 45.6 ml/kg/min.

c) Defectos en el ciclo de Krebs (Ciclo del ácido tricarboxílico).

Hasta hace unos años se habían identificado dos defectos enzimáticos: el déficit de fumarasa¹⁵¹ y el de alfacetoglutarato deshidrogenasa, aunque al igual que en otras miopatías no se conoce la fisiología del ejercicio en estos pacientes.

Larson et al¹⁵² y Linderholm et al¹⁵³ describieron 14 pacientes de 5 familias en el Norte de Suecia con historia de intolerancia grave al ejercicio a lo largo de toda la vida, junto a episodios de aumento de fatigabilidad pulmonar, debilidad e hinchazón muscular en relación con mioglobinuria. La investigación de 7 de estos pacientes utilizando cateterización cardíaca y vascular periférica durante el ejercicio en bicicleta reveló baja capacidad oxidativa (VO_2max medio de 10 ml/kg/min) y baja extracción máxima de oxígeno, como se dedujo de la existencia de una baja diferencia arterio-venosa de oxígeno. La respuesta del gasto cardíaco al ejercicio fue exagerada intensamente o hipercinética en

relación a la cantidad de trabajo del ejercicio y a la tasa metabólica. La base bioquímica de este trastorno no ha sido completamente caracterizada, pero Linderholm et al¹⁵⁴ han descrito recientemente el hallazgo de una reducción de la succinato deshidrogenasa (SDH), enzima del ciclo de Krebs, en uno de estos pacientes estudiado durante años con biopsia muscular en reposo y tras ejercicio en bicicleta ergométrica. En este paciente la frecuencia cardíaca fue alta en relación con la cantidad de trabajo realizado, al igual que las concentraciones de lactato y piruvato, la capacidad de trabajo era baja, existía una circulación hipercinética en los músculos en acción y una respuesta metabólica anormal durante el ejercicio. La SDH es asimismo un componente del complejo II de la cadena de transporte de electrones, encontrándose por tanto deteriorada la actividad de este complejo.

Más recientemente, Haller et al²⁴ evaluaron un varón de 22 años de un área costera similar del norte de Suecia con una historia clínica idéntica y una fisiopatología del ejercicio similar. Las investigaciones bioquímicas del músculo esquelético revelaron deterioro de la oxidación del succinato, deficiencia de la actividad de la SDH y niveles reducidos de proteínas del complejo II. Este defecto del complejo II se asoció con deficiencia de aconitasa, otra enzima del ciclo de Krebs. El VO_2max fue igualmente bajo, la diferencia A-V de O_2 fue marcadamente baja y la PO_2 y la saturación venosa femoral de oxígeno se elevó desde el reposo al ejercicio máximo.

Una clave importante fue el marcado aumento del piruvato sanguíneo, de manera que la relación lactato/piruvato (L/P) en el ejercicio máximo fue baja. Por contra, los defectos metabólicos que afectan otros complejos de la cadena respiratoria limitan la tasa de oxidación del NADH generado en el ciclo de Krebs y están asociados con una relación L/P venosa alta durante el ejercicio, compatible con una alta relación NADH/NAD mitocondrial^{7,122}. La ventilación pulmonar durante el ejercicio sorprendentemente aumentó menos en relación al VO_2 , y la relación entre VE/VCO_2 fue prácticamente normal. La ventilación máxima fue solo de un tercio a un medio de la de sujetos normales. Este patrón de ventilación difiere aparentemente del de los sujetos con defectos de la cadena respiratoria intrínsecos, en quienes se han descrito aumentos excesivos en el VE en relación al VO_2 y VCO_2 ²³, y en quienes la ventilación pulmonar en el ejercicio máximo es

comparable a la de sujetos normales^{7,23}.

d) Defectos en la cadena respiratoria.

Conviene aclarar previamente que muchos autores utilizan el término miopatía mitocondrial para hacer referencia a este grupo de enfermedades en las cuales existe un defecto en la cadena respiratoria. Los defectos que afectan a la cadena respiratoria deterioran la fosforilación oxidativa, debido a una limitación de la tasa de oxidación del NADH derivado de los lípidos y carbohidratos en la cadena de transporte de electrones.

En los últimos años se han llevado a cabo numerosas investigaciones en todos los ámbitos para llegar a un mejor conocimiento de esta patología. Sin embargo, los estudios detallados de la respuesta al ejercicio en estos pacientes son escasos⁴⁷. La mayoría se han llevado a cabo en grupos reducidos o bien se han extraído conclusiones a partir de los resultados obtenidos de casos aislados¹⁵⁵. Esto viene condicionado además por la baja prevalencia de la enfermedad.

Por otro lado, se desconoce cual es la utilidad real de la prueba en la práctica clínica y por tanto si puede ser utilizada como método de screening en el estudio inicial de pacientes con sospecha de MM. Todo esto ha llevado a que el test de esfuerzo no se halla introducido en la práctica clínica diaria en el estudio inicial de pacientes en los que se sospecha esta patología. Haremos una revisión cronológica de los trabajos realizados.

En los estudios iniciales realizados a casos excepcionales ya se puso de manifiesto una acidosis láctica sanguínea importante con el ejercicio^{6,156}. Carroll et al¹²¹, estudiando 5 pacientes con fibras ragged- red halló VO_2 max bajos (21.4 ml/kg/min) respecto de los normales al final del esfuerzo. Un paciente presentaba limitación ligera en su vida diaria, mientras otro podía caminar y subir escaleras lentamente, ayudándose de la barandilla. Este último presentó el VO_2 max más bajo (15.4 ml/kg/min). La prueba se realizó en ergómetro con incrementos de la carga de trabajo 200 kpm (32 W) cada minuto. El umbral ventilatorio se tomó en el punto a partir del cual la $P_{et}O_2$ comenzaba a aumentar progresivamente, siendo normal en 3 de los pacientes, con valores que oscilaban desde 61% a 91% de su teórico. El láctico tan solo se pudo determinar en 2 pacientes, y sus

picos máximos fueron de 5.41 y 6.69 mM, sin que se determinara el umbral láctico.

En 1983 Haller et al¹²² realizaron un trabajo que incluyó un paciente con miopatía ocular y fibras ragged-red, por lo cual no se obtuvieron conclusiones importantes. Sin embargo ofrecen información acerca del aumento del gasto cardíaco respecto del consumo de oxígeno a lo largo del ejercicio, como ya se ha comentado en otro apartado. En el paciente con miopatía ocular el gasto cardíaco fue marcadamente elevado en relación al VO_2 , con un valor de 11.8 . En este estudio y en otros posteriores^{23,24,117,137} el autor siempre utiliza el mismo protocolo de esfuerzo, consistente en realizar a cada paciente varias pruebas de esfuerzo a diferentes cargas de trabajo, de 5 a 6 minutos de duración, en orden ascendente de intensidad y con un período de 15 minutos de reposo entre cada prueba. En 1985, en trabajo publicado por Haller¹⁵⁷ con un paciente describe los hallazgos que serán comunes en los siguientes trabajos realizados a estos pacientes: VO_2 max muy bajo, taquicardia dramática en relación con la intensidad del ejercicio, gasto cardíaco normal pero con una pendiente de incremento en relación al VO_2 elevada tres veces lo normal, escaso aumento de la dif. A-V de O_2 y un incremento exagerado de la ventilación pulmonar en relación al VO_2 .

El trabajo clásico de Petty et al¹⁹ que recoge los hallazgos clínicos de 66 pacientes con fibras ragged-red, y que por tanto se ha convertido en uno de los trabajos de referencia obligado aplica cicloergómetro a 29 pacientes, de los cuales el 27 % tenía afectación del SNC. Sin embargo no definen con claridad el protocolo aplicado ajustando la carga de trabajo para producir una frecuencia cardíaca de 150 latidos/min. Tomando muestras de ácido láctico sanguíneo cada 5 minutos durante el ejercicio observaron que este valor fue igual o mayor a 2 mmol/l en 19 de los 29 pacientes, comparado con un máximo de 1.8 mmol/l en los sanos, obteniendo una sensibilidad del 66 %. Quince minutos después del ejercicio, las concentraciones en los controles fueron de 1.2 mmol/l o menor, mientras en 20 de los pacientes eran igual o mayor a 1.5 mmol/l. En los pacientes con síntomas prominentes de fatiga las concentraciones de ácido láctico sanguíneo alcanzaron niveles por encima de 10 mmol/l. Sin embargo no se estudian otras variables tan importantes como el análisis de gases, obteniéndose por tanto una información incompleta.

Uno de los mejores trabajos realizado ha sido el de Bogaard et al^{158,159} que realizaron un estudio controlado incluyendo 6 pacientes con MM y 14 controles que consistían en pacientes en los cuales la exploración funcional basal y la respuesta al ejercicio no mostraron anomalías, aunque en sentido estricto no se trataba de sujetos normales ya que habían acudido para estudio de disnea. Cinco de los pacientes presentaron déficit del complejo I de la cadena respiratoria y un paciente rehusó la biopsia muscular, aunque presentaba datos clínicos que apoyaban el diagnóstico. No ofrecen información sobre el grado funcional de los pacientes ni la afectación del SNC. Estos autores centraron su trabajo en la determinación del umbral anaerobio y subrayaron la relevancia de la estandarización de la prueba de esfuerzo en pacientes con enfermedades neuromusculares. En el protocolo de esfuerzo aplicado sobre tapiz rodante la carga de trabajo aumentaba 30 W cada 4 minutos hasta limitación por síntomas, lo cual permitía alcanzar una situación de estado estable, ya propuesta por otros autores⁵¹. Al mismo tiempo este protocolo era más cómodo para el paciente. En sujetos normales se ha demostrado que utilizando este protocolo el VO_2max parece ser ligeramente más bajo y se alcanza dentro de una concentración de ácido láctico sanguíneo mayor en comparación con los protocolos donde el aumento de la carga se realiza cada minuto⁹⁴. Los cambios en la concentración de lactato sanguíneo se interpretaron a partir de cambios en el exceso de bases en sangre arterial o a partir de cambios en el lactato venoso. El umbral anaerobio se determinó por el método del equivalente ventilatorio de oxígeno (VE/VO_2). En todos los casos el VO_2max y el umbral anaerobio se encontraron francamente bajos, con un VO_2max de 43 ± 9.4 % respecto de sus teóricos (en el grupo control fué de 85 ± 15 , $P < 0.001$) y un umbral anaerobio medio de 27 ± 4 % (expresado en % del VO_2max teórico). Es de destacar que dos pacientes alcanzaron una frecuencia cardíaca máxima al final del esfuerzo menor al 80 % de su máximo previsto, y por lo tanto realizaron un esfuerzo submáximo. Sin embargo el cociente respiratorio y la concentración de ácido láctico en ambos pacientes indicaban que la sensación de agotamiento coincidió con una marcada producción de ácido láctico y por tanto con fatiga muscular. Por otro lado, la Δ Láctico (diferencia entre el ácido láctico inicial y final) fué muy desigual entre los pacientes, oscilando entre 3 y 13 mmol/L. Esta

Δ Láctico en relación al VO_2max es similar a la obtenida en pacientes con enfermedad cardíaca¹⁶⁰. La respuesta al ejercicio del VE y de la R entre pacientes fué muy variable, probablemente por influencias individuales voluntarias sobre el patrón ventilatorio.

Los autores concluyen que la aparición precoz del umbral anaerobio en estos pacientes es debida a la aparición temprana de energía anaerobia suplementaria, provocada por el deterioro en las cinéticas de reacción de la cadena respiratoria mitocondrial. No encontraron ninguna prueba de que existiera un deterioro en el suministro de oxígeno a los músculos en ejercicio o de que existiera un trastorno de la distribución del flujo sanguíneo a los órganos involucrados en la extracción oxidativa del lactato sanguíneo. Subrayan, además, el concepto de *disponibilidad enzimática* como hipótesis válida para la explicación de este fenómeno. Estas investigaciones acentúan la importancia del reconocimiento de los trastornos metabólicos por medio de la prueba de esfuerzo y subrayan la validez de este test en la estrategia de investigación de las enfermedades neuromusculares. En definitiva, se trata de uno de los estudios que más aportan al conocimiento de la fisiología del ejercicio en los pacientes con MM. Sin embargo, puesto que todos los pacientes presentaron un déficit del complejo I desconocemos si los resultados son extrapolables a pacientes con déficits en otros complejos enzimáticos. Además el grupo de estudio es pequeño, por lo que aconsejan la realización de nuevos estudios.

Otro aspecto poco conocido en estos pacientes es el comportamiento del gasto cardíaco a lo largo del esfuerzo. Haller et al²³ analizaron la fisiopatología del ejercicio en un paciente con deficiencia de citocromo oxidasa muscular (complejo IV) pero con morfología mitocondrial normal. El gasto cardíaco, determinado no invasivamente con la técnica de rebreathing del acetileno, fue normal en reposo, pero durante el ejercicio aumentaba drásticamente en relación al VO_2 . La pendiente del aumento del gasto cardíaco en relación al VO_2 fue 3 veces mayor que en 8 sujetos normales. Por otro lado la diferencia A-V aumentó tan sólo un 25 % respecto de su valor basal, en contraste con el aumento hasta 3 veces que ocurre normalmente implicando que el deterioro en la extracción de O_2 por los músculos en acción explicaba el bajo VO_2max (10 ml/kg/min) y el excesivo transporte de O_2 . Estos resultados apoyan la hipótesis de que el deterioro grave de la

fosforilación oxidativa muscular es un denominador metabólico común del aumento del transporte de oxígeno en el ejercicio en los defectos oxidativos musculares. Recientemente Bussières et al¹⁶¹ demuestran similares resultados por vez primera en 2 pacientes sometidos a trasplante cardíaco por miocardiopatía terminal secundaria a una miopatía mitocondrial.

Basándose en la complejidad de los test precedentes y en la falta de acuerdo en cuanto al protocolo de esfuerzo más adecuado en estos pacientes, Nashef y Lane¹⁶² propusieron un nuevo test de screening para las citopatías mitocondriales: el test de ejercicio del umbral subanaeróbico. Estos autores eligen para realizar ejercicio una carga de trabajo menor a aquella en la cual comienza el AT teórico de acuerdo con la edad, peso y sexo según la ecuación de predicción de Reinhard et al¹⁶³. Para la aplicación de este test se basan en la premisa de que la elevación del lactato venoso en población normal a tal cantidad de trabajo debería de ser de escasa magnitud, mientras que en los pacientes con citopatía mitocondrial debería llevar a una elevación anormal del ácido láctico sanguíneo. Aplicaron la prueba en 6 pacientes con oftalmoplejía externa crónica progresiva (3 con afectación del SNC) y 29 voluntarios sanos, utilizando un cicloergómetro a 60 r.p.m. durante 15 minutos y a un 90 % de la cantidad de trabajo estimada de aparición del AT. Los niveles de ácido láctico tras el esfuerzo y a los 30 minutos de recuperación fueron significativamente más altos en los pacientes comparado con los controles. Tan sólo 2 de los controles tuvieron un pico de láctico mayor de 5 mM/L, mientras que todos los pacientes presentaban lácticos venosos mayores a este valor. Utilizando por tanto este valor como punto de corte conveniente como límite superior de normalidad, la sensibilidad fue de 100 % y la especificidad de 93 %. Puesto que uno de los pacientes tenía una biopsia normal, los autores opinan que este test puede ser más sensible que la biopsia muscular estándar para el diagnóstico de una MM, al menos en pacientes con oftalmoplejía externa progresiva. Sin embargo, a pesar de las aparentes ventajas de esta prueba por su menor costo y su facilidad de realización, apenas a tenido transcendencia en la práctica clínica. Por otro lado la información obtenida con este tipo de test es menor que la obtenida con una prueba de esfuerzo progresiva con análisis de gases espirados.

Peluchetti et al¹⁵⁰ estudiaron 2 pacientes (una encefalopatía mitocondrial con acidosis láctica y una OECP con fibras ragged-red), mediante cicloergómetro con incrementos de 30 watos cada 5 minutos. En el primer paciente no realizó prueba de esfuerzo basal por presentar intolerancia al ejercicio severa, pero observó un aumento gradual de la duración al ejercicio tras tratamiento con riboflavina, coenzima Q y vitamina C, al mismo tiempo que aumentaba el pico máximo de ácido láctico sanguíneo. El segundo paciente presentaba un deterioro de su capacidad oxidativa ($VO_2\text{max}$ 20.2 ml/kg/min) que no mejoró tras un mes de tratamiento con riboflavina.

El grupo de Elliot et al¹⁴⁷ realizó test de ejercicio en cicloergómetro a 8 pacientes con fibras ragged red, de los cuales 4 presentaban acidosis láctica basal. El resultado más importante fue que los individuos con acidosis láctica basal tenían consumos de oxígeno máximo más bajos que los que no la tenían (12.7 ± 4.3 versus 20.8 ± 1.7 , $P < 0.05$). En 3 pacientes no se pudo determinar el equivalente ventilatorio (no se determinó el umbral láctico) por acidosis láctica basal y fatiga precoz. Sin embargo, en el resto de los pacientes el equivalente ventilatorio fue 67 ± 13 % respecto de su teórico de normalidad, lo cual se contradice con los resultados de otros autores^{158,159}. Ningún paciente presentaba una capacidad aeróbica normal.

Por último, el trabajo publicado más recientemente en pacientes con enfermedad mitocondrial es el realizado por Dandurand et al¹⁶⁴. Hasta ahora es el trabajo que mejor estudia el funcionalismo respiratorio y la capacidad de ejercicio en este tipo de pacientes. Estos autores realizaron prueba de esfuerzo con cicloergómetro a 13 pacientes con enfermedad mitocondrial, diagnosticada mediante criterios clínicos y biopsia muscular, y compararon los resultados, tanto con un grupo control de 12 sujetos sanos, como con un grupo control integrado por 7 pacientes con miopatías no metabólicas diversas. En el grupo de enfermedad mitocondrial, 3 pacientes tenían OECP, 2 síndrome de Kearns-Sayre, 1 neuropatía óptica de Lebers, 1 MERRF, 2 neuropatía y el resto miopatías. A diferencia de otros autores, el protocolo de esfuerzo comenzaba con una carga de 5 watos, con incrementos de la carga cada minuto pero diferentes en cada paciente, de manera que la prueba se completaba en 6 a 10 minutos. Ambos grupos de pacientes (mitocondriales y no

mitocondriales) tenían una limitación en su capacidad de realizar ejercicio similar ($VO_2\max$ 61 % versus 62 %), aunque en el grupo de mitocondriales la existencia de una respuesta cardíaca anormal era más frecuente. Por otro lado, la respuesta del ácido láctico al ejercicio era similar en los grupos cuando se corrigió en relación al $VO_2\max$ teórico. El umbral láctico también estaba descendido en ambos grupos de miopatías (mitocondriales= 40 %, no mitocondriales= 37 %), siendo normal en el grupo de sanos (60 %), aunque sin encontrar diferencias significativas.

C. LA PRUEBA DE ESFUERZO EN EL CONTROL DEL TRATAMIENTO.

Por último, un aspecto importante de la prueba de esfuerzo es su utilidad para el control de la eficacia de un tratamiento determinado, y con este fin ha sido utilizado por algunos autores, más que con finalidad diagnóstica. La prueba de esfuerzo, dada la gran variedad de variables que permite controlar, ha demostrado ser muy sensible a los cambios tras tratamiento efectivo. Algunos trabajos ya han sido comentados^{148,149,150}.

Así, en un paciente con déficit en el complejo I la administración oral de 100 mg de riboflavina diaria durante tres meses dió lugar a un incremento del 33 % del $VO_2\max$ ¹⁶⁵. Nishikawa et al¹⁶⁶ estudiaron un paciente con déficit de citocromo c oxidasa (complejo IV), comprobando los efectos del tratamiento durante 2 años con coenzima Q_{10} (CoQ). La relación lactato/piruvato (L/P) después del ejercicio fué significativamente mayor que en el control antes del tratamiento con CoQ. Después de 3 meses de tratamiento esta relación volvió a sus niveles normales, permaneciendo en el rango de normalidad durante 21 meses y volviendo a incrementarse tras el ejercicio después de suspender el tratamiento con CoQ. El CoQ (o ubiquinona) estimula los enzimas de la cadena de transporte de electrones, actuando como un transportador de electrones móvil entre los complejos I y II, y el complejo III de la cadena respiratoria¹⁶⁷.

Otros autores^{168,169} han probado la eficacia de la CoQ en 44 pacientes con MM, utilizando entre otras variables los niveles de lactato sérico tras el ejercicio antes y después del tratamiento. Concluyen que la CoQ tiene efectos terapéuticos en algunos pacientes,

siendo difícil de identificar cuales serán los respondedores ya que no parece depender de los niveles de CoQ en suero o en las plaquetas ni tampoco de la presencia o ausencia de delección en el DNA mitocondrial. Otros autores han utilizado la prueba de esfuerzo con los mismos fines pero analizando un mayor número de parámetros. Así, Bendahan et al¹⁷⁰ utilizaron resonancia magnética espectroscópica con ³¹P en 2 pacientes con defectos parciales en los complejos I y IV, antes y después del tratamiento con CoQ durante 10 meses. Se realizó prueba de esfuerzo en cicloergómetro, con cargas de trabajo progresivas de 20 W cada 2 minutos hasta limitación por síntomas o frecuencia cardíaca máxima. Después del tratamiento se incrementó el VO₂max (de 27.4 a 33 ml/gk/min), la potencia máxima (de 110 a 127 vatios) y el umbral ventilatorio (de 52 % a 64 %). Los autores concluyen que se produjo una mejoría, tanto clínica como de la función mitocondrial (puesta de manifiesto por la RMN y el test de ejercicio) tras 10 meses de tratamiento con CoQ.

La escasez de estos estudios, por otro lado, se deben a la falta de un tratamiento que sea efectivo al 100 % en estos pacientes, pero es de preveer que la prueba de esfuerzo tomará con el tiempo mayor protagonismo en la evaluación de ulteriores tratamientos.

HIPÓTESIS DE TRABAJO. OBJETIVOS.

En resumen, las miopatías mitocondriales (MM) constituyen un grupo heterogéneo de errores metabólicos, tanto desde el punto de vista clínico como bioquímico, que afectan a las rutas energéticas del metabolismo mitocondrial, y que pueden conducir a determinadas patologías relacionadas con muchos sistemas, principalmente con los tejidos muscular y nervioso. La diversidad de las manifestaciones clínicas puede complicar en ocasiones el diagnóstico. Hasta ahora no se dispone de ninguna prueba complementaria que sea capaz, por sí sola, de diagnosticar todos los casos de miopatía mitocondrial.

Existe un número importante de pacientes en los cuales la única o principal manifestación clínica es la intolerancia al ejercicio, con mialgias o fatiga muscular precoz. En estos pacientes, la exploración clínica suele ser normal y en la mayoría de los casos es precisa una biopsia muscular para asegurar o reforzar el diagnóstico.

Existen otras técnicas o métodos diagnósticos que han demostrado su utilidad, pero que no están exentos de problemas, como el test de isquemia del antebrazo (que aporta una información muy escasa) o la RMN espectroscópica (aún no disponible en la mayoría de los centros y reservada a la investigación). Sería deseable que existieran otros métodos que nos permitieran reforzar la sospecha diagnóstica de encontrarnos ante una MM y de esta manera orientarnos para la realización de nuevas pruebas que nos lleven a un diagnóstico firme.

En este marco se encuadra el test de ejercicio cardiopulmonar. Las enfermedades mitocondriales son trastornos metabólicos que afectan a tejidos con alta demanda metabólica, como el músculo esquelético. De ahí que el ejercicio pueda ser un buen estímulo para estudiar este tipo de patología.

Nosotros partimos, por tanto, de la **HIPOTESIS**, de que la prueba de esfuerzo presenta hallazgos característicos en los pacientes con enfermedad mitocondrial. Estos hallazgos podrían ser orientadores y ayudar al diagnóstico en aquellos casos en los que el fenotipo clínico y otras pruebas complementarias sugieran la sospecha de enfermedad mitocondrial en la práctica clínica. Hasta ahora no se han realizado trabajos amplios que valoren este aspecto.

A la luz de lo anterior, nuestros **objetivos** son:

- 1º) Conocer el patrón de respuesta característico en la prueba de esfuerzo en pacientes con MM;
- 2º) Correlacionar los datos del test de esfuerzo con el fenotipo de los pacientes;
- 3º) Conocer si las extracciones sanguíneas durante la prueba de esfuerzo, con la determinación de ácido láctico, ácido pirúvico, ácidos grasos libres, cuerpos cetónicos y creatinfosfoquinasa (CPK) aportan información adicional al estudio de estas miopatías respecto del estudio sin determinaciones sanguíneas.
- 4º) Demostrar si la prueba de esfuerzo progresiva puede ser un método de orientación diagnóstica en estos pacientes.

MATERIAL Y METODOS

I) MATERIAL. SUJETOS DEL ESTUDIO.

Hemos realizado el estudio en 2 grupos diferentes.

1) **GRUPO I.** El primer grupo se componía de 31 pacientes diagnosticados de miopatía mitocondrial (MM) por el Servicio de Neurología del Hospital Virgen del Rocío de Sevilla. Los pacientes eran remitidos desde las consultas externas del hospital. El diagnóstico se realizó en base a criterios clínicos, determinación de lactato sanguíneo, EMG y biopsia muscular tomada del músculo bíceps. Las muestras de biopsia se procesaron para estudio morfológico, histoquímico y bioquímico para determinación (en homogeneizado muscular o mitocondria aislada) de los enzimas de la cadena respiratoria mitocondrial y carnitinas. El estudio bioquímico muscular fue realizado por el Servicio de Bioquímica del Hospital 12 de Octubre de Madrid.

Para el **diagnóstico** de MM hemos tenido en cuenta los criterios de Karpati¹⁷¹, precisando cumplir al menos 3 de las siguientes anomalías para un diagnóstico firme:

1. Fenotipo clínico característico
2. Herencia materna
3. Fibras musculares con un número excesivo de mitocondrias de estructura (generalmente) anómala, con o sin aumento de lípidos (fibras RRF)
4. Déficit de actividad de enzimas mitocondriales
5. Mutación del DNA mitocondrial
6. Elevación de lactato sérico en reposo
7. Alteración de la resonancia magnética con P³¹ en el músculo en reposo
8. Descenso del umbral para anaerobiosis en bicicleta ergométrica.

Algunos de estos criterios, sin embargo, no han podido ser valorados dado que no se encuentran disponibles en nuestro hospital, como los estudios del DNA mitocondrial o la resonancia magnética espectroscópica. El criterio 8 tampoco se ha tenido en cuenta para el diagnóstico, puesto que forma parte del objetivo de este trabajo.

Las características de los pacientes están incluidas en la Tabla 3. Además del

fenotipo clínico característico, todos los pacientes presentaban anomalías en la biopsia y/o déficits de actividad de enzimas mitocondriales. El caso nº 1 presentó biopsia normal y no se pudo demostrar el déficit enzimático. Sin embargo, el fenotipo clínico (mialgias, calambres musculares, intolerancia al ejercicio, aumento de la CPK) junto a la elevación de ácido láctico sanguíneo en varias determinaciones y la ausencia de otros datos clínicos que apuntaran a otro diagnóstico, permitían establecer el diagnóstico de miopatía mitocondrial.

Se excluyeron del estudio los pacientes que presentaban los siguientes **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:**

- enfermedad cardíaca que pudiera interferir con los resultados de la prueba de esfuerzo, descartada mediante radiografía de tórax, ECG y ecocardiografía en los casos en que quedaban dudas con las pruebas anteriores;

- estadio avanzado de la enfermedad, con limitación severa de las actividades diarias o síntomas que impidieran la realización de la prueba de esfuerzo como ataxia o trastornos del movimiento;

- síntomas de claudicación intermitente o flebitis;

- hipertensión arterial severa no controlada.

- cualquier otra enfermedad que pudiera afectar a la valoración de los resultados de la prueba esfuerzo.

2) **GRUPO II.** Este grupo estaba formado por 14 voluntarios sanos, que sirvieron como grupo control. Estos fueron captados mediante varios anuncios distribuidos por el Hospital Virgen del Rocío, por lo cual la mayoría del grupo está constituido por personal sanitario. No se les ofreció ningún incentivo por entrar en el estudio. Para la inclusión se exigió que realizaran una vida sedentaria, excluyéndose los que realizaban más de 5 horas de cualquier tipo de ejercicio a la semana, y no se excluyeron los fumadores. El resto de criterios de exclusión fueron los mismos que para el grupo de pacientes.

El estudio fue aprobado por la Comisión de Investigación de nuestro hospital. Ambos grupos dieron su consentimiento informado al estudio.

II) METODOS.

Se trata de un estudio experimental prospectivo controlado. A todos los sujetos (pacientes y controles) se les realizó las mismas pruebas que incluían: determinación funcional respiratoria basal para descartar otras enfermedades respiratorias que pudieran contraindicar el estudio y posteriormente test de ejercicio cardiopulmonar progresivo, hasta limitación por síntomas, con análisis de gases espirados y recogida del patrón ventilatorio. Se realizaron extracciones sanguíneas para la determinación de ácido láctico, ácido pirúvico, cuerpos cetónicos, enzimas musculares y ácidos grasos libres antes, durante y después del ejercicio. Todas las mediciones se hicieron también en el período de recuperación.

Fueron rechazados los sujetos que no prestaron una buena colaboración en la prueba de esfuerzo, o que realizaron un esfuerzo submáximo.

Los resultados obtenidos en la prueba de esfuerzo de los pacientes se compararon, tanto con los valores de normalidad propuestos por otros investigadores para la prueba de esfuerzo, como con los resultados de nuestro grupo control.

A) TEST DE FUNCIÓN PULMONAR.

Basalmente, antes de la prueba de esfuerzo, se realizó a cada paciente espirometría, resistencia de las vías aéreas (R_{aw}), volúmenes pulmonares estáticos y presión muscular inspiratoria máxima ($P_{I_{max}}$).

1) Mediante la espirometría forzada se determinaron los siguientes parámetros: capacidad vital forzada (FVC), volumen máximo espirado en el primer segundo (FEV_1), relación porcentual entre el FEV_1 y el FVC (FEV_1/FVC) y la capacidad inspiratoria (IC). La espirometría se realizó en un espirógrafo de campana tipo Stead-Wells (Volumograph Minjhardt), con velocidad de 1200 mm/min, y se siguió la normativa propuesta por la ATS¹⁷² y la SEPAR¹⁷³. Todos los parámetros espirográficos fueron corregidos a la temperatura corporal y presión saturada de vapor de agua (BTPS). Las tablas de

normalidad empleadas fueron las de Roca et al¹⁷⁴.

2) Las resistencias de las vías aéreas (Raw) se midieron con pletismógrafo de volumen constante (JAEGER, Wurzburg, Germany) de 920 litros de capacidad. El resultado se expresó en cms. H₂O/l/sg.

3) La capacidad residual funcional (FRC) se determinó igualmente con pletismógrafo, como el volumen de gas intratorácico, medido por el método de interrupción¹⁷⁵. La capacidad pulmonar total (TLC) se calculó sumándole la IC a la FRC. El volumen residual (RV) se estableció como la diferencia entre la TLC y la FVC. Todos los volúmenes se corrigieron a condiciones BTPS. Los valores de referencia utilizados fueron los de Goldman y Becklake¹⁷⁶.

4) La presión muscular inspiratoria máxima (PIM) se midió en la boca, según la técnica de Black y Hyatt¹⁷⁷ modificada, con un manómetro modelo Sibemed-163 (Barcelona, España), partiendo de FRC, con oclusión. Cerca de la boca se había intercalado un orificio de 1 mm. de diámetro y 15 mm. de largo, abierto a atmósfera para evitar artefactos generados por la presión de los músculos faciales. Se exigieron al menos 5 maniobras valorables y se tomó el valor máximo.

B) PRUEBA DE ESFUERZO. EQUIPO Y METODOLOGÍA.

1) Preparación del paciente.

Para la realización de la prueba se aconsejó a los pacientes que llevaran ropa y calzados cómodos y que realizaran una comida no copiosa al menos 3 horas antes del esfuerzo. Antes de la prueba se les familiarizó con la técnica y utillaje, e hicieron un entrenamiento mínimo de acostumbamiento para adaptarse al tapiz rodante.

El ejercicio fue precedido por la colocación percutánea de un catéter radiopaco de poliuretano (Drum-Cartridge, ABBOTT, USA) en la vena antecubital, conectado a un

sistema de infusión con suero salino fisiológico para mantener la vía. Esta vía nos permitiría la posterior extracción de muestras sanguíneas para determinación de los parámetros metabólicos

Una vez conectado al sistema de esfuerzo y en posición sentada sobre el tapiz, se hizo un registro basal (estable), de los parámetros respiratorios que posteriormente serían determinados durante el esfuerzo:

- parámetros ventilatorios: volumen corriente (VT), frecuencia respiratoria (FR), volumen minuto (VE), tiempo inspiratorio (Ti), tiempo espiratorio (Te), tiempo total (Tto), flujo inspiratorio (VT/Ti) y timing (Ti/Tto);
- análisis de gases (VO_2 , VCO_2 , VO_2/VCO_2), frecuencia cardíaca, pulso de oxígeno (VO_2/FC) y saturación arterial de oxígeno.

2) Protocolo de esfuerzo.

Cada sujeto (tanto pacientes como controles) realizó un test de ejercicio progresivo, limitado por síntomas, en un tapiz rodante Laufergotest (Jaeger, Wuerzburg, Germany). Aplicamos un protocolo similar al de Balke¹⁷⁸, adaptado a las necesidades de estos pacientes y de nuestro servicio. La velocidad de paso se ajustó a la velocidad de paso cómoda elegida por el paciente (generalmente entre 4 y 5 kms/hora) y permanecía constante a lo largo de la prueba. Se partía de una pendiente de 0 % y se incrementaba un 5 % cada 3 minutos, hasta llegar a una pendiente de 15 %. A partir de aquí, los incrementos eran de un 2.5 % cada 3 minutos hasta alcanzar una pendiente de 20 %. Si algún sujeto superaba esta pendiente (y para evitar la caída hacia atrás del tapiz) se incrementaba la velocidad 1 Km/hora cada 3 minutos. Cada escalón presentaba, por tanto, un incremento de potencia aproximado de 30 vatios. La duración de 3 minutos de los mismos permitía, por un lado, realizar un ejercicio más cercano a la situación de estado-estable⁷⁵; por otro, era casi una exigencia para facilitar la determinación de parámetros y las extracciones sanguíneas.

Todos los sujetos fueron estimulados para llegar hasta su máximo esfuerzo. La

prueba se suspendía cuando existía compromiso hemodinámico o el sujeto era incapaz de seguir andando. Una vez finalizada la prueba, comenzaba el período de recuperación. Durante este período se recogía la misma información que durante el esfuerzo (patrón ventilatorio, análisis de gases espirados y frecuencia cardíaca con ECG).

Para conocer las causas subjetivas de esta limitación al ejercicio, así como para investigar las posibles correlaciones de la disnea y de la sensación de fatiga (o dolor) en las piernas con los diferentes parámetros de ejercicio se utilizó la escala de Borg modificada¹⁷⁹. Esta escala (Fig.3), graduada de 0 a 10, era explicada al sujeto antes del ejercicio y se le presentaba al final de cada escalón y al final de la prueba, de manera que éste señalaba un punto en la escala, tanto para la disnea como para los síntomas de piernas.

3) Parámetros ventilatorios.

Para el control de los parámetros ventilatorios y gases espirados, el sujeto respiraba a través de una mascarilla de respiración, convenientemente ajustada para evitar fugas, tipo MIC4 (London, UK), con dos válvulas unidireccionales y un espacio muerto de 70 ml. Esta mascarilla estaba conectada mediante un tubo coarrugable a un neumotacógrafo para la medida del volumen minuto (VE), la frecuencia respiratoria (FR) y el patrón ventilatorio (con los mismos parámetros que en reposo).

4) Análisis de gases espirados.

Se utilizó el sistema Ergo-Oxycreen (Jaeger, Wurzburg, Germany), compuesto por varias unidades para medir el volumen minuto y los gases espiratorios. Dispone de una unidad de valoración (μ -Dataspir), que consiste en un microprocesador que sirve para la adquisición y posterior tratamiento de los datos acumulados. En este se incluye un teclado para la entrada y control del proceso de mediciones, dos marcadores para el sistema de comunicación y un termoimpresor. El Ergo-Oxycreen es una unidad de mediciones del tipo "sistema abierto". El flujo espiratorio, que se medía con un neumotacógrafo tipo

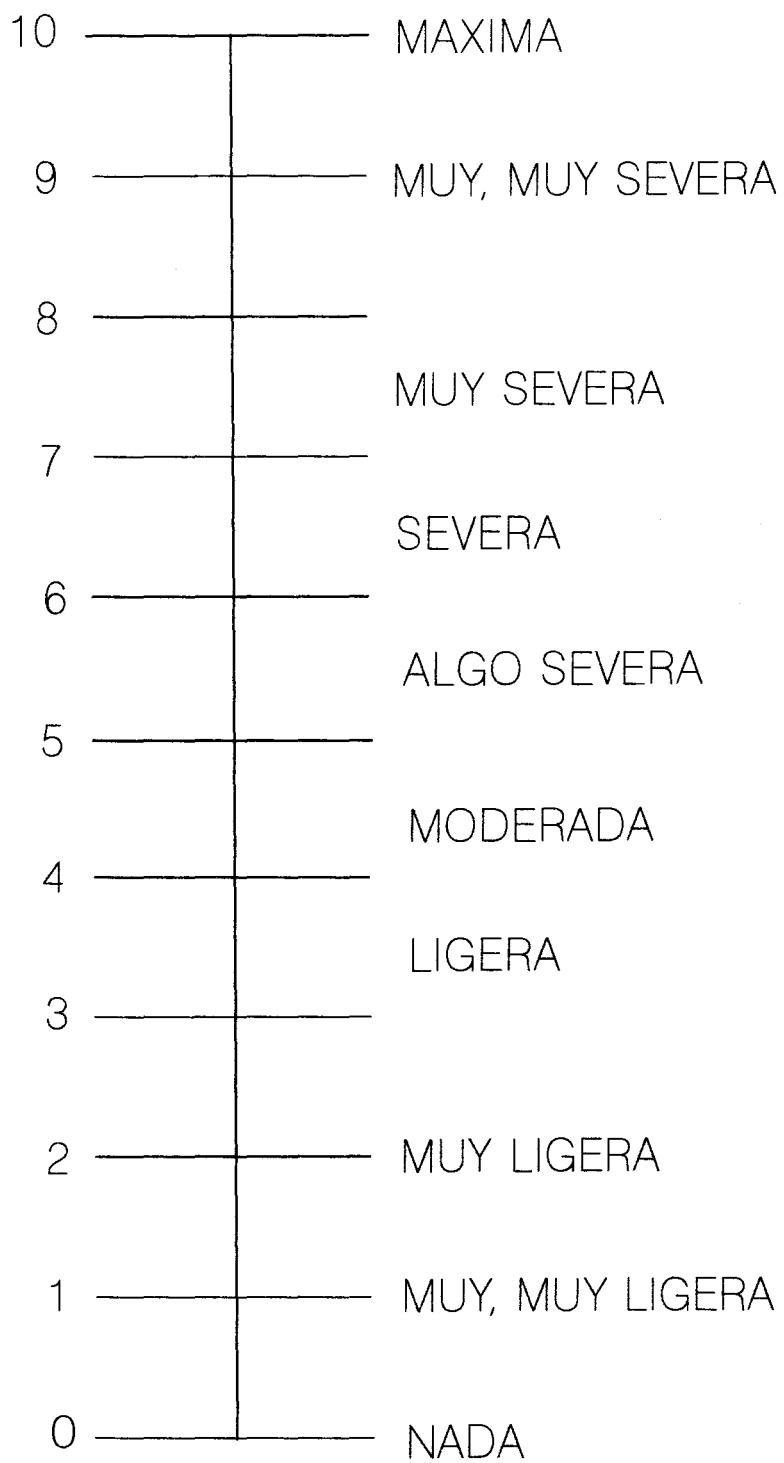


Fig.3. Escala de Borg modificada.

Fleish se integraba a volumen espiratorio. Al mismo tiempo se recogía el aire espirado en una bolsa de fugas semiabierta, de la que se obtenía continuamente una muestra para el análisis de gases. Para conseguir el valor medio estable, se trabaja con una mezcla de varios ciclos respiratorios. El análisis del gas espirado se realizó mediante un analizador paramagnético para el O_2 (consumo de oxígeno, VO_2) y un analizador de infrarrojos para el CO_2 (producción de CO_2 , VCO_2).

El termoimpresor ofrecía cada 30 segundos una tira de papel continuo con los siguientes parámetros:

- ventilación minuto (VE),
- frecuencia respiratoria (FR),
- consumo de oxígeno (VO_2); los valores de referencia utilizados para el VO_2 máximo teórico han sido los de Hansen et al para tapiz rodante¹⁸⁰, que se corresponden con las ecuaciones de Bruce¹⁸¹, corregidas tanto en los casos de sobrepeso como en los pacientes con peso real por debajo de su teórico, según las ecuaciones propuestas por Wasserman et al recientemente¹⁸²,
- producción de CO_2 (VCO_2),
- cociente respiratorio (R) o relación entre VCO_2/VO_2 ,
- equivalente ventilatorio para el oxígeno (VE/VO_2),
- equivalente ventilatorio para el CO_2 (VE/VCO_2).

Otros parámetros calculados y derivados de los anteriores son los siguientes:

- volumen tidal (VT),
- reserva respiratoria (BR) o diferencia entre la máxima ventilación voluntaria y la ventilación máxima alcanzada durante el ejercicio,
- potencia (W) calculada de forma indirecta según la distancia recorrida en el tapiz, la elevación del mismo y el peso del paciente,
- cociente VO_2/W ,
- pulso de oxígeno o relación VO_2/FC ,
- flujo inspiratorio (VT/Ti) donde Ti es el tiempo inspiratorio,

- timing (T_i/T_{to}), donde T_{to} es el tiempo total,
- umbral anaerobio, estimado mediante el método del umbral láctico.

Una explicación más detallada de cada uno de estos parámetros se encuentra recogida en el anexo A.

5) Electrocardiograma (ECG) de esfuerzo.

Para el control de la frecuencia cardíaca, tanto basal como durante el esfuerzo se utilizó un electrocardiógrafo (Hellige Cardiotest EK 41) y se monitorizaron 3 derivaciones de miembros, mediante electrodos de plata (MONITRODE) colocados en dorso del tórax (derecho e izquierdo) y en flanco izquierdo.

6) Saturación de oxígeno.

El control continuo de la saturación arterial de oxihemoglobina ($Sat O_2$) se realizó con pulsioxímetro digital (pulsiox-7, MINOLTA), el cual permitía al mismo tiempo controlar la frecuencia cardíaca.

7) Presión boca (P_b)

Para evaluar la función muscular inspiratoria, otro parámetro determinado durante el esfuerzo fue la presión inspiratoria, medida en la boca, mediante un transductor de presión (JAEGER, Wurzburg, Germany), conectado a una salida de la mascarilla facial. Los registros de la P_b se determinaron, igual que los parámetros ventilatorios, al final de cada escalón de 3 minutos. A partir de este parámetro se dedujo el llamado índice tensión-tiempo modificado del diafragma (ITT), que se obtiene mediante la fórmula:

$$ITT = (P_b/P_{IM}) \times (T_i/T_{tot})$$

donde la P_b es la presión boca durante la prueba de esfuerzo P_{IM} es la presión inspiratoria máxima.

C. DETERMINACIÓN DE PARÁMETROS METABÓLICOS.

Para la determinación de parámetros metabólicos se tomaron muestras de sangre venosa, a partir de un catéter en la vena antecubital. Los parámetros bioquímicos determinados fueron los siguientes: ácido láctico, piruvato, acetoacetato, β -hidroxibutirato (β -HBA), ácidos grasos libres (FFA) y creatincinasa (CK). Las extracciones sanguíneas se realizaron en reposo, durante el esfuerzo (al final de cada escalón de 3 minutos y en el momento de máximo esfuerzo), y en el período de recuperación (en los minutos 2, 6, 15, 30 y 60). En cada uno de estos tiempos se extraían 8 cc. de sangre: 4 cc. de la misma se mezclaban con 4 cc. de ácido perclórico (a una concentración de 0.6 mol/l) para la determinación de piruvato, 2 cc. eran transportados en tubo Vacutainer con EDTA para la determinación de ácido láctico, y los 2 cc. restantes eran transportados en tubo Vacutainer sin anticoagulante para la determinación de FFA, β -HBA, acetoacetato y CK. Las muestras eran enviadas inmediatamente al laboratorio donde se centrifugaban y el sobrenadante era congelado a -20°C para realizar las determinaciones en un segundo tiempo¹⁸³.

Los valores de referencia basales que hemos tenido en cuenta han sido los de nuestro propio laboratorio, obtenidos a partir de una muestra de 25 sujetos voluntarios sanos. El intervalo de confianza al 95 % se obtuvo mediante la media aritmética ± 2 desviaciones estándares.

Los sistemas diagnósticos utilizados con los valores de referencia están incluidos en el anexo B.

D. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

La comparación de ambos grupos se ha realizado mediante una T-Student, previa comprobación de la normalidad de las poblaciones. Para la comparación del grupo control con las miopatías con y sin predominio de lípidos en la biopsia muscular, así como para la comparación de una misma variable metabólica en las sucesivas extracciones hemos aplicado un análisis de Varianza (ANOVA). El estudio de homogeneidad entre los diferentes grupos donde se aplicó ANOVA para conocer cuál de ellos era diferente de

forma significativa respecto a los otros se ha realizado mediante el test de comparaciones múltiples de Newman-Keuls.

Para analizar las correlaciones entre las diferentes variables numéricas se ha utilizado el coeficiente de correlación de Pearson (r). El análisis de la relación entre variables cualitativas se ha realizado mediante el test exacto de Fisher.

En cualquier caso, hemos considerado significación estadística cuando la p era < 0.05 . Todo el análisis estadístico se ha realizado mediante paquete informático KWISTAT 4 Professional.

ANEXO A. PARÁMETROS MEDIDOS O DERIVADOS DE LA PRUEBA DE ESFUERZO.

* **Volumen minuto o ventilación minuto (VE):** es el volumen de gas espirado dividido por el tiempo de espiración en minutos. Se expresa en litros/minuto y en condiciones de temperatura corporal, saturado con vapor de agua y a presión ambiente (BTPS). El VE_{max} es el volumen minuto alcanzado en el esfuerzo máximo.

* **Frecuencia respiratoria (FR):** es el n° de respiraciones dividido por el tiempo necesario para completarlas. Se expresa en respiraciones por minuto. La FR_{max} es la frecuencia respiratoria en el esfuerzo máximo, y suele ser < 50 respiraciones/minuto⁵¹.

* **Volumen circulante o volumen tidal (VT):** es el volumen utilizado en cada ciclo respiratorio, expresado en litros y en condiciones BTPS. Se obtiene de forma indirecta a partir del cociente VE/FR .

* **Máxima ventilación voluntaria (MVV):** es la máxima ventilación que el sujeto puede mantener durante un período corto de tiempo y habitualmente se calcula en 12 segundos. Se expresa en litros/minuto. Se realizó de forma indirecta o estimada multiplicando el FEV_1 por 35, según lo propuesto por Gandevia y Hugh-Jones¹⁸⁴.

* **Reserva respiratoria (BR):** Diferencia entre la capacidad ventilatoria máxima y la ventilación máxima alcanzada durante el ejercicio. La BR puede ser expresada como: 1) diferencia entre la MVV y la VEmax, expresada en litros/minuto, y cuyo valor de referencia utilizado es 53.7 ± 23 litr./min¹⁸⁵; 2) el % alcanzado por la VEmax respecto de la MVV (VEmax/MVV %), siendo su valor de referencia 61 ± 14 %¹⁸⁵.

* **Consumo de oxígeno (VO₂):** es la cantidad de oxígeno extraída del gas inspirado en un período de tiempo determinado, expresado en litros/minuto, mililitros/kg/minuto o en % respecto de su valor teórico de normalidad. En la situación de estado-estable equivale a la cantidad de oxígeno utilizada por los procesos metabólicos corporales. De forma matemática:

$$VO_2 \text{ (Lit./min)} = (FiO_2 \times Vi) - (FeO_2 \times Ve)$$

donde FiO₂ es la fracción inspiratoria de oxígeno, FeO₂ es la fracción espiratoria de oxígeno, Vi es el volumen inspiratorio y Ve es el volumen espiratorio.

El **consumo de oxígeno máximo (VO₂max)** se define como el mayor consumo de oxígeno alcanzado durante el ejercicio exhaustivo máximo, y se obtiene cuando el VO₂ no aumenta a pesar de posteriores aumentos de la potencia. Esta es la medición más importante de la potencia aeróbica. En la práctica, sin embargo, utilizamos el VO₂ pico, es decir, el mayor VO₂ alcanzado en la prueba de esfuerzo máxima, ya que varios estudios han demostrado que estos valores son semejantes⁹⁰. La reproductibilidad del VO₂max en normales varía entre un 4 y un 6%¹¹¹.

Las ecuaciones aplicadas para el cálculo del consumo de oxígeno máximo teórico¹⁸² son las siguientes:

A) Hombres :

Factor para bicicletas: $50.72 - 0.372 \times E$

Cálculo del peso (P) normal = $0.79 \times T - 60.7$

1. Si P real = P normal:

VO₂max (ml/min) = P real x factor para bicicletas

2. Si P real < P normal:

$$\text{VO}_2\text{max (ml/min)} = [(\text{P normal} + \text{P real}) / 2] \times \text{factor para bicicletas}$$

3. Si $\text{P real} > \text{P normal}$:

$$\text{VO}_2\text{max (ml/min)} = (\text{P normal} \times \text{factor bicicleta}) + 6 \times (\text{P real} - \text{P normal})$$

En caso de uso de tapiz rodante, el VO_2max teórico se multiplica por 1.11

B) Mujeres:

$$\text{Factor para bicicletas} = 22.78 - 0.17 \times E$$

$$\text{Cálculo del peso normal} = 0.65 \times T - 42.8$$

1. Si $\text{P real} = \text{P normal}$:

$$\text{VO}_2\text{max (ml/min)} = (\text{P real} + 43) \times \text{factor bicicleta}$$

2. Si $\text{P real} < \text{P normal}$:

$$\text{VO}_2\text{max (ml/min)} = [(\text{P normal} + \text{P real} + 86) / 2] \times \text{factor bicicleta}$$

3. Si $\text{P real} > \text{P normal}$:

$$\text{VO}_2\text{max (ml/min)} = [(\text{P normal} + 43) \times \text{factor bicicleta}] + 6 \times (\text{P real} - \text{P normal})$$

Igual que en el caso de los varones, si se usa el tapiz rodante el VO_2max teórico se multiplica por 1.11.

En estas ecuaciones P es el peso en kilos, E la edad en años y T la talla en centímetros.

Expresado en % de su teórico, el límite inferior de normalidad para el VO_2max (intervalo de confianza para una fiabilidad del 95 %) es 83 %¹⁸².

* **Producción de CO_2 (VCO_2):** es la cantidad de CO_2 espirada en la atmósfera por unidad de tiempo, expresada en ml o litros/min. Considerando la fracción inspiratoria de CO_2 (FiCO_2) igual a cero, $\text{VCO}_2 = \text{VE} \times \text{FeCO}_2$, donde FeCO_2 es la fracción espiratoria de CO_2 .

* **Cociente respiratorio o relación de intercambio respiratorio (R):** es el cociente entre VO_2 y VCO_2 . En reposo tiene un valor de 0.7-0.8, aumenta con el ejercicio y su valor se aproxima a 1 en el umbral anaerobio. Su valor teórico al final del esfuerzo es 1.21 ± 0.12 ⁵¹.

* **Potencia:** refleja la tasa en la que se ha realizado el trabajo, es decir, el trabajo por unidad de tiempo. Generalmente se mide en wattios (W) o kilopondímetros por minuto (Kpm/min). Un W equivale a 6.12 kpm/min. En la bicicleta ergométrica, la potencia se mide directamente. Sin embargo, en el tapiz, la potencia puede ser estimada¹⁸⁶ y así lo hemos realizado según la distancia recorrida en el tapiz en metros por minuto, multiplicada por la elevación del mismo expresada como una fracción y por el peso del sujeto en kilos. Mediante esta fórmula la potencia se obtiene en kpm, siendo necesaria dividirla por 6.12 para obtenerla en wattios.

* **VO₂/W:** la relación del VO₂ con la potencia refleja los requerimientos metabólicos para el ejercicio o, en otras palabras, el costo de oxígeno del trabajo realizado. La relación $\Delta \text{VO}_2 / \Delta W$ representa el aumento en el consumo de oxígeno en relación a la tasa de trabajo, y es independiente del sexo, edad o talla. Sin embargo, varía con la pendiente de incremento de la tasa de trabajo, en las enfermedades cardiovasculares y en relación con la duración del test^{187,188}. Los valores normales¹⁸⁷ son 10.3 ± 1 ml/min/W.

* **Frecuencia cardíaca máxima (FCmax):** es la máxima frecuencia cardíaca alcanzada al final del esfuerzo. La fórmula utilizada con más frecuencia para calcular la frecuencia cardíaca máxima teórica es: $220 - \text{edad (años)} \pm 10$.

* **Reserva cardíaca (HRR):** diferencia entre la frecuencia cardíaca máxima teórica y la frecuencia cardíaca máxima alcanzada en el esfuerzo. Normalmente, en el ejercicio máximo suele ser ≤ 15 latidos/minuto⁵¹.

* **Pulso de oxígeno (VO₂/ FC):** es la relación entre el VO₂max y la FCmax, expresado en ml/latido. Refleja la capacidad del corazón para suministrar oxígeno por latido cardíaco. Es igual al producto del volumen sistólico (VS) por la diferencia arterio-venosa de oxígeno (Dif.A-V O₂). Su valor teórico se calcula a partir del VO₂max teórico

y de la FCmax teórica. Se considera anormal un valor menor al 80 % del teórico⁵¹. Esto ocurre en las condiciones asociadas con un volumen sistólico bajo o con una reducción en la extracción de O₂.

* **Equivalente ventilatorio de oxígeno (VE/VO₂):** relación entre el VE y el VO₂. Proporciona información sobre el patrón ventilatorio. Su representación a lo largo del tiempo se utiliza para la determinación no invasiva del umbral anaerobio.

* **Equivalente ventilatorio para el CO₂ (VE/VCO₂):** relación entre el VE y la VCO₂.

* **Análisis de la ventilación como dos componentes:** la ventilación minuto puede ser expresada como

$$VE = Vt/Ti \times Ti/Ttot$$

donde Ti es el tiempo inspiratorio y Ttot es el tiempo total (suma del tiempo inspiratorio y espiratorio). El flujo inspiratorio (Vt/Ti) representa el volumen corriente (Vt) alcanzado durante el tiempo de la inspiración, se expresa en litros/segundo y traduce del impulso o drive neuromuscular. El cociente Ti/Tto, o timing es la fracción de tiempo del ciclo total de la respiración que se usa para la inspiración.

* **Umbral anaerobio.** El umbral anaerobio (AT) representa el punto a partir del cual el metabolismo anaerobio suplementa al aerobio durante el ejercicio. El "patrón oro" utilizado ha sido el umbral láctico (LT), calculado de forma manual, según la metodología descrita en la introducción. Para ello representamos para cada sujeto, en el eje de abcisas el VO₂ (en L/min) y en el eje de ordenadas el ácido láctico (en mmol/l), y tomando como LT el punto de inflexión donde variaba la pendiente. Así, para comparar el AT entre los pacientes y los controles hemos utilizado el valor determinado por este método. Si no era posible calcular el AT por este método se hacía mediante el método del equivalente ventilatorio de oxígeno, representando el VE/VO₂ frente al VE/VCO₂ y tomando como AT el punto de inflexión donde comenzaba a aumentar el VE/VO₂ sin cambios en el VE/VCO₂. Ambos métodos se representan en las figuras 4 y 5.

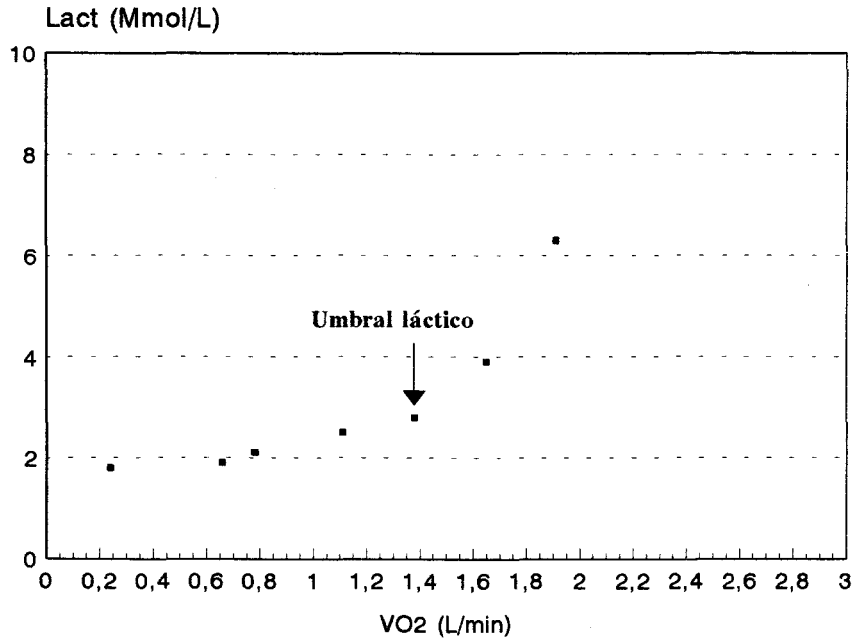


Fig. 4. Umbral láctico.

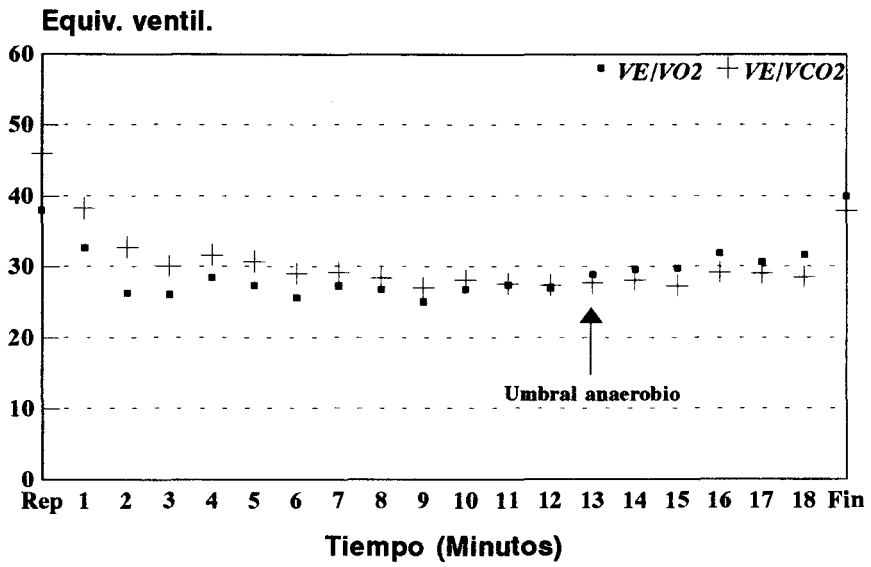


Fig. 5. Método del equivalente ventilatorio.

ANEXO B. PARÁMETROS METABÓLICOS. SISTEMAS DIAGNOSTICOS.

Los sistemas diagnósticos utilizados han sido las siguientes:

a) Acido láctico: se utilizó un sistema de reactivo (TDxFLx™, ABBOTT, USA) para la medición cuantitativa del ácido láctico en plasma. Este sistema utiliza la tecnología de Atenuación de Energía Radioactiva¹⁸⁹. Se basa en la reacción del ácido láctico + NAD⁺ (catalizada por la LDH o lactato deshidrogenasa) con la formación de ácido pirúvico + NADH. Posteriormente el NADH reacciona con un colorante monotetrazolium, con lo cual se forma un compuesto fluorescente. La cantidad producida de éste último es proporcional a la concentración de ácido láctico en la muestra inicial. Rango de normalidad: de 0.94 a 2.72 mmol/l.

b) Piruvato: para su determinación, la muestra sanguínea era mezclada con una cantidad igual de ácido perclórico para la desproteinización inmediata de la sangre. El piruvato se midió en el sobrenadante con un kit (PYR, BOEHRINGER MANNHEIM). El método depende de la reacción: piruvato + NADH \rightleftharpoons L-lactato + NAD⁺ (reacción catalizada por la LDH)¹⁹⁰. Rango de normalidad: de 31.22 a 85.74 μ mol/l.

c) Acetoacetato: se utilizó un test ultravioleta enzimático (Acetoacetate, BOEHRINGER MANNHEIM). El test se basa en la reacción ¹⁹⁰:



El descenso de la concentración de NADH es proporcional a la concentración de acetoacetato. Valores de referencia: de 27.5 a 90.5 μ mol/l.

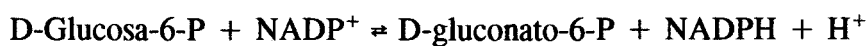
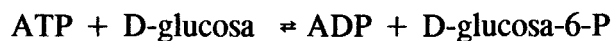
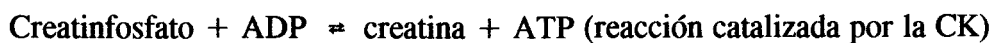
d) β -HDA: su determinación se realizó mediante método enzimático¹⁹¹ (β -Hydroxybutirate, SIGMA DIAGNOSTICS, St. Louis, USA). La reacción enzimática implicada en el ensayo es:



reacción catalizada por la β -hidroxibutirato deshidrogenasa. La NADH tiene un máximo de absorbancia a 340 nm y, de esta forma, el aumento en la absorbancia a 340 nm es directamente proporcional a la concentración de β -hidroxibutirato en la muestra. Valores de referencia: de 181.3 a 290.1 $\mu\text{mol/l}$.

e) FFA: para la cuantificación de los ácidos grasos libres en plasma se utilizó un método colorimétrico enzimático (Nefa C, WAKO, Neuss, Germany). Se basa en la siguiente reacción. Los FFA, cuando se tratan con la acil-CoA sintetasa (ACS), en presencia de coenzima A (CoA) forman acil-CoA. Posteriormente, la acil-CoA se oxida mediante la acil-CoA oxidasa para producir peróxido de hidrógeno, el cual en presencia de peroxidasa permite la formación de un producto final coloreado con un coeficiente de absorción máximo a 550 nm. Así, la cantidad de FFA en la muestra se puede determinar a partir de la densidad óptica medida a 550 nm. Los valores de referencia de esta técnica en pacientes en ayunas son de 0.1 a 0.6 mEq/l. Los valores de nuestro propio laboratorio son muy similares (de 0.12 a 0.6 mEq/l).

f) CK: se utilizó un sistema diagnóstico in vitro para la determinación de la actividad catalítica de la creatincinasa en plasma (Unimate 3 CK, ROCHE, Madrid, España). Se basa en el siguiente principio. La CK se activa por la N-acetilcisteína y se determina de la forma siguiente:



La velocidad de formación de NADPH es directamente proporcional a la actividad CK y se mide fotométricamente¹⁹². Valores de referencia: Hombres < 190 U/l, Mujeres < 165 U/l.

El cálculo de estos seis parámetros estaba automatizado para su determinación en un autoanalizador COBAS MIRA Plus (ROCHE, USA), excepto el ácido láctico, el cual se determinó en un analizador TDX-FLX (ABBOTT, USA).

RESULTADOS

I) Grupos de estudio. Características antropométricas. Características clínicas.

Realizamos el estudio con prueba de esfuerzo a 31 pacientes con miopatía mitocondrial (grupo miopatías, M) y 14 sujetos sanos (grupo control, C). Se han excluido del estudio a 5 pacientes, 3 de ellos por realizar una prueba submáxima. Los otros dos pacientes presentaron problemas técnicos que impidieron finalizar la prueba de esfuerzo: en un paciente el tapiz se paró accidentalmente, no pudiendo continuar la prueba hasta el máximo; el otro paciente sufrió una caída hacia atrás del tapiz debido a la excesiva pendiente del mismo (20 %).

El número de pacientes incluidos, por tanto, en el estudio global ha sido de 26 (15 ♂, 11 ♀), con una edad media de 34 ± 11 años. Las mialgias o intolerancia al ejercicio estaban presentes en 19 pacientes (73 %) (*Fig. 6A*). Seis pacientes tenían intolerancia al ejercicio, 4 presentaban miopatía ocular (uno además con fatigabilidad), 2 fibromialgias, 2 eran asintomáticos (fueron detectados en un estudio familiar) y 1 paciente padecía crisis epilépticas. En la *Tabla 3* se recogen los datos antropométricos del grupo de enfermos, la sintomatología clínica, los hallazgos de la biopsia muscular y el déficit bioquímico de la cadena respiratoria o de la carnitina en los casos en que se detectó. En la *Fig. 6B* se muestra la distribución de los diagnósticos.

El estudio de la biopsia muscular demostró:

- fibras "ragged-red" en 8 casos,
- aumento de la actividad oxidativa subsarcolemal en 9 casos,
- aumento de lípidos en 16 biopsias,
- cambios mínimos en un caso,
- una biopsia fue normal.

Existía un predominante (o exclusivo) aumento de lípidos en la biopsia en 15 casos, que hemos diferenciado como grupo diferente para su análisis.

El estudio bioquímico del músculo esquelético mostró:

- déficit de la cadena respiratoria en 12 casos,
- trastornos de los ésteres de la carnitina en 5 casos,
- déficit de carnitina en 3 casos (en 2 era secundario al déficit de la cadena respiratoria),
- estudio normal en 7 casos.

El grupo control (C) estaba integrado por 14 sujetos (9 ♂, 5 ♀), con una edad media de 29 ± 5 años. Los datos antropométricos se encuentran recogidos en la *Tabla 4*. La edad fue mayor en el grupo de enfermos pero no existían diferencias significativas ($M=34 \pm 11$, $C=29 \pm 5$, $p=0.06$). La distribución por sexos (*Fig. 7*) también fue similar en ambos grupos, con un predominio de los hombres. Las características antropométricas de ambos grupos han sido similares, pero el grupo de miopatías era más bajo que el grupo control ($M=164$, $C=171$, $p=0.03$). No existían diferencias significativas en el peso de ambos grupos ($p=0.5$), pero al ser el grupo de enfermos más bajo existían por tanto en él más sujetos con sobrepeso que en el grupo control.

II) Pruebas funcionales respiratorias basales.

Las pruebas funcionales respiratorias basales (*Tablas 5 y 6*), además de ser similares en ambos grupos, descartaron la existencia de patología respiratoria asociada que pudiera afectar a la realización de la prueba de esfuerzo. Tan sólo un paciente (Caso nº 2) presentaba una obstrucción muy ligera (FEV_1/FVC 68 %), presentando un patrón mixto, con ligera restricción (TLC 77 %). El cociente FEV_1/FVC fue normal en ambos grupos ($M=83 \pm 10$, $C=85 \pm 7$, $p=0.4$). Como se observa en la *Tabla 7* existían diferencias significativas en la resistencia de las vías aéreas ($M=1.4 \pm 0.7$, $C=0.76 \pm 0.16$, $p < 0.001$), aunque en ambos grupos eran normales ($< 2 \text{ cmsH}_2\text{O/l/sg}$). En el resto de variables no encontramos diferencias significativas. La PIM fue igualmente menor de forma significativa en valores absolutos en el grupo de miopatías ($M=83 \pm 19$, $C=107 \pm 39$, $p=0.047$), aunque dentro de valores donde no podemos descartar la existencia de

afectación de la musculatura respiratoria. Cuando comparamos las presiones musculares por sexos encontramos diferencias significativas en los hombres ($M = 91 \pm 15$, $C = 122 \pm 41$, $p = 0.02$) pero no en las mujeres ($M = 73 \pm 14$, $C = 80 \pm 14$, $p = 0.57$), pero en ambos casos dentro de rangos de normalidad. Tan sólo 2 pacientes (2 mujeres) presentaban presiones \leq a 60 (límite inferior de normalidad), aunque dentro del grupo control 2 mujeres presentaban valores entre 60 y 70. Estos datos no permiten descartar la existencia de afectación de la musculatura respiratoria en el grupo de miopatías.

No existían diferencias en la saturación arterial de oxígeno de ambos grupos, siendo en ambos casos normal ($M = 96 \pm 2$, $C = 96 \pm 1$, $p > 0.05$). Tampoco hemos encontrado diferencias significativas entre ambos grupos en las variables VO_2 , VCO_2 , FR, VT, R, Ti/Tto y Vt/Ti en reposo.

La puntuación de la escala de Borg reflejó que ninguno de los dos grupos presentaba en reposo disnea ($M = 0.15$, $C = 0$, $p > 0.05$) o dolor en piernas ($M = 0.11$, $C = 0$, $p > 0.05$), aunque aisladamente existía algún paciente con disnea o dolor en piernas muy ligeros.

III) Variables metabólicas basales.

Las variables metabólicas sanguíneas en situación basal se encuentran recogidas en las *Tablas 8 y 9*. En el grupo de miopatías (*Tabla 8*), no se pudo determinar el piruvato en el caso n° 12 por problemas técnicos, y el caso n° 16 rechazó la práctica de extracciones sanguíneas. En el grupo control (*Tabla 9*) el caso n° 3 igualmente rechazó la realización de extracciones sanguíneas, y el caso n° 8 no se prestó a la colocación de una vía venosa pero permitió que se realizaran extracciones basales y al final del esfuerzo. A pesar de ello, pensamos que estos contratiempos no son de peso para excluir a los sujetos del estudio. Ambos grupos, en conjunto, presentaban valores basales similares de lactato, piruvato, acetoacetato, β -Hibroxibutirato (β -HBA), FFA y CK, sin que existieran

diferencias significativas entre ambos grupos (*Tabla 10*).

En algunos pacientes, sin embargo, se encontraron elevados los valores basales de ácido láctico (4 casos), piruvato (5 casos), acetoacetato (1 caso), β -HBA (5 casos), FFA (8 casos) y CK (1 caso). En el grupo control existían valores basales elevados de lactato en 3 casos (en uno de ellos, caso nº 8, donde también se encontraba elevado el piruvato, la extracción se realizó con compresor en el antebrazo lo cual puede explicar esta elevación), y en los 2 restantes el suero estaba hemolizado. A estos pacientes se les repitió la determinación de lactato posteriormente y era normal. En los controles también existía elevación de acetoacetato en 1 caso, β -HBA en 3 casos y FFA en 6 casos. Probablemente la elevación basal de los FFA en algunos sujetos pueda ser debida a que se encontraban en ayunas, como lo indica el hecho de que en la mayoría de estos pacientes existía, además, una elevación basal de β -hidroxibutirato.

IV) Variables recogidas durante el esfuerzo y en el esfuerzo máximo.

A) Velocidad, duración, síntomas, potencia y consumo de oxígeno.

Como ya hemos comentado en el apartado de material y métodos, la velocidad del tapiz se ajustaba a la velocidad de paso habitual o cómoda del paciente. Así, es de destacar que los pacientes adoptaban una velocidad (Kms/h) más lenta que los controles ($M = 4.2 \pm 0.5$, $C = 4.7 \pm 0.3$, $p < 0.001$), como muestra la *Fig. 8*. La resistencia al esfuerzo fue mayor en el grupo control, manifestada por una mayor duración (minutos) del esfuerzo ($C = 18 \pm 3$, $M = 14 \pm 3$, $p = 0.004$), como se observa en la *Fig. 9*.

Las *Tablas 11* y *12* muestran los resultados de la potencia máxima (W_{max}), el consumo de oxígeno máximo (VO_{2max}) en sus diferentes formas de expresión y la relación entre el consumo de oxígeno y el trabajo desarrollado ($\Delta VO_2/\Delta W$). La potencia máxima tolerada (*Fig. 10*) en wattios fue mayor en el grupo control ($M = 143 \pm 47$, $C = 187 \pm 40$, $p = 0.006$). Los pacientes presentaron un menor VO_{2max} , tanto expresado en

Litros/min ($M= 1.96 \pm 0.65$, $C= 2.78 \pm 0.71$, $p<0.001$, *Fig. 11*), y en ml/Kg/min ($M= 27 \pm 8$, $C= 40 \pm 7$, $p<0.001$, *Fig. 12*) como en % de su teórico de normalidad ($M= 76 \pm 21$, $C= 97 \pm 10$, $p<0.001$, *Fig. 13*). El rango del VO_2 max en el grupo de miopatías en ml/kg/min oscilaba desde 13.5 a 42.7 y en % de su teórico desde 45 a 124 %. No encontramos diferencias significativas en la relación VO_2/W ($M= 12 \pm 3$, $C= 13.8 \pm 2$, $p = 0.16$), aunque esta relación fue más baja en el grupo de miopatías.

B) Parámetros cardiocirculatorios. Umbral anaerobio.

Las *Tablas 13 y 14* muestran la frecuencia cardíaca máxima, la reserva cardíaca, el pulso de oxígeno en valores absolutos y en % de su teórico de normalidad, el consumo de oxígeno en el umbral anaerobio y el umbral anaerobio en % de su VO_2 max teórico. Si bien todos los sujetos normales alcanzaron la frecuencia cardíaca máxima, no ocurrió lo mismo en el grupo de miopatías, donde algunos pacientes alcanzaron frecuencias submáximas ($M= 171 \pm 19$, $C= 188 \pm 10$, $p<0.001$, *Fig. 14*), a pesar de que todos los sujetos fueron estimulados para realizar un esfuerzo máximo. Por ello la reserva cardíaca (*Fig. 15*) fue mayor de forma significativa en el grupo de miopatías ($M= 18 \pm 17$, $C= 4 \pm 9$, $p=0.002$). En las *Fig. 16 y 17* representamos los valores de la frecuencia cardíaca en relación al consumo de oxígeno en los sujetos normales y en los pacientes con miopatía que tenían un consumo de oxígeno máximo por debajo del límite inferior de normalidad. Como se observa en las gráficas, en el grupo de miopatías existía una desviación de la curva a la izquierda con respecto al grupo control, es decir, en estos pacientes existía una frecuencia cardíaca mayor que en el grupo control para el mismo consumo de oxígeno. El pulso de oxígeno (*Fig. 18*), por otro lado, fue mayor igualmente de forma significativa en el grupo control tanto en valores absolutos ($M= 11 \pm 3$, $C= 14 \pm 3$, $p=0.006$), como en % de su teórico ($M= 83 \pm 15$, $C= 98 \pm 13$, $p= 0.006$).

En el grupo de miopatías, el umbral anaerobio (AT) se estimó mediante los siguientes métodos:

- el umbral láctico en 21 pacientes,

- el equivalente ventilatorio en 4 pacientes (en 3, casos nº 5, 21 y 22 la curva de láctico no permitía la localización clara de un punto de inflexión al presentar una forma curva y en 1 paciente, caso nº 16 no se realizaron extracciones sanguíneas).

En el paciente nº 13 no se estimó el umbral anaerobio, puesto que se encontraba en acidosis láctica basal importante. Algunos pacientes presentaban valores de lactato basal por encima del límite superior de normalidad de nuestro laboratorio (2,7 mEq/l), sin embargo al representar la curva de lactato era posible localizar claramente un punto de inflexión, es decir, era posible localizar un umbral láctico. En el grupo control el AT se determinó igualmente mediante el umbral láctico, excepto en los sujetos nº 3 y nº 8, en los cuales se determinó por el método del equivalente ventilatorio. En los pacientes el AT fue más precoz que en los controles ($M = 48 \pm 14$, $C = 62 \pm 12$, $p = 0.01$, *Fig. 19*). El VO_2 (en ml/min) en el momento del AT también fue más bajo en el grupo de miopatías ($M = 1220 \pm 471$, $C = 1840 \pm 582$, $p < 0.001$). Si se representan las curvas de lactato de los controles y las de los pacientes en los cuales el AT era menor al 50 % (*Fig 20 y 21*) podemos observar que en este segundo grupo, no solo los picos máximos de lactato son menores, sino que además las curvas están desplazadas a la izquierda, al igual que la inflexión que señala el AT, lo cual es compatible con la existencia de un umbral anaerobio precoz en estos pacientes. No obstante, otros pacientes tenían un umbral anaerobio normal.

C) Parámetros ventilatorios.

Las *Tablas 15 y 16* representan los parámetros ventilatorios en el esfuerzo máximo, así como el índice tensión-tiempo (ITT). No hemos encontrado diferencias significativas en la frecuencia respiratoria (FR) máxima entre ambos grupos ($M = 39 \pm 9$, $C = 41 \pm 8$, $p = 0.7$), el cociente VT_{max}/FVC (%) ($M = 40 \pm 8$, $C = 43 \pm 4$, $p = 0.13$), el "timmig" o cociente Ti/Tto al final del esfuerzo ($M = 0.48 \pm 0.05$, $C = 0.48 \pm 0.04$, $p = 0.9$) y el $TTdi$ ($M = 0.029 \pm 0.02$, $C = 0.024 \pm 0.009$, $p = 0.25$). La VE máxima, expresada en valores absolutos (L/min) fue mayor en el grupo control ($M = 62 \pm 23$, $C =$

82 ± 22 , $p=0.01$), aunque cuando se expresa en % respecto de la MVV (VE_{max}/MVV) no se encuentran diferencias significativas ($M= 55 \pm 16$, $C= 58 \pm 10$), siendo normal en ambos grupos. El cociente VE/VO_2 en el AT fue mayor en el grupo de miopatías ($M= 26.7 \pm 4.6$, $C= 22.8 \pm 3.3$, $p=0.01$), así como el cociente VE/VCO_2 en el AT ($M= 26 \pm 5.6$, $C= 23.3 \pm 2.7$, $p=0.04$), pero dentro del rango de normalidad. Sin embargo no existían diferencias en el VE/VO_2 ($M= 31.8 \pm 5$, $C= 29 \pm 4$, $p= 0.1$) ni en el VE/VCO_2 ($M= 27.2 \pm 5.6$, $C= 25.9 \pm 3.2$, $p= 0.34$) en el esfuerzo máximo.

Dado que no hemos encontrado diferencias en la respuesta ventilatoria entre ambos grupos valorando los parámetros en el esfuerzo máximo, hemos querido conocer si existían diferencias en la evolución de estos parámetros durante el esfuerzo en relación al consumo de oxígeno. Por ello, hemos representado las variables FR, VT y VE en relación al consumo de oxígeno (en ml/Kg/min) a lo largo del esfuerzo en ambos grupos. La *Fig. 22* muestra que en el grupo de miopatías la línea de regresión de la frecuencia respiratoria se desvía muy ligeramente hacia la izquierda respecto a la línea de regresión del grupo control (*Fig. 23*). Este desplazamiento no es tan manifiesto, sin embargo, en la línea de regresión del volumen tidal (*Fig. 24 y 25*). En cuanto al VE, las figuras 26 y 27 muestran que la nube de puntos en el grupo de miopatías también está ligeramente desplazada a la izquierda. En este caso no hemos trazado línea de regresión lineal puesto que la nube de puntos muestra claramente un modelo biexponencial, debido a la influencia del umbral anaerobio. En conjunto estos datos sugieren que si bien no hay diferencias en los valores de los parámetros respiratorios en el esfuerzo máximo entre ambos grupos, en algunos pacientes podría existir una respuesta hiperventilatoria, demostrada por un mayor VE para un valor determinado del consumo de oxígeno que en el grupo control.

El cociente respiratorio (CO_2/O_2) en el esfuerzo máximo fue similar entre los grupos ($M= 1.2 \pm 0.2$, $C= 1.12 \pm 9$, $p= 0.12$) pero en el minuto 3 de la recuperación fue mayor en el grupo de miopatías ($M= 1.46 \pm 0.4$, $C= 1.23 \pm 0.09$, $p=0.02$), aunque en ambos grupos se encontraba dentro del rango de normalidad (1.59 ± 0.19). Tan sólo 3 (11 %) pacientes presentaban un cociente respiratorio mayor a 1.96 (límite superior de

normalidad de Wasserman et al) en la recuperación inmediata.

Aunque existían diferencias significativas entre la saturación de oxígeno basal y final a nivel global (Basal= 97 ± 1 , Final= 96 ± 1 , $p < 0.001$), este hallazgo no era valorable, ya que la caída era de 1 punto (habitualmente podemos encontrar en situaciones de normalidad caídas de la saturación de hasta 4 %). No había diferencias en la saturación arterial de oxígeno final entre ambos grupos (M= 96 ± 2 , C= 96 ± 1 , $p = 0.03$).

D) Parámetros metabólicos en esfuerzo máximo y recuperación (Tablas 17 y 18).

- En algunos pacientes, como ya se ha comentado anteriormente, no fue posible la determinación de algunos valores. En ambos grupos se llegó a acidosis láctica durante el esfuerzo. Aunque el *lactato* determinado en el esfuerzo máximo fue mayor en el grupo control, estas diferencias no fueron significativas (M= 7.9 ± 3.5 , C= 10.2 ± 3.2 , $p > 0.05$). Cuando se corrige el lactato en relación al consumo de oxígeno máximo (en % de su teórico de normalidad) observamos que los valores son similares en ambos grupos. Esto indica que los valores de lactato están en relación con la intensidad del esfuerzo realizado. La relación lactato/piruvato (previa transformación de las unidades de piruvato de $\mu\text{mol/l}$ a Meq/l) en el esfuerzo máximo fue mayor en el grupo control (M= 39 ± 14 , C= 48 ± 12 , $p = 0.049$). La curva de lactato obtenida en el período de recuperación (Fig. 28) demuestra que los niveles de lactato descienden más rápidamente en las miopatías, de acuerdo con un pico más bajo respecto del grupo control. Encontramos diferencias significativas a partir del minuto 6 del período de recuperación. Así, mientras a los 60 minutos del esfuerzo, los niveles de lactato en el grupo control aún se encuentran por encima del nivel superior de normalidad, en el grupo de miopatías el lactato prácticamente a descendido a sus niveles basales.

- Los niveles de *piruvato* también aumentan a lo largo del esfuerzo, pero a

diferencia del lactato, el pico máximo se obtuvo en el minuto 6 de la recuperación (*Fig. 29*), existiendo diferencias significativas entre ambos grupos en este punto ($C = 279$, $M = 217$, $p = 0.03$). A los 60 minutos de finalizar el esfuerzo los niveles aún permanecen elevados en ambos grupos.

- Cuando analizamos los niveles de *acetato* en los diferentes tiempos no encontramos diferencias con las cifras basales en ninguno de los 2 grupos. Sin embargo, como muestra la *Fig. 30* encontramos diferencias significativas entre ambos grupos en el esfuerzo máximo ($M = 43 \pm 20$, $C = 32 \pm 12$, $p = 0.04$), así como a los 60 minutos en la recuperación ($M = 39$, $C = 28$, $p = 0.04$). A pesar de estas diferencias, los niveles de acetoacetato no superan en ningún momento los niveles normales, por lo cual estas diferencias son de difícil interpretación.

- El β -HBA aumenta progresivamente a lo largo del esfuerzo (*Fig. 31*) en ambos grupos, alcanzando su valor máximo al final del esfuerzo ($M = 315 \pm 156$, $C = 326 \pm 147$, $p > 0.05$), mostrando diferencias significativas con los valores basales en ambos grupos. Posteriormente desciende durante la recuperación, encontrándose dentro de un rango normal prácticamente desde el minuto 6 de la recuperación. A los 60 minutos los valores están en su punto más bajo, mostrando diferencias significativas en ambos grupos con los valores basales. Sin embargo, no existen diferencias en la curva entre ambos grupos, mostrando una respuesta muy similar.

- Los FFA descienden progresivamente a lo largo del esfuerzo (*Fig. 32*), alcanzando su valor mínimo al final del mismo en ambos grupos, con diferencias significativas respecto a los valores basales ($p < 0.001$), sin diferencias significativas entre ambos ($M = 0.4 \pm 0.2$, $C = 0.34 \pm 0.2$, $p > 0.05$). Durante el período de recuperación los valores recuperan sus niveles basales desde el minuto 6. En ningún punto han existido diferencias significativas entre ambos grupos, encontrándose los valores siempre dentro de rangos normales.

- La CK (*Fig. 33*) también aumenta ligeramente, hasta alcanzar su máximo valor en el esfuerzo máximo, descendiendo posteriormente, pero en ningún momento supera el nivel superior de normalidad. No existen diferencias significativas entre ambos grupos.

V) Valoración de los síntomas durante la prueba.

Todos los sujetos realizaron una prueba de esfuerzo máxima tolerada. La valoración de los síntomas en el esfuerzo máximo en ambos grupos mediante la escala de Borg indica que el final de la prueba obedecía tanto a disnea muy severa ($M = 8 \pm 2$, $C = 8.7 \pm 1.3$, $p = 0.4$), *Fig. 34*, como a mialgias o fatiga muscular muy severas ($M = 8 \pm 2$, $C = 8.7 \pm 1.3$, $p = 0.2$), *Fig. 35*, sin existir diferencias en los síntomas entre ambos grupos. Sorprende, por tanto, que en el grupo de miopatías no predominen las molestias en piernas sobre la disnea en el esfuerzo máximo.

Las *tablas 19 y 20* muestran la correlación lineal de la disnea durante el esfuerzo con diferentes parámetros. En el grupo control la correlación es buena con todos los parámetros y muy buena con el piruvato ($r = 0.83$) y el VCO_2 ($r = 0.80$). En el grupo de miopatías, sin embargo, las correlaciones son significativas pero menores, encontrándose la mejor correlación con la frecuencia cardíaca ($r = 0.60$). Esto indica que la disnea en estos pacientes depende de varias variables pero probablemente tenga un papel importante la respuesta hipercinética observada en algunos pacientes. La correlación es menor, sin embargo, con los parámetros respiratorios. Por otro lado, cuando representamos los valores de la disnea en relación al consumo de oxígeno (*Fig. 36 y 37*) observamos que, en comparación al grupo control, en los pacientes con miopatía existe una mayor dispersión de los mismos. Así, mientras algunos sujetos apenas presentan disnea a esfuerzos importantes, otros presentan un grado máximo de disnea a esfuerzos menores, y por ello la línea de regresión se desplaza a la izquierda. Es posible que este hecho ocurra sobre todo en los pacientes con una mayor respuesta ventilatoria.

Las *tablas 21 y 22* muestran las correlaciones de las molestias en piernas con los distintos parámetros. En el grupo control existe muy buena correlación con los parámetros respiratorios, cardiológicos y metabólicos. En el grupo de miopatías, sin embargo, las correlaciones son significativas pero menores. Así, sorprende la baja correlación obtenida con el lactato y el piruvato. Esto indica que mientras en los sujetos normales la acumulación de lactato y piruvato es responsable en parte de las molestias en las piernas, en las miopatías mitocondriales estos metabolitos serían menos responsables de las molestias. Probablemente influyen otros factores intracelulares que no son objeto de estudio de este trabajo.

Por otro lado, al representar la correlación de las molestias en piernas con el consumo de oxígeno (*Fig. 38 y 39*) ocurre algo similar a lo observado con la disnea. La dispersión de los datos es mayor en las miopatías, de manera que la mayoría de los pacientes presentan molestias severas o máximas con bajos consumos de oxígeno, compatible por tanto con el diagnóstico de miopatía. Sin embargo, otros pacientes realizan esfuerzos máximos con molestias ligeras en piernas.

VI) Sensibilidad y especificidad de la prueba de esfuerzo en el estudio de MM.

Para valorar la sensibilidad y especificidad de la prueba de esfuerzo en este tipo de pacientes hemos tenido en cuenta las 3 variables más importantes del esfuerzo: el VO_2 max, el umbral anaerobio y el pulso de oxígeno máximo, todos ellos expresados en % de sus valores teóricos. Los valores obtenidos para cada una de estas variables están recogidos en la *Tabla 23*. Así, tomando como punto de corte para el VO_2 max un valor de 83 % (límite inferior de normalidad de Wasserman et al¹⁸²) la sensibilidad obtenida es del 0.65, con una especificidad de 0.92. Como muestra la *Fig. 40, en nuestro estudio* existían 9 pacientes con VO_2 max mayor al 83 % de su teórico. Sin embargo, el límite inferior de normalidad de nuestra muestra para esta variable (con una confianza del 95 %) fue del 89 %.

Admitiendo este punto de corte, con las reservas oportunas debido al tamaño de la muestra, la sensibilidad subía a 0.73 (6 pacientes tenían un VO_2max mayor al 89 % de su teórico).

En cuanto al AT tomando como límite inferior de normalidad el valor del 45 %, la sensibilidad obtenida en los 25 pacientes en los cuales se pudo determinar el AT fue de 0.48 (*Fig. 41*), con una especificidad de 0.92 (igual que para el VO_2max).

La menor sensibilidad la presenta el pulso de oxígeno (0.42) aunque tiene la máxima especificidad (1), es decir, no existía ningún sujeto sano con descenso del pulso máximo de oxígeno.

Con el objeto de aumentar la sensibilidad (*Tabla 24*) hemos exigido la existencia de un descenso por debajo de los límites normales en cualquiera de estas 3 variables, aumentando de esta manera a 0.76, aunque esto ha llevado a una caída de la especificidad, pero manteniendo un valor aceptable (0.85).

VII) Características diferenciales en el grupo de miopatías. Diferencias en el grupo con predominio de lípidos en la biopsia muscular.

Para intentar conocer si los pacientes que presentan una prueba de esfuerzo normal (9 pacientes) tienen alguna peculiaridad o característica que pueda predecir, a priori, la normalidad de la prueba de esfuerzo hemos establecido asociaciones entre algunas variables cualitativas mediante el test exacto de Fisher. No hemos encontrado ninguna asociación de la normalidad de la prueba de esfuerzo con la existencia de miopatía ocular ($p= 0.1$), la existencia de lípidos o FRR en la biopsia ($p= 0.28$ y 0.25 respectivamente) o la demostración de un déficit de algún complejo en la cadena respiratoria ($p= 0.29$)

Como hemos podido comprobar, dentro del grupo de miopatías, existe heterogeneidad entre los pacientes, sobre todo en los hallazgos de la biopsia. Por eso hemos querido comprobar si los pacientes con predominio de lípidos en la biopsia tenían características diferentes en la prueba de esfuerzo. Para ello hemos dividido el grupo

general de las miopatías, según la biopsia, en 2 grupos: un grupo con predominio o exclusividad de lípidos en la biopsia muscular (15 pacientes) que llamaremos grupo L y el otro grupo sin predominio de lípidos (11 pacientes) que llamaremos NL. Para el estudio estadístico hemos comparado ambos grupos con el grupo control o C (3 grupos en total) mediante análisis de varianza. Cuando encontramos diferencias significativas aplicamos el test de comparaciones múltiples de Newman-Keuls para ver la homogeneidad de los grupos y saber, en concreto, entre qué grupos existen diferencias.

Reflejaremos tan sólo los resultados diferentes del estudio global de las miopatías. Así, el análisis de las presiones inspiratorias máximas (PIM) demostró diferencias significativas entre los grupos ($C=107 \pm 39$, $L= 80 \pm 22$, $NL= 88 \pm 15$, $p= 0.039$), mostrando los valores más bajos el grupo con predominio de lípidos, aunque dentro del rango de normalidad. No existía homogeneidad y por tanto existían diferencias significativas entre el grupo L y el grupo C, siendo homogéneos los grupos NL y C. La única paciente que presentó una PIM menor a 60 presentaba igualmente predominio de lípidos. Por tanto, estos pacientes con predominio de lípidos parecen tener unas presiones inspiratorias más bajas.

La potencia máxima también fue menor en este grupo ($C= 187 \pm 40$, $L= 135 \pm 50$, $NL= 153 \pm 44$, $p= 0.01$), mostrando homogeneidad con el grupo de no lipídicas, y este segundo grupo a su vez con el grupo control. Sin embargo, el grupo de NL no mostraba homogeneidad con el grupo control.

El dato más importante fue el menor consumo de oxígeno máximo (en % de su teórico) en este grupo con predominio de lípidos ($C= 97 \pm 10$, $L= 70 \pm 14$, $NL= 84 \pm 26$, $p= 0.001$), siendo el grupo control homogéneo con las miopatías no lipídicas (Fig. 42), y por tanto esto indicaba que las diferencias en esta variable con respecto al grupo control eran debidas fundamentalmente al menor consumo de oxígeno en estos pacientes. Así, de los 15 pacientes con predominio de lípidos en la biopsia muscular, 11 (73 %) presentaban consumos máximos de oxígeno por debajo del límite inferior de normalidad (83 % del teórico), mientras que este hecho tan sólo ocurría en el grupo de pacientes donde

no existía predominio de lípidos en la biopsia (11 pacientes) en 6 pacientes (54 %).

Otras variables que también han presentado valores más bajos en este grupo han sido el pulso de oxígeno máximo en valores absolutos ($C= 14 \pm 3$, $L= 10 \pm 2$, $NL= 12 \pm 3$, $p= 0.01$) y en % de su teórico de normalidad ($C= 98 \pm 13$, $L= 80 \pm 9$, $NL= 88 \pm 20$, $p= 0.009$), y el umbral anaerobio en % ($C= 62 \pm 12$, $L= 44 \pm 8$, $NL= 53 \pm 19$, $p= 0.006$). En estos casos eran homogéneos los grupos de predominio lipídico y no lipídico, y a su vez el grupo no lipídico con el grupo control, existiendo por tanto diferencias entre el grupo lipídico y el grupo control.

En cuanto a los ácidos grasos en el esfuerzo máximo, existía una tendencia no significativa a tener valores más bajos en este grupo ($C= 0.4 \pm 0.27$, $L= 0.28 \pm 0.13$, $NL= 0.42 \pm 0.33$, $p= 0.36$).

No hemos encontrado diferencias entre ambos grupos de miopatías en el resto de las variables.

En definitiva, el grupo con predominio de lípidos en la biopsia muscular parece tener una mayor limitación al ejercicio, con menor potencia máxima, consumo de oxígeno máximo y pulso de oxígeno más bajos y aparición más precoz del umbral anaerobio.

TABLAS Y FIGURAS

TABLA 3. Datos antropométricos y clínicos del grupo de las miopatías.

Nº	Sexo	Edad	Peso	Talla	Clínica	Biopsia	Déficit enzimático
1	H	34	70	176	Mi, C, IE, ↑CPK	Normal	Normal
2	H	34	60	173	MO	FRR, AOS	Com. I-III-IV, carnit.
3	H	13	88	156	A	Lípidos	↑ ECL
4	H	37	91	177	M	Lípidos	↑ ECC
5	M	50	70	153	M	Lípidos	Normal
6	M	48	79	150	Fa, MO	FRR, AOS	Normal
7	H	43	91	180	M, ↑CPK	Lípidos, AOS	Normal
8	M	46	66	155	Fi, M	Lípidos	Compl. IV
9	H	54	78	165	MO	FRR, Lípidos	Normal
10	H	37	78	161	M, IE	Lípidos, AOS	Normal
11	M	37	65	156	M	Cambios mín.	Comp. III-IV
12	M	36	56	155	M, IE	AOS	No realizado
13	H	26	75	181	M	Lípidos	Carnitina
14	H	44	90	170	M	FRR	Com. I-III-IV, carni.
15	H	13	50	156	IE, ↑CPK	Lípidos, AOS	Com. I-IV
16	M	18	62	166	M	Lípidos	Comp. III
17	H	24	71	168	M	FRR	Com. I, III y IV
18	H	44	86	165	M	FRR	Comp. I-IV
19	M	28	102	164	M	Lípidos, AOS	↑ ECL
20	M	22	61	165	M	Lípidos, AOS	↑ ECL
21	M	36	56	160	M, E	FRR, AOS	Compl. IV
22	M	41	55	153	Fi, M, IE	Lípidos	Comp. III-IV
23	M	28	46	151	A	Lípidos	Normal
24	M	43	90	178	MO, Fa	Lípidos	Compl. III
25	H	27	57	171	M	Lípidos	↑ ECC
26	H	42	84	174	M, IE, ↑CPK	FRR	Compl. I-III

Media 34.8 72 164

DS 11 19 9

Edad en años. Peso en kilos. M=Mialgias, E=Epilepsia, MO=Miopatía ocular, A=Asintomático, Fa=Fatigabilidad, Fi= Fibromialgia, FRR=Fibras "ragged-red", AOS= ↑Actividad oxidativa subsarcolemal, ECL, ECC=Esteres de cadena larga, corta de la carnitina.

TABLA N° 4. Datos antropométricos del grupo control.

N°	Sexo	Edad	Peso	Talla
1	M	27	56	160
2	M	27	56	157
3	M	26	59	171
4	H	29	61	167
5	H	19	61	172
6	H	26	84	183
7	M	28	64	170
8	M	29	61	158
9	H	30	69	170
10	H	37	69	175
11	H	30	79	182
12	H	32	95	177
13	H	43	87	183
14	H	29	63	172

Media 29 69 171
DS ± 5 12 8

Edad en años, peso en Kilos, talla en cms.

TABLA 5. Parámetros funcionales basales. Grupo miopatías.

Nº	FVC	FEV1	FEV1/FVC	FRC	RV	TLC	Raw	MVV	P _{lmax}
1	102	89	73	132	131	109	0.6	128	105
2	81	66	68	81	76	77	1.4	91	60
3	79	76	79	110	134	106	2.1	84	84
4	113	111	82	123	119	118	0.5	157	85
5	81	81	79	127	179	113	1.8	62	84
6	92	88	81	86	116	99	1.9	65	85
7	118	104	71	96	90	107	1.2	145	101
8	100	89	76	114	103	98	0.3	74	67
9	87	83	77	106	153	110	2.4	88	112
10	116	114	83	85	129	92	0.1	134	141
11	132	137	89	125	146	139	2.5	126	98
12	107	98	78	135	159	125	1.5	89	97
13	94	88	78	109	105	93	1	140	104
14	111	113	84	77	63	96	0.9	140	90
15	89	98	91	77	86	77	1.9	96	128
16	107	113	92	120	98	95	1.3	132	70
17	107	99	78	115	113	104	1	138	70
18	96	94	81	88	86	82	1	110	96
19	101	88	76	97	95	101	1.6	71	72
20	111	112	109	104	81	98	1	125	70
21	118	105	76	144	126	120	0.9	105	70
22	115	119	117	112	95	105	2.1	100	50
23	93	99	92	68	57	86	2.6	92	65
24	97	95	80	91	117	100	3	137	90
25	101	103	87	100	88	100	1.4	147	69
26	116	117	82	85	45	99	1.3	147	87

Media 102 99 83 104 107 101 1.4 112 83
SD 13 15 10 20 32 14 0.7 28 19

FVC, FEV1, FEV1/FVC, FRC, RV y TLC expresados en % de sus valores teóricos. Raw en cms H₂O/l/s. MVV en litros/min . P_{lmax} en cms H₂O.

TABLA 6. Parámetros funcionales basales. Grupo control.

Nº	FVC	FEV1	FEV1/FVC	FRC	RV	TLC	Raw	MVV	Plmax
1	104	111	93	114	101	104	0.8	118	66
2	98	99	87	95	83	94	0.6	97	65
3	100	107	94	122	123	108	0.5	131	84
4	100	96	81	89	80	95	0.6	128	76
5	92	107	98	129	112	96	0.7	156	160
6	106	96	76	100	62	97	0.6	155	115
7	114	110	85	116	109	103	0.8	131	98
8	114	111	84	121	120	105	1.2	113	89
9	116	104	75	128	71	101	0.8	143	172
10	95	107	93	99	97	97	0.8	148	99
11	112	109	81	85	79	104	0.7	170	89
12	104	113	90	113	103	105	0.9	166	212
13	114	108	77	98	87	95	0.8	156	110
14	102	103	84	90	80	95	0.7	130	110
Media	105	105	85	107	93	99	0.7	138	110
DS ±	7	5	7	15	18	4	0.1	21	42

FVC, FEV1, FEV1/FVC, FRC, y TLC expresados en % de sus valores teóricos. Raw en cms H₂O/l/s, MVV en litros/min y Plmax en cms H₂O.

Tabla 7. Parámetros funcionales basales en los grupos.

Parámetros	Miopattías	Controles	p
FVC	102 ± 13	105 ± 8	NS
FEV1	99 ± 15	105 ± 5	NS
FEV1/FVC	83 ± 10	85 ± 7	NS
FRC	104 ± 20	107 ± 15	NS
RV	107 ± 32	93 ± 18	NS
TLC	101 ± 14	99 ± 4	NS
Raw	1.4 ± 0.7	0.7 ± 0.1	p < 0.001
Plmax	83 ± 19	107 ± 39	p = 0.047

Datos expresados en medias ± desviación estándar. NS= No significativo.

TABLA 8. Determinaciones sanguíneas basales. Grupo miopatías.

Caso N°	Lactato	Piruvato	Acetoacetato	β -HDA	FFA	CK
1	2.3	34	30	341	0.15	176
2	1.7	71	27	288	0.95	266
3	2.3	119	42	281	0.28	84
4	0.6	22	72	139	0.53	113
5	1.5	87	68	207	0.82	30
6	1.8	40	33	281	0.92	108
7	1.8	84	18	244	0.29	172
8	2.9	70	38	273	0.91	105
9	3.4	79	14	177	0.25	52
10	3.3	42	34	287	0.41	75
11	2.6	81	44	368	1.2	37
12	1.4	--	40	130	0.20	30
13	3.8	73	269	775	0.87	111
14	1.8	81	21	193	0.47	87
15	1.7	68	18	238	0.19	127
16	--	--	--	--	--	--
17	1.8	74	34	353	0.24	44
18	1.9	84	43	100	0.56	109
19	1.8	98	37	130	0.14	87
20	1.8	132	48	180	0.29	66
21	1.9	46	14	42	0.40	119
22	1.8	55	85	635	1.14	55
23	1.3	48	45	205	0.64	44
24	1.9	73	20	178	0.73	51
25	2.1	89	41	207	0.19	101
26	2.5	56	21	109	0.28	31
Media	2.06	71	46	254	0.52	91
DS	0.7	25	49	159	0.33	54

β -HDA = β -Hidroxibutirato, CK= Cretincinasa, FFA= Acidos grasos libres. Lactato expresado en mmol/L, piruvato, acetoacetato y β -HDA en μ mol/L, FFA en mEq/L y CK en U/L.

TABLA 9. Determinaciones sanguíneas basales. Grupo control.

Control N° °°	Lactato	Pirúvico	Acetoacetato	β -HDA	FFA	CK
1	1.6	72	34	187	0.27	49
2	1.9	65	40	270	0.97	48
3	--	--	--	--	--	--
4	1.2	54	33	206	0.56	96
5	2.4	71	29	285	0.90	148
6	2.5	48	139	519	0.74	84
7	2.1	52	24	246	0.78	43
8	2.9	96	20	247	0.36	71
9	2.8	81	24	205	0.27	103
10	1.5	57	15	167	0.42	78
11	0.9	53	39	196	0.60	39
12	1.3	51	37	707	0.61	71
13	3.7	71	24	206	0.35	109
14	1.4	68	21	164	0.26	63
Media	2	64	36	277	0.54	77
DS	0.89	13	31	158	0.24	31

β -HDA = β -Hidroxitbutirato, CK= Cretincinasa, FFA= Acidos grasos libres. Lactato expresado en mmol/L, piruvato, acetoacetato y β -HDA en μ mol/L, FFA en mEq/L y CK en U/L.

Tabla 10. Variables metabólicas basales en los grupos.

Determinaciones	Miopatías	Controles	p
Lactato (mmol/l)	2.06 \pm 0.7	2.01 \pm 0.8	NS
Piruvato (μ mol/l)	71 \pm 25	64 \pm 13	NS
Acetoacetato (μ mol/l)	46 \pm 49	36 \pm 31	NS
β -HBA (μ mol/l)	254 \pm 159	277 \pm 158	NS
FFA (mEq/l)	0.52 \pm 0.3	0.54 \pm 0.3	NS
CK (U/l)	91 \pm 54	77 \pm 31	NS

NS= No significativo ($p > 0.05$).

TABLA 11. Parámetros en el esfuerzo máximo. Potencia y VO₂ máximos. Grupo miopatías.

Caso N°	W	VO ₂ max	VO ₂ max/kg	VO ₂ max %	ΔVO ₂ /ΔW
1	114	1.45	20.7	46	8.5
2	122	1.51	25.1	52	10.7
3	190	1.57	17.6	54	7.2
4	195	2.79	30.6	84	13.2
5	85	1.25	13.5	45	9.4
6	172	1.98	25	109	9.5
7	223	2.30	25.2	71	9.2
8	94	1.23	18.6	71	11.2
9	238	3.02	38.7	124	11.1
10	169	2.55	32.6	93	13.7
11	106	1.57	24	82	13.2
12	120	1.85	33	100	13.5
13	102	2.13	28.4	59	19.1
14	171	2.86	31.7	98	15.6
15	122	2.13	42.6	82	15.9
16	101	1.58	25.4	67	14.2
17	154	1.91	26.9	58	10.8
18	187	2.16	25.1	78	10.4
19	166	1.36	13.3	56	7
20	116	1.24	20.3	55	9.6
21	103	1.30	23.2	69	10.6
22	52	1.07	19.4	62	15.5
23	87	1.63	35.4	87	16.5
24	193	2.80	31	88	13.5
25	139	2.32	40.7	78	15.4
26	200	3.57	42.7	118	17.5
Media	143	1.96	27.3	76	12.3
DS	47	0.65	8.2	21	3.2

W= Potencia máxima en wattios. Los consumos máximos de oxígeno están expresados en litros/minuto (VO₂max), en ml/kg/min (VO₂max/Kg) y en % de sus valores teóricos (VO₂max %).

TABLA 12. Parámetros en el esfuerzo máximo. Potencia y consumos máximos. Grupo control.

Control N°	W	VO ₂ max	VO ₂ max/kg	VO ₂ max %	ΔVO ₂ /ΔW
1	198	1.96	35	95	8.7
2	126	1.78	30.1	90	13.1
3	120	1.77	30	82	13.4
4	166	2.75	45	94	15.4
5	215	3.06	50	92	13.3
6	205	3.46	41.2	90	15.4
7	156	2.36	36.8	108	14.2
8	166	1.96	32	95	10.9
9	244	3.2	46	102	12.4
10	169	3.8	55	126	21.2
11	215	3.18	40	89	13.5
12	258	3.74	39.3	106	13.5
13	213	3.21	36.8	97	13.8
14	171	2.82	44.7	92	14.8
Media	187	2.78	40.1	97	13.8
SD	40	0.71	7.4	10	2.7

W= Potencia máxima en wattios. Los consumos máximos de oxígeno están expresados en litros/minuto (VO₂max), en ml/kg/min (VO₂max/Kg) y en % de valores teóricos (VO₂max %).

TABLA 13. Parámetros cardiovasculares y umbral láctico. Grupo miopatías.

Caso N°	FC máxima	HRR	VO ₂ /FC	VO ₂ /FC (%)	LT	LT %
1	148	38	9.8	59	1040	34
2	150	36	10	64	840	34
3	170	37	9	65	1010	35
4	195	0	14.3	79	1570	47
5	130	40	9.7	99	560	33
6	175	0	11.3	111	1160	66
7	165	12	14	77	1750	54
8	165	9	7.4	74	990	57
9	190	0	15.8	108	1550	63
10	175	8	14.5	94	1170	41
11	180	0	8.7	84	650	34
12	190	0	10.2	96	1390	75
13	170	24	12.5	68	--	--
14	190	0	16	96	2460	84
15	210	10	10	80	1430	55
16	175	27	9.2	78	800	34
17	180	16	10.6	63	1380	42
18	160	24	14	89	1160	41
19	140	52	10.3	83	1150	48
20	145	53	9.9	88	930	41
21	154	30	8.4	82	770	41
22	150	29	7.1	73	880	51
23	190	0	8.5	87	890	47
24	180	0	15.5	87	1150	36
25	199	21	11.6	75	1450	48
26	170	8	21	123	2400	79
Media	171	18	11.5	83	1221	48
SD	19	17	3.2	15	471	14

FC= Frecuencia cardíaca, HRR= Reserva cardíaca, VO₂/FC= Pulso oxígeno máximo.
 VO₂/FC (%)= Pulso de oxígeno en % del teórico de normalidad. El umbral láctico está expresado
 en ml/min (LT) y en % respecto del VO₂max teórico.

TABLA 14. Parámetros cardiovasculares y umbral láctico. Grupo control.

Caso N°	FC máxima	HRR	VO ₂ /FC	VO ₂ /FC(%)	LT	LT %
1	195	0	10.9	102	1060	51
2	190	0	9.3	89	850	43
3	190	4	9.3	83	1250	57
4	200	0	13.7	89	1530	52
5	200	0	15.3	93	1600	48
6	195	0	17.7	89	2550	66
7	160	32	14.7	130	1670	76
8	190	1	10.3	96	1710	83
9	190	0	16.8	102	2300	63
10	190	0	20	122	2340	78
11	170	20	18.7	100	2470	69
12	190	0	20	105	2680	76
13	190	0	16.8	90.8	2190	66
14	190	1	13.9	86	1560	51
Media	188	4	14.9	98	1840	62
SD	10	9	3.7	13	582	12

FC= Frecuencia cardíaca, HRR= Reserva cardíaca, VO₂/FC= Pulso de oxígeno máximo, VO₂/FC (%)= Pulso de oxígeno en % de su teórico. El umbral láctico expresado en ml/min (LT) y en % del VO₂max teórico.

TABLA 15. Parámetros ventilatorios en el esfuerzo máximo. Grupo miopatías.

Caso N°	VE	FR	VTmax/FVC (%)	Ti/Tto	ITT	VT/Ti	R fin	R rec.
1	46	28	32	0.54	0.018	2.05	1.44	1.88
2	52	40	34	0.5	0.03	1.7	0.77	0.94
3	54	40	51	0.5	0.015	2.73	1.41	0.59
4	113	43	50	0.55	0.056	3.5	1.44	1.79
5	29	28	41	0.58	0.014	0.84	1.09	1.31
6	55	47	50	0.5	0.023	2.3	1.08	1.22
7	50	30	31	0.44	0.014	1.7	1.14	1.53
8	30	28	38	0.4	0.1	1.6	0.95	1.13
9	94	57	50	0.5	0.021	3.3	1.12	1.38
10	73	42	38	0.47	0.025	3.4	1.17	1.21
11	55	35	39	0.42	0.01	2.6	1.12	1.4
12	46	33	44	0.5	0.027	1.42	1.17	1.24
13	89	56	31	0.5	0.018	2.11	1.32	1.3
14	83	38	46	0.5	0.036	2.9	1.03	1.27
15	68	56	39	0.44	0.02	2.9	1.19	1.5
16	56	38	36	0.5	0.027	2.9	1.32	1.81
17	60	44	27	0.4	0.028	2.72	1.1	1.25
18	62	32	54	0.66	0.031	1.39	1.29	1.98
19	47	30	57	0.51	0.015	1.84	1.76	3
20	46	32	35	0.5	0.019	1.92	1.58	2.2
21	35	38	24	0.42	0.024	1.56	1.02	1.27
22	44	42	32	0.44	0.021	1.7	1.14	1.05
23	47	42	39	0.4	0.025	2.23	1.12	1.24
24	74	34	47	0.5	0.023	2.2	1.12	1.31
25	86	47	38	0.45	0.073	3.66	1.34	1.8
26	124	59	39	0.5	0.056	4.2	1.1	1.32
Media	62	39	40	0.48	0.029	2.3	1.2	1.46
SD	23	9	8	0.05	0.02	0.8	0.2	0.47

VE= Ventilación minuto (L/min), FR= Frecuencia respiratoria (respiraciones/min), VTmax= Volumen corriente (L/min), FVC= Capacidad vital forzada, Ti/Tto= Timming, VT/Ti= Flujo inspiratorio (L/segundo), R fin= Cociente respiratorio al final del esfuerzo, R rec.= Cociente respiratorio en el minuto 3 de la recuperación.ITT= Índice tensión-tiempo.

TABLA 16. Parámetros respiratorios en el esfuerzo máximo. Grupo control.

Cont. N°	VE	FR	VTmax/FVC	Ti/Tto	ITT	VT/Ti	R fin	R rec.
1	68	53	35	0.5	0.045	2.5	1.15	1.33
2	43	30	45	0.48	0.018	1.9	1.07	1.16
3	57	32	45	0.42	0.021	2.4	1.18	1.38
4	75	39	45	0.45	0.015	3.8	1.05	1.34
5	89	52	37	0.52	0.032	3.4	1.06	
6	108	44	42	0.5	0.027	3.2	1.3	1.29
7	85	44	46	0.5	0.016	1.3	1.17	1.28
8	53	38	36	0.5	0.022	2.3	1.13	1.1
9	100	35	52	0.5	0.019	3.8	1.12	1.15
10	102	50	45	0.54	0.03	3.4	1	1.17
11	98	40	40	0.43	0.026	3.7	1.23	1.18
12	118	50	47	0.42	0.013	5.9	1.27	1.29
13	73	27	46	0.5	0.015	2.7	1	1.12
14	84	41	45	0.54	0.038	3.4	1.08	1.33
Media	82	41	43	0.48	0.024	3.1	1.12	1.23
SD	22	8	4	0.04	0.009	1.1	0.09	0.09

VE= Ventilación minuto (L/min), FR= Frecuencia respiratoria (respiraciones/min), VT= Volumen corriente máximo (L/min), FVC= Capacidad vital forzada, Ti/Tto= Timing, VT/Ti= Flujo inspiratorio (L/segundo), R fin= Cociente respiratorio al final del esfuerzo, R rec.= Cociente respiratorio en el minuto 3 de la recuperación. ITT= Índice tensión-tiempo.

TABLA 17. Variables metabólicas en el esfuerzo máximo. Grupo miopatías.

Caso N°	Lactato	Lactato 2'	Pirúvico	Acetoacetato	β -HDA	FFA	CK
1	4.3	2.9	71	32	727	0.18	216
2	10.5	10.5	236	41	367	0.34	361
3	6	4.3	213	53	527	0.19	115
4	11.9	13.4	291	48	117	0.34	108
5	4.2	3.9	94	47	84	0.26	30
6	6.7	6.7	205	19	225	0.7	139
7	11.1	8.7	307	39	367	0.14	259
8	4.5	3.4	117	37	218	0.52	115
9	8.2	10.8	210	27	343	0.29	74
10	10.9	10.1	215	33	352	0.3	94
11	8	--	217	15	300	1.3	63
12	2.6	3		67	226	0.38	51
13	11.9	14.7	225	109	507	0.42	134
14	15.5	13.7	207	23	297	0.35	196
15	6.2	5	129	38	326	0.15	166
16	--	--	--	--	--	--	--
17	6.7	5.5	292	70	611	0.11	70
18	11.1	10.6	295	75	148	0.28	144
19	6.7	5.1	184	46	186	0.08	138
20	3.6	3.4	229	39	154	0.34	75
21	3.1	3.3	108	34	119	0.53	180
22	3.3	2.2	134	47	340	0.47	67
23	8.8	11	169	47	280	0.43	88
24	9.7	10.9	232	12	268	0.2	67
25	11.2	14.3	312	41	456	0.21	115
26	12.1	10.8	247	41	295	0.21	94
Media	7.9	7.8	205	43	315	0.34	126
SD	3.5	4.1	69	20	156	0.24	73

β -HDA = β -Hidroxiacetato, CK= Creatinina, FFA= Acidos grasos libres. Lactato expresado en mmol/L, piruvato, acetoacetato y β -HDA en μ mol/L, FFA en mEq/L y CK en U/L. Lactato 2' = Lactato en el minuto 2 de la recuperación.

TABLA 18. Variables metabólicas en el esfuerzo máximo. Grupo control.

Caso N°	Lactato	Lactato 2'	Pirúvico	Acetoacetato	β -HDA	FFA	CK
1	15.2	13.9	231	27	210	0.16	88
2	6.2	7.7	140	29	294	0.82	70
3	--	--	--	--	--	--	--
4	6.9	12.4	136	26	205	0.47	177
5	14.1	13.9	201	34	263	0.4	172
6	7.2	--	179	22	194	0.37	90
7	10.9	12.8	247	32	270	0.44	49
8	5.5		173	29	284	1.07	77
9	12.9	11.6	241	33	294	0.2	127
10	9.1	10.9	226	29	401	0.16	76
11	10.3	7.9	191	23	203	0.5	86
12	11.3	13.4	241	23	608	0.24	102
13	14	13.6	278	42	369	0.18	144
14	9.1	11.4	215	68	645	0.2	129
Media	10.2	10.9	207	32	326	0.4	106
SD	3.2	3.5	42	12	147	0.2	39

β -HDA = β -Hidroxibutirato, CK= Cretincinasa, FFA= Acidos grasos libres. Lactato expresado en mmol/L, piruvato, acetoacetato y β -HDA en μ mol/L, FFA en mEq/L y CK en U/L. Lactato 2' = Lactato en el minuto 2 de la recuperación.

TABLA 19. Correlaciones de la DISNEA con parámetros del esfuerzo. Grupo Control.

Parámetros	r	p
VT	0.66	< 0.01
FR	0.63	< 0.01
VE	0.77	< 0.01
VO ₂ (ml/Kg/min)	0.79	< 0.01
VCO ₂ (ml/Kg/min)	0.80	< 0.01
FC	0.79	< 0.01
Pulso oxígeno	0.62	< 0.01
Lactato	0.75	< 0.01
Piruvato	0.83	< 0.01

TABLA 20. Correlaciones de la DISNEA con parámetros de esfuerzo (Miopatías).

Parámetros	r	p
VT	0.39	< 0.01
FR	0.58	< 0.01
VE	0.56	< 0.01
VO ₂ (ml/Kg/min)	0.55	< 0.01
VCO ₂ (ml/Kg/min)	0.56	< 0.01
FC	0.60	< 0.01
Pulso oxígeno	0.38	< 0.01
Lactato	0.51	< 0.01
Piruvato	0.32	< 0.01

TABLA 21. Correlaciones de las molestias en PIERNAS con parámetros de esfuerzo (Controles).

Parámetros	r	p
VT	0.71	< 0.01
FR	0.75	< 0.01
VE	0.87	< 0.01
VO ₂ (ml/Kg/min)	0.86	< 0.01
VCO ₂ (ml/Kg/min)	0.90	< 0.01
FC	0.84	< 0.01
Pulso oxígeno	0.66	< 0.01
Lactato	0.82	< 0.01
Piruvato	0.81	< 0.01

TABLA 22. Correlaciones de las molestias en piernas con parámetros de esfuerzo. (Miopatías).

Parámetros	r	p
VT	0.35	< 0.01
FR	0.57	< 0.01
VE	0.51	< 0.01
VO ₂ (ml/Kg/min)	0.53	< 0.01
VCO ₂ (ml/Kg/min)	0.55	< 0.01
FC	0.56	< 0.01
Pulso oxígeno	0.33	< 0.01
Lactato	0.46	< 0.01
Piruvato	0.33	< 0.01

TABLA 23. Sensibilidad y especificidad de la prueba de esfuerzo (Variables aisladas).

	VO₂	Umbral anaerobio	Pulso de oxígeno
Sensibilidad	0.65	0.48	0.42
Especificidad	0.92	0.92	1

TABLA 24. Sensibilidad y especificidad (Combinación de variables)

	VO₂ ó AT	VO₂ ó AT ó Pulso oxígeno
Sensibilidad	0.69	0.76
Especificidad	0.85	0.85

Figura 6a. Síntomas de los pacientes.

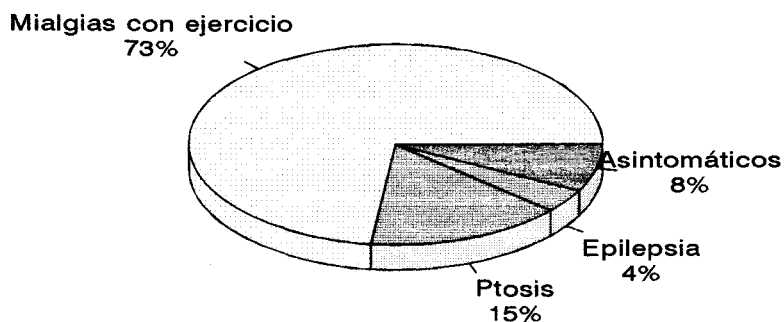


Figura 6b. Diagnósticos.

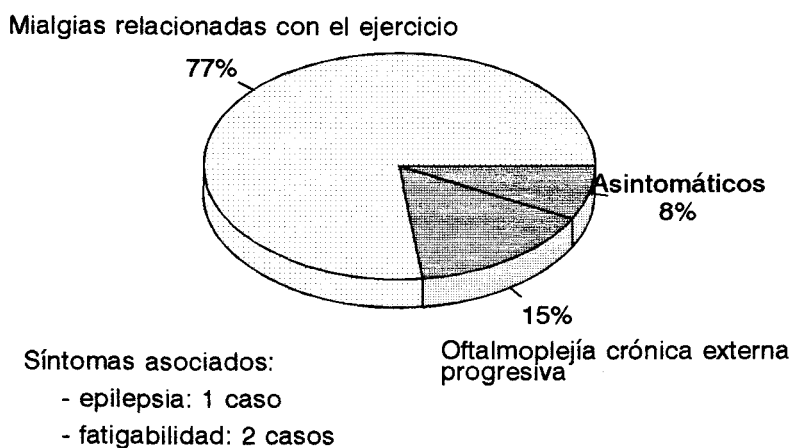


Figura 7. Distribución de las muestras por sexos.

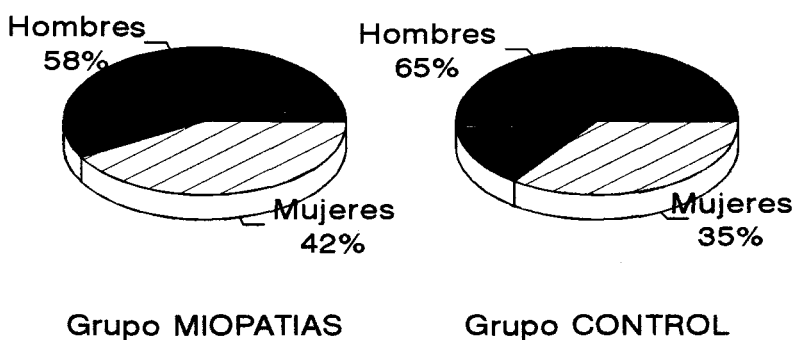


Figura 8. Velocidad del esfuerzo.

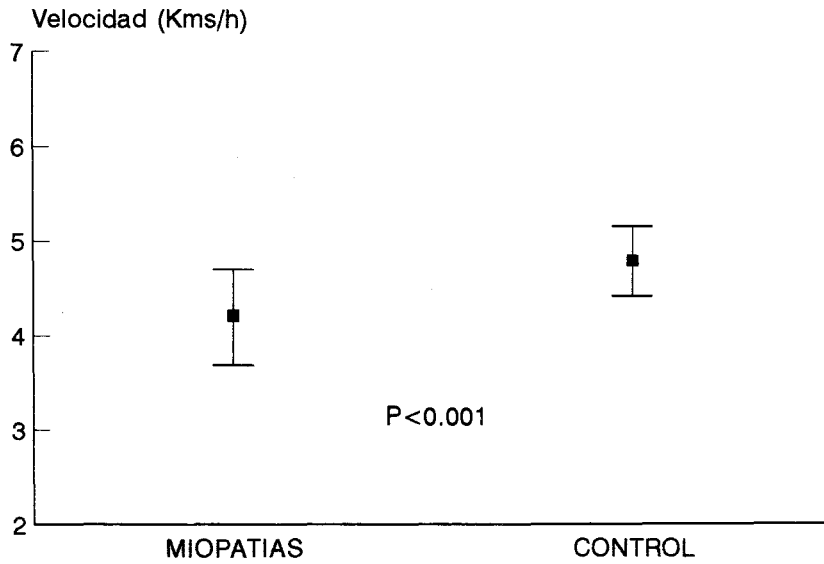


Figura 9. Duración del esfuerzo.

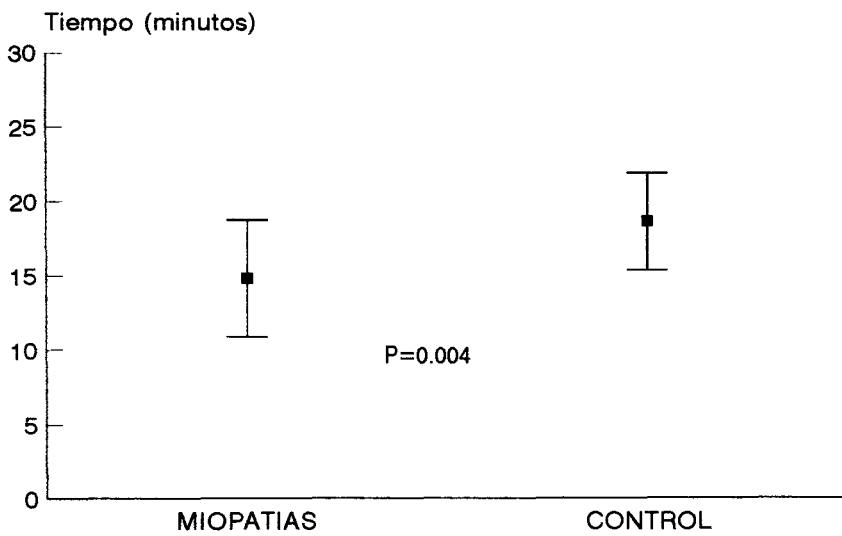


Figura 10. Potencia máxima (Wmax).

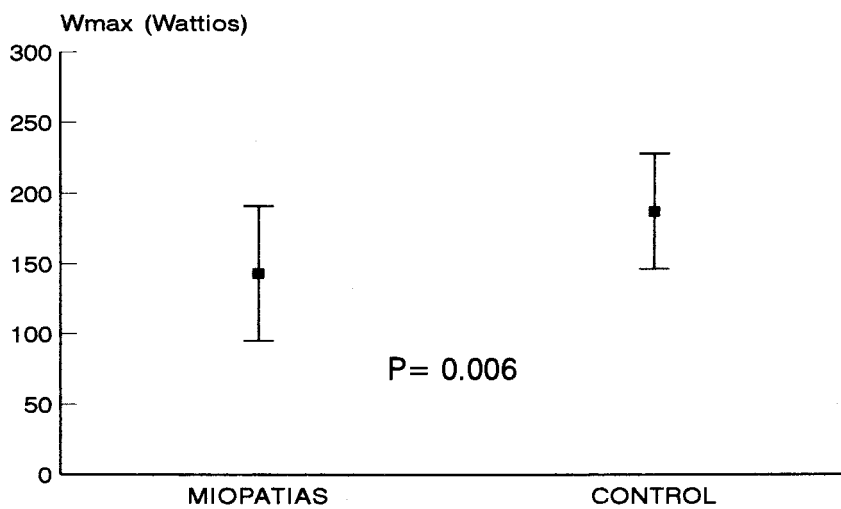


Figura 11. Consumo de oxígeno máximo (Litros/min).

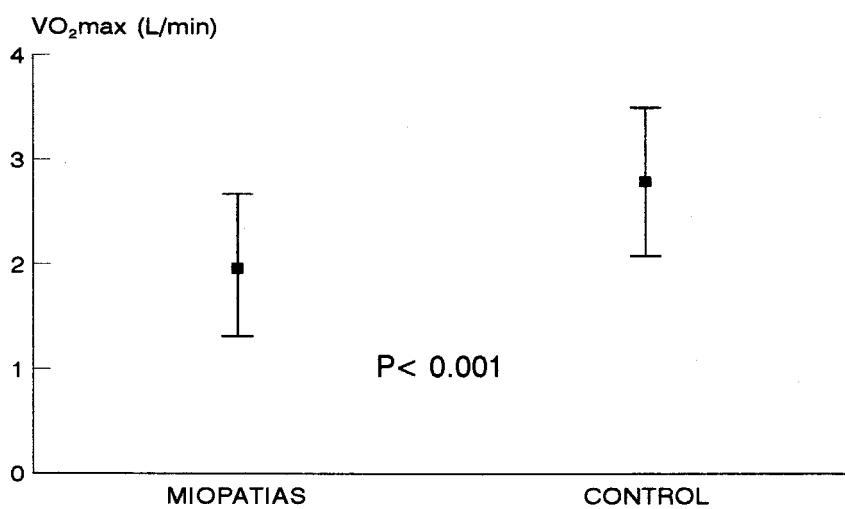


Figura 12. Consumo de oxígeno máximo (ml/Kg/min).

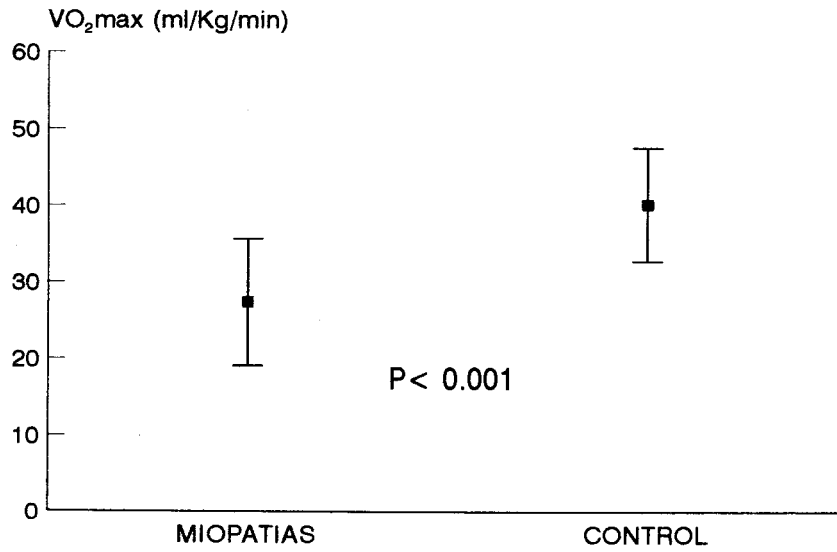
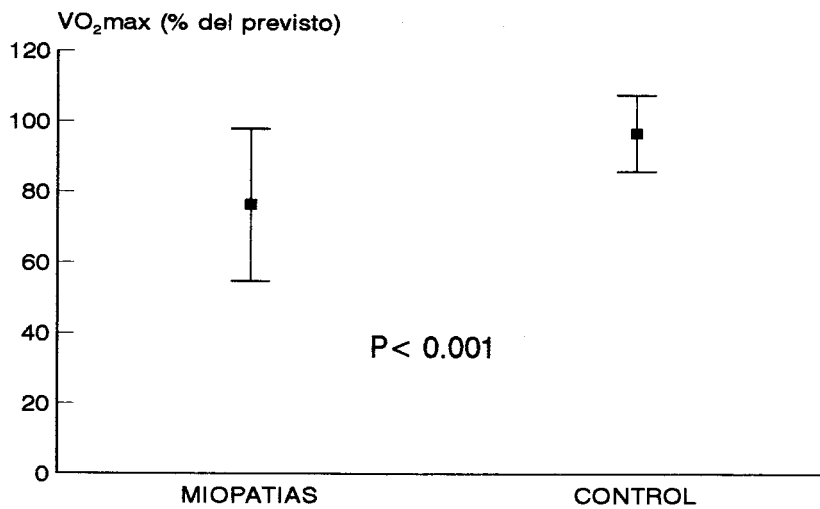
Figura 13. VO₂max en % de su teórico.

Figura 14. Frecuencia cardíaca máxima.

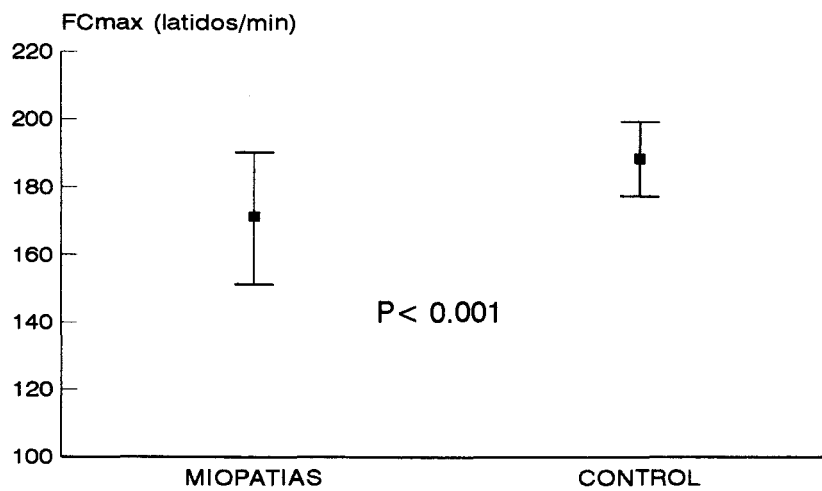


Figura 15. Reserva cardíaca.

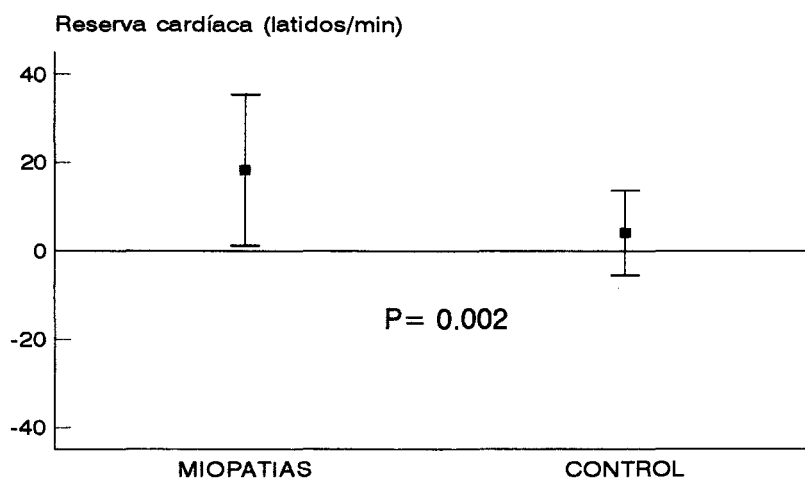


Fig 16. Relación de la frecuencia cardíaca con el VO₂. Grupo Control.

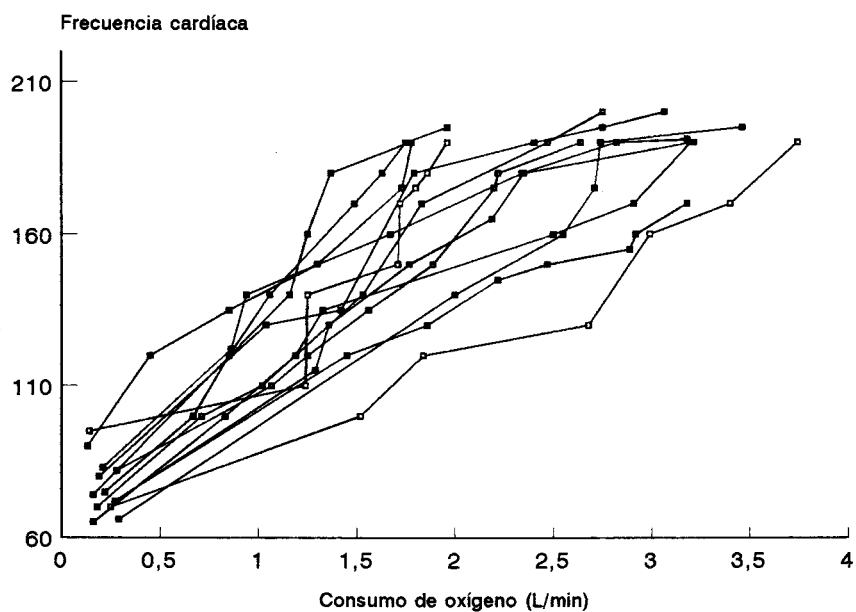


Fig 17. Relación de la frecuencia cardíaca con el VO₂. Grupo Miopatías.

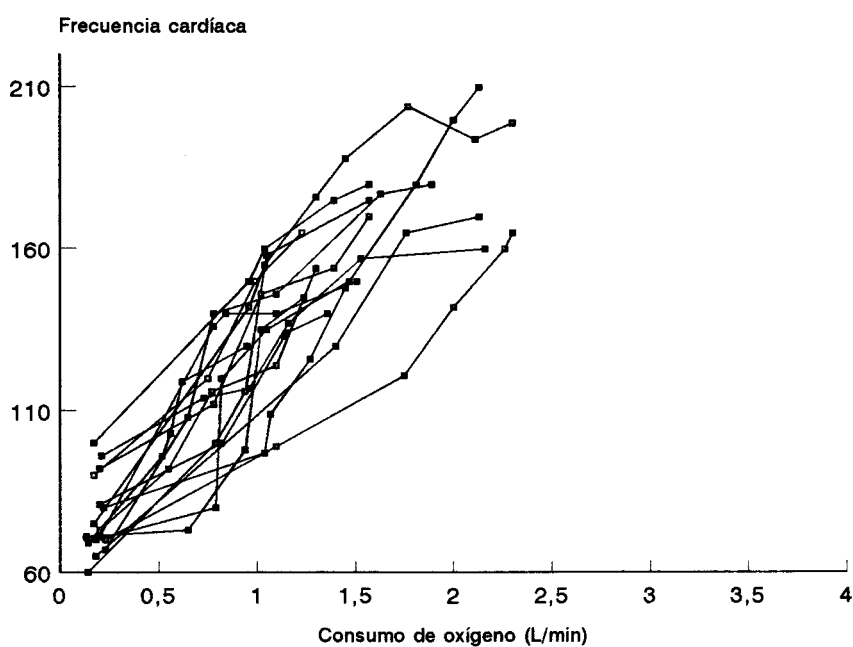


Figura 18. Pulso de oxígeno máximo (PuO₂max).

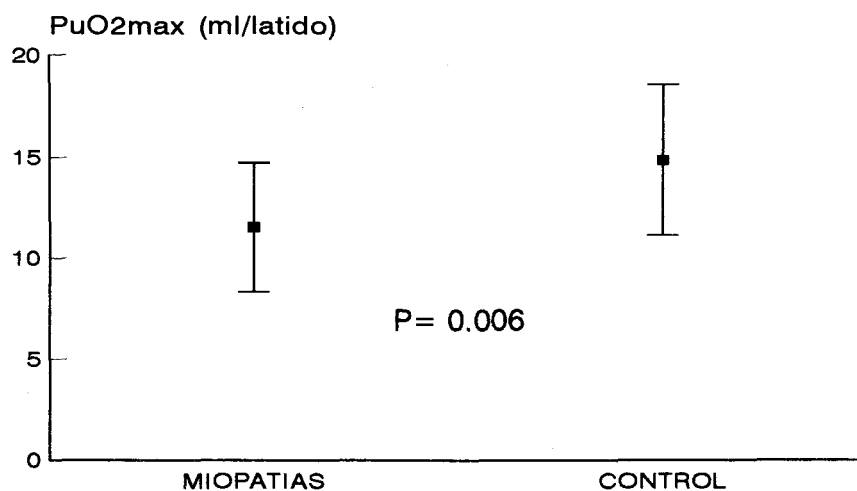


Figura 19. Umbral anaerobio (AT).

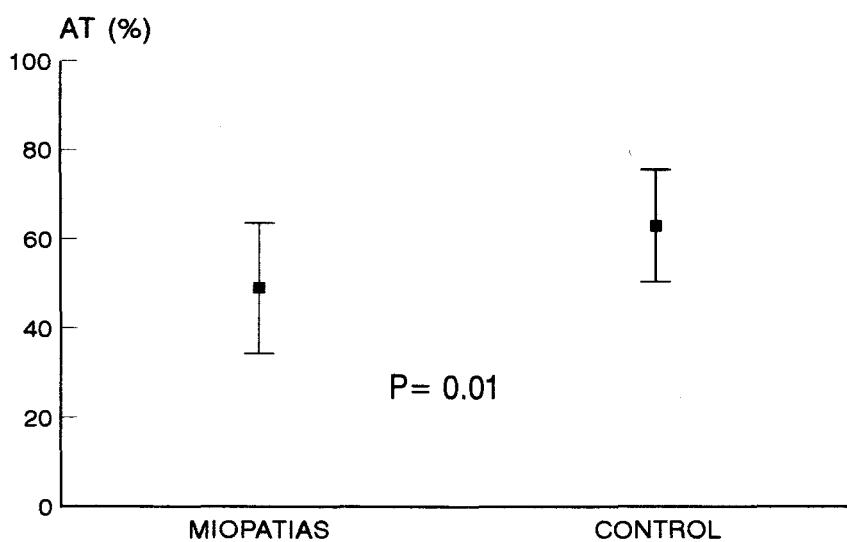


Fig. 20. Curvas de lactato. Controles.

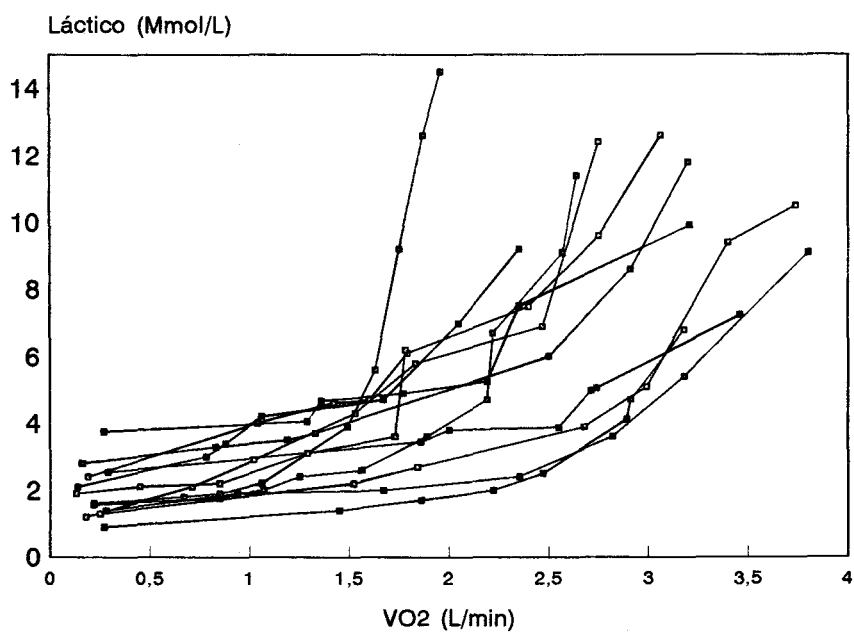


Fig. 21. Curvas del lactato en las miopatías.

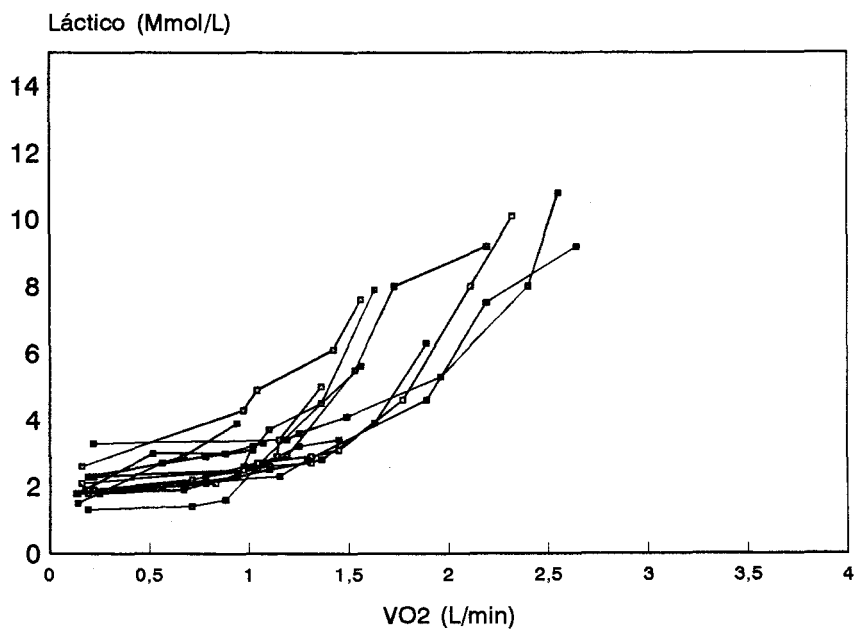
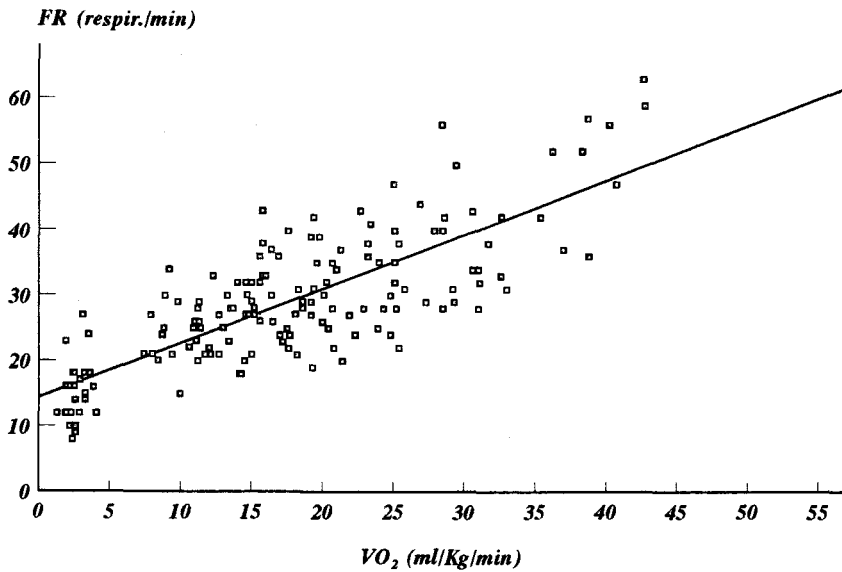
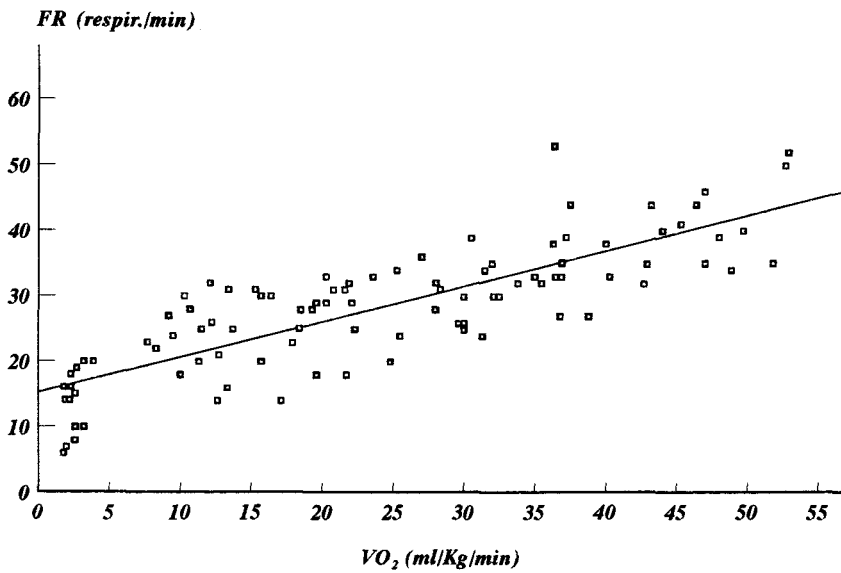


Fig. 22. Correlación FR con VO₂ (Miopatías)



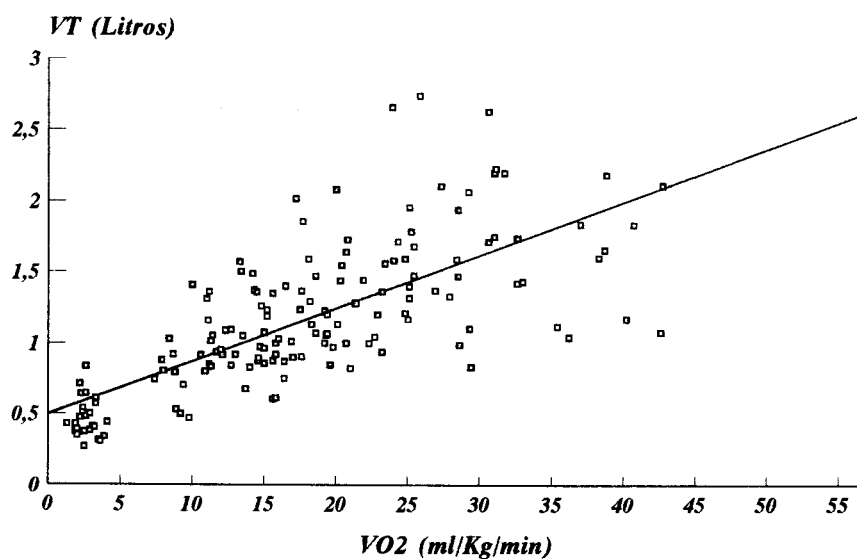
$r = 0.79$ $p < 0.001$

Fig. 23. Correlación FR con VO₂ (Controles)



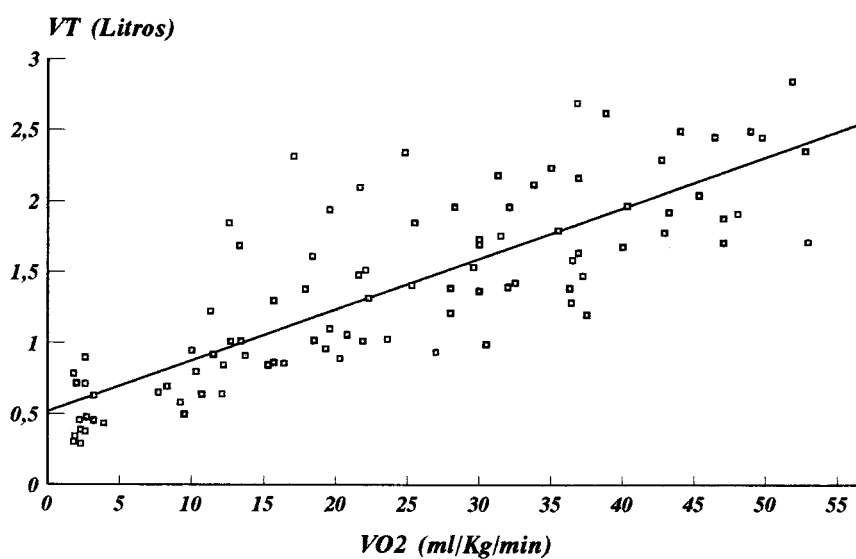
$r = 0.82$ $p < 0.001$

Fig. 24. Correlación del VT con el VO2 (Miopatías)



$r = 0.73$ $p < 0.001$

Fig. 25. Correlación del VT con el VO2 (Controles)



$r = 0.81$ $p < 0.001$

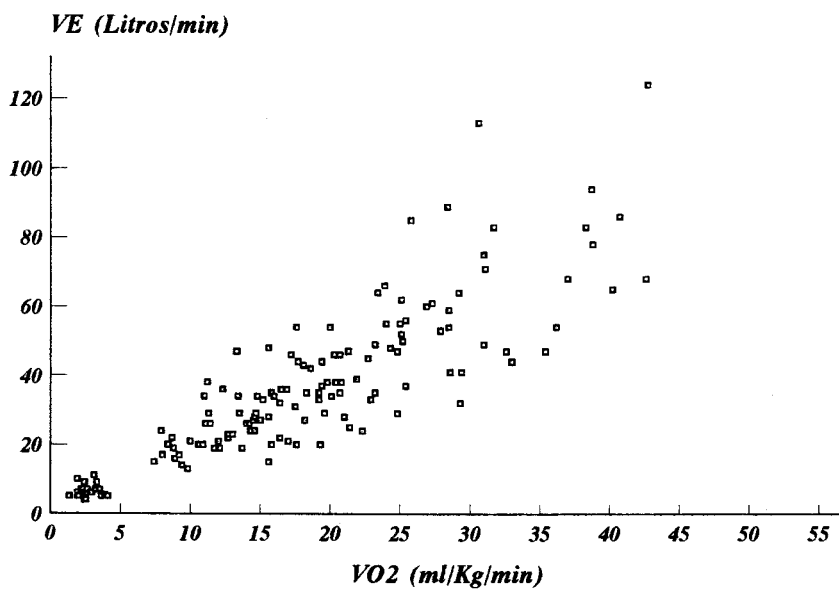
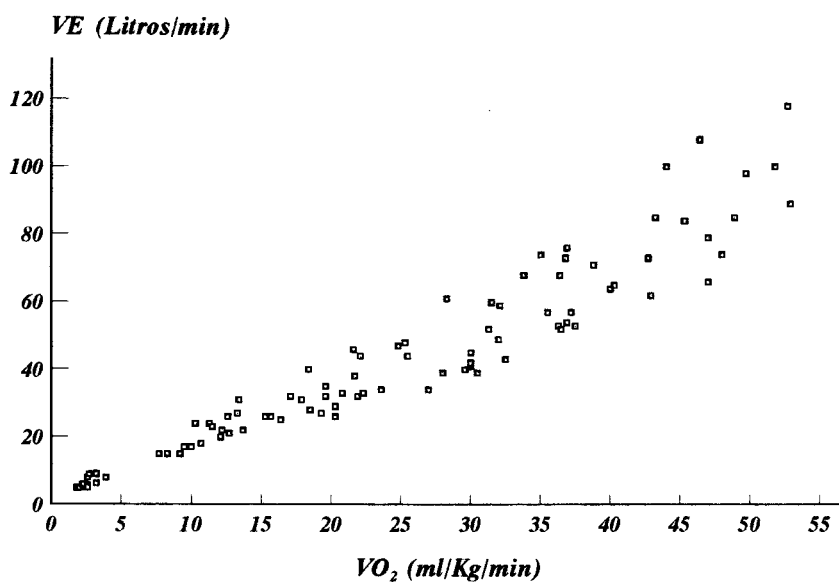
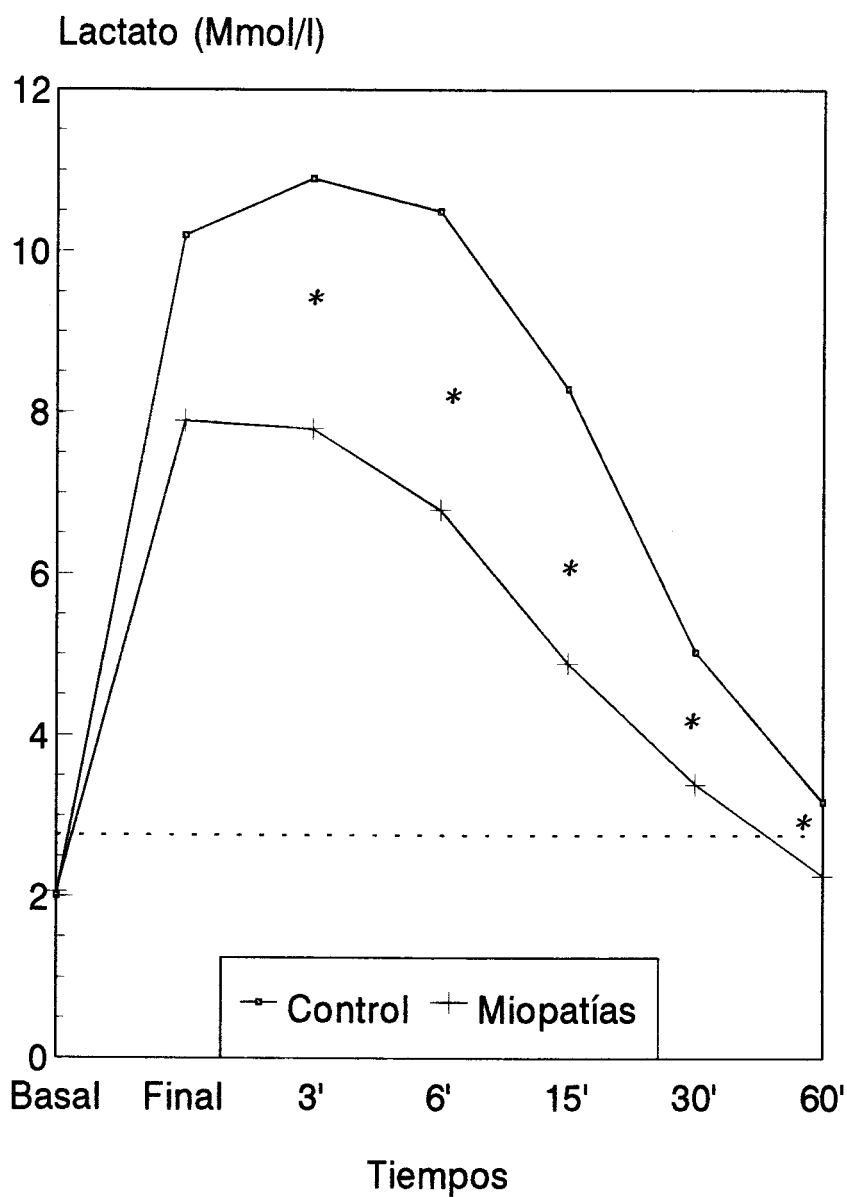
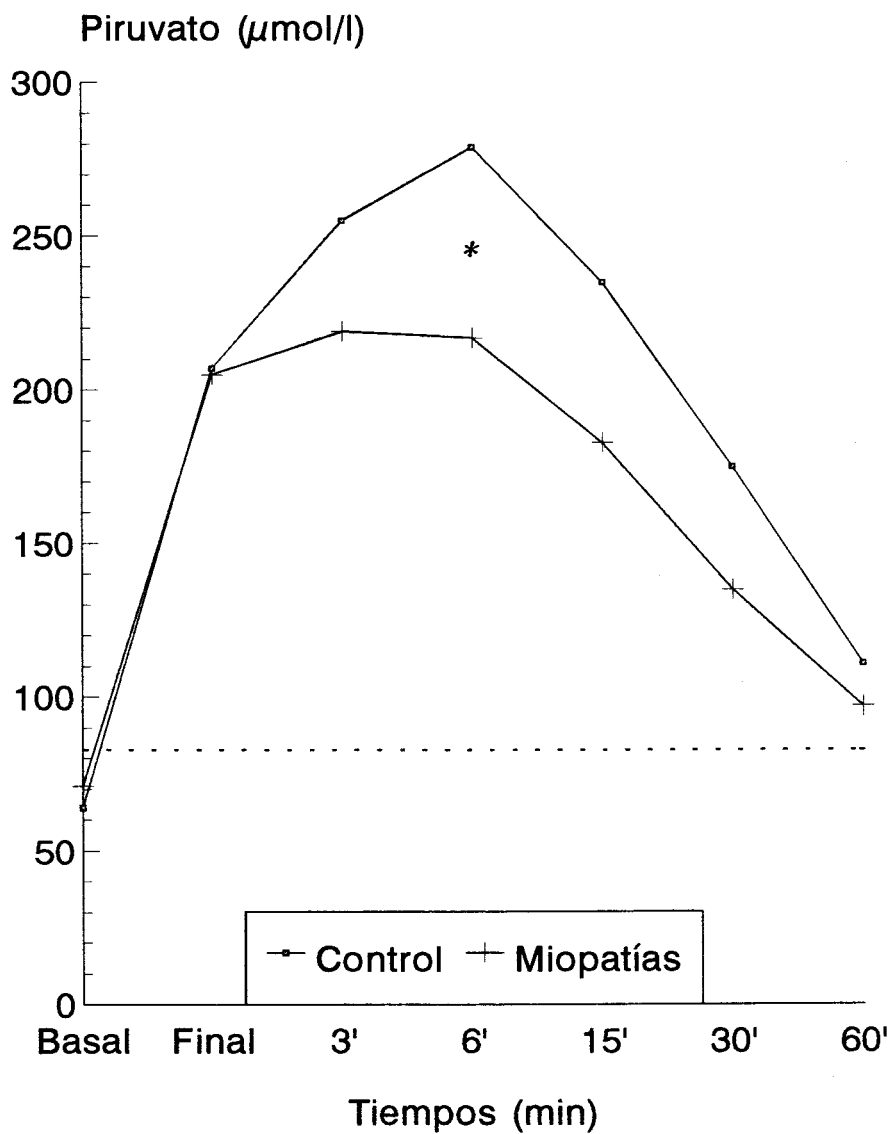
Fig. 26. Relación del VE con VO₂ (Miopatías)**Fig. 27. Relación del VE con VO₂ (Controles)**

Figura 28. Evolución de la curva de lactato.



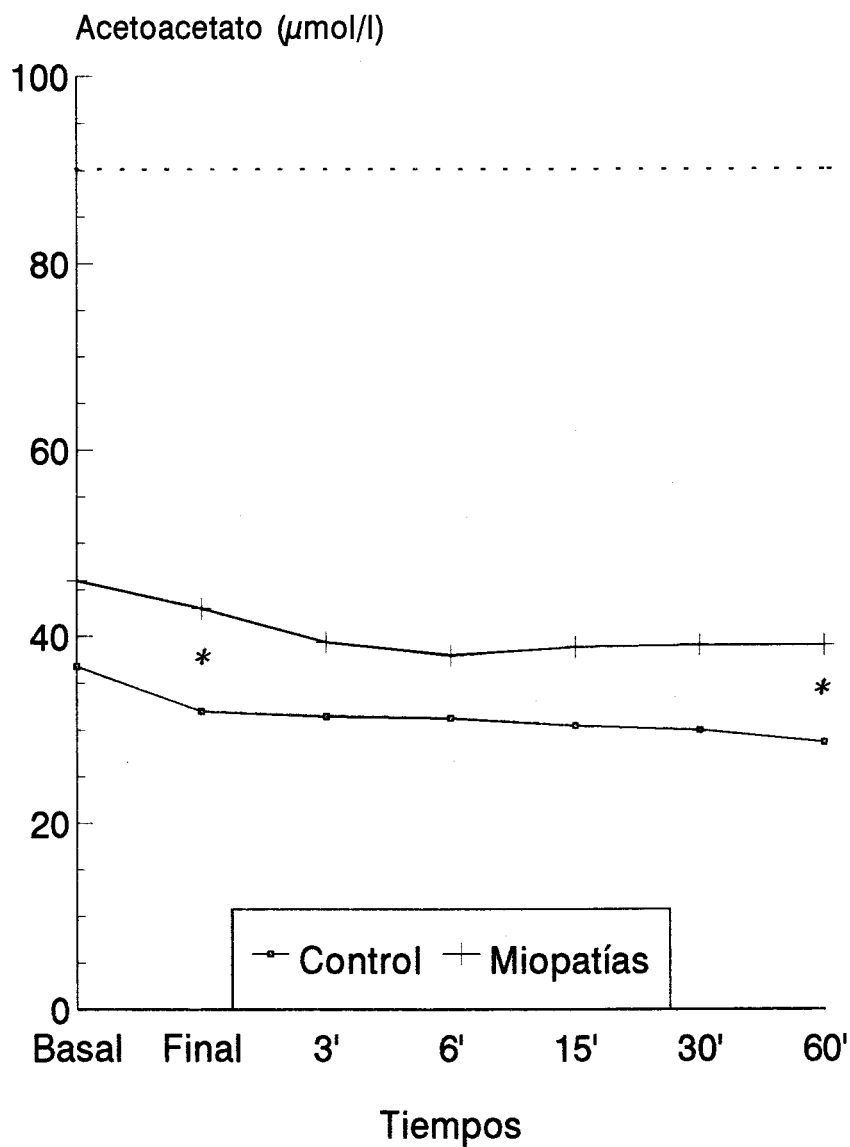
Los tiempos marcados con asterico indican la existencia de diferencias significativas ($P < 0.05$). La línea discontinua el límite superior de normalidad.

Figura 29. Evolución de la curva de piruvato.



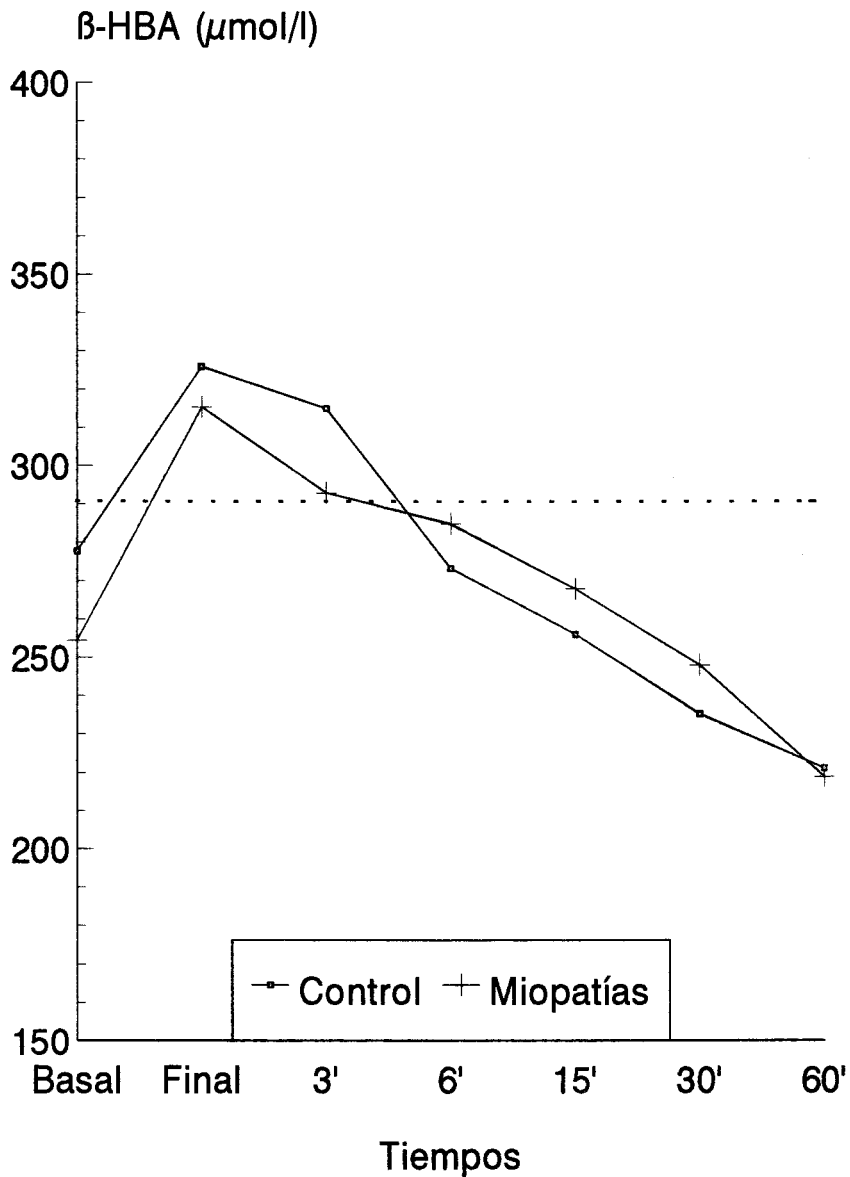
El asterisco indica la existencia de diferencias significativas ($P > 0.05$). La línea discontinua representa el límite superior de normalidad.

Figura 30. Evolución de la curva de acetoacetato.



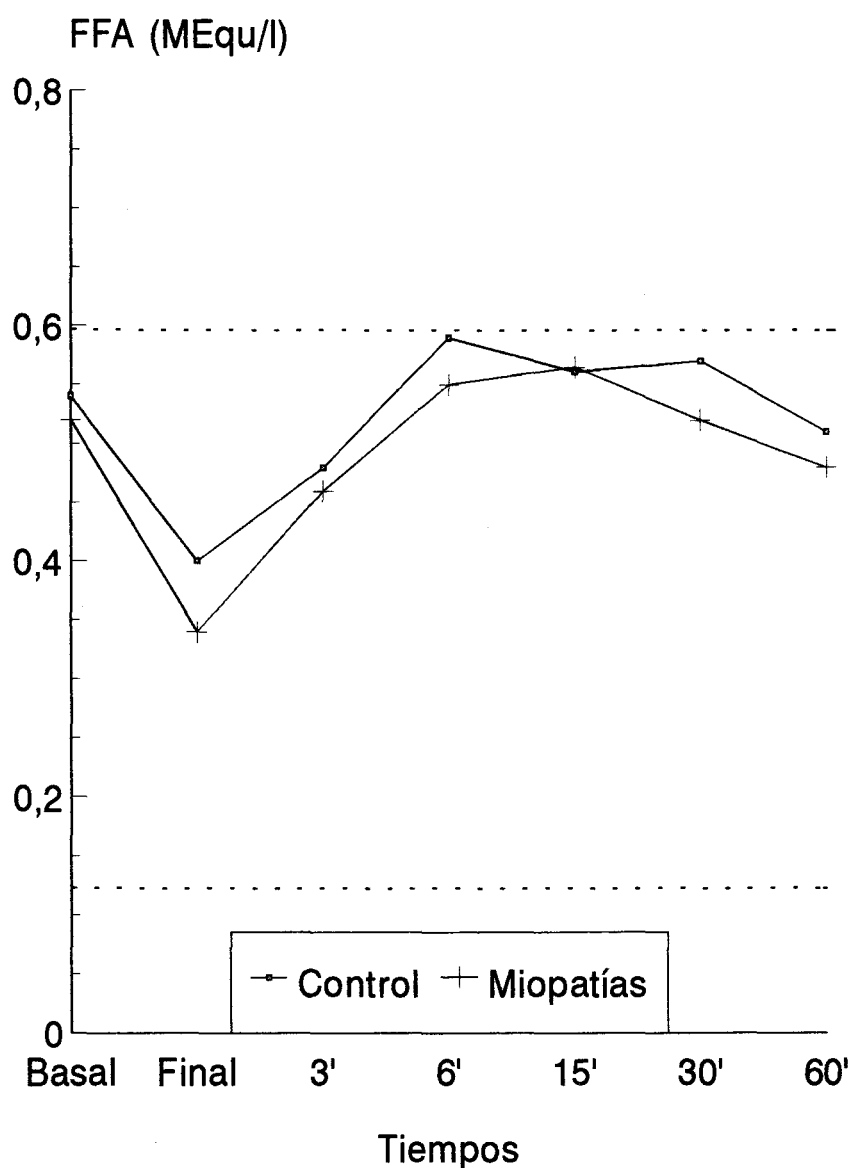
Los tiempos marcados con asterico indican la existencia de diferencias significativas ($P < 0.05$). La línea discontinua el límite superior de normalidad.

Figura 31. Evolución de la curva de β -Hidroxiacetato (β -HBA)



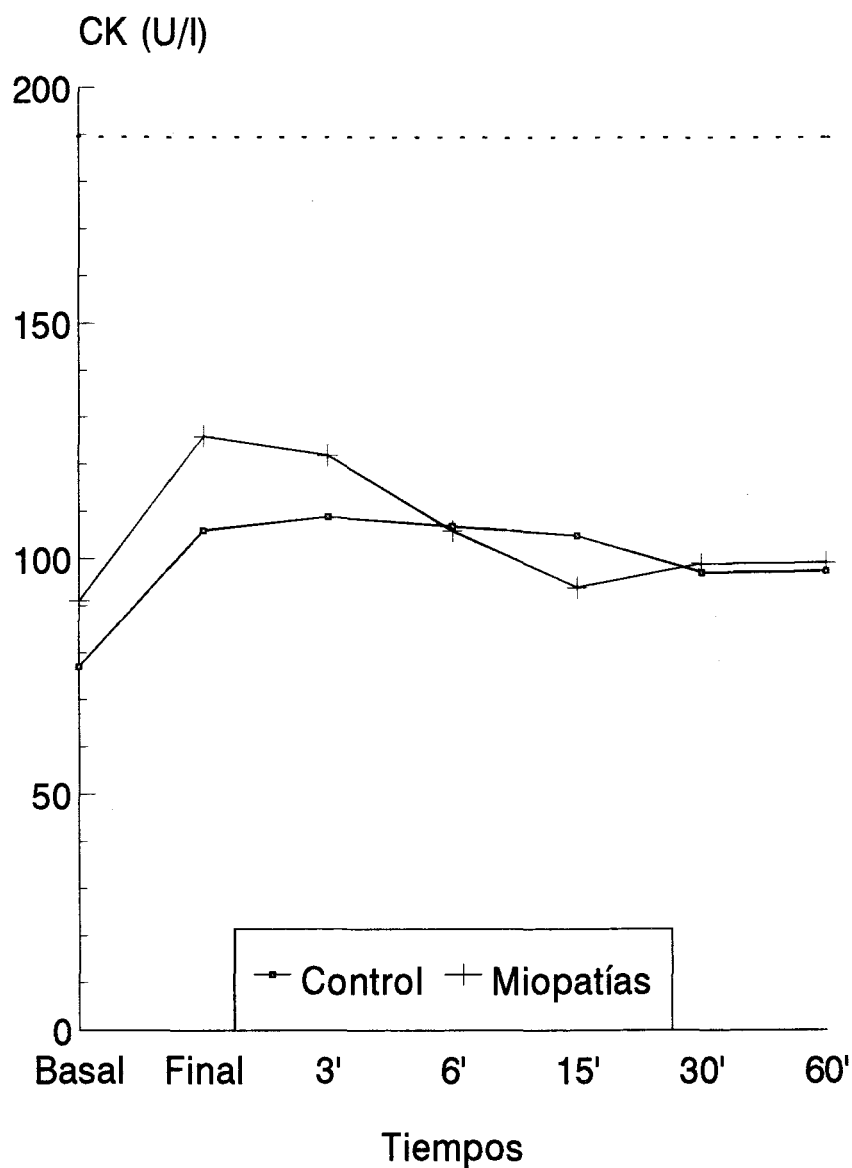
No se encontraron diferencias significativas ($P > 0.05$). La línea discontinua representa el límite superior de normalidad.

Figura 32. Evolución de la curva de ácidos grasos libres (FFA).



No se encontraron diferencias significativas ($P > 0.05$). Las líneas discontinuas representan el rango de normalidad.

Figura 33. Evolución de la curva de creatincinasa (CK).



No se encontraron diferencias significativas ($P > 0.05$). La línea discontinua representa el límite superior de normalidad.

Fig. 34. Escala de Borg. Disnea máxima.

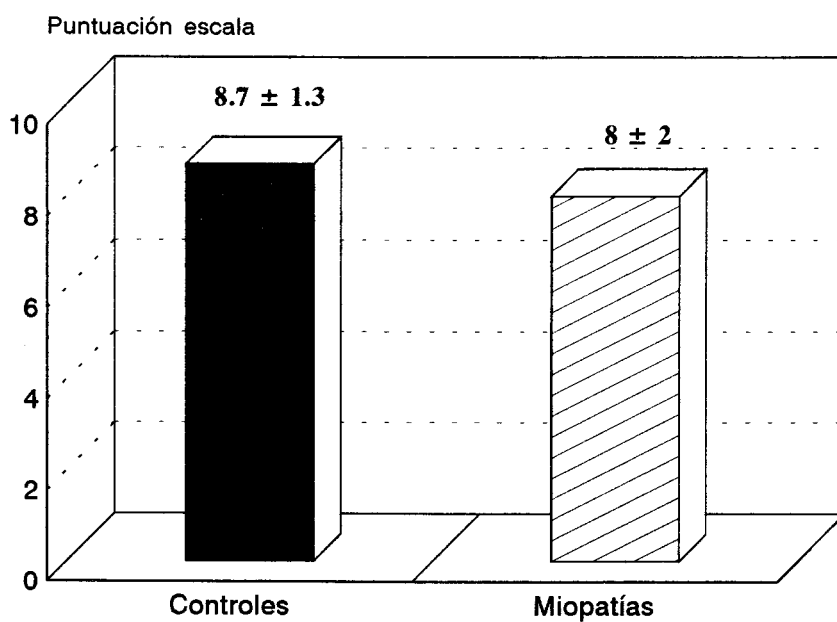


Fig. 35. Escala de Borg. Molestias en piernas.

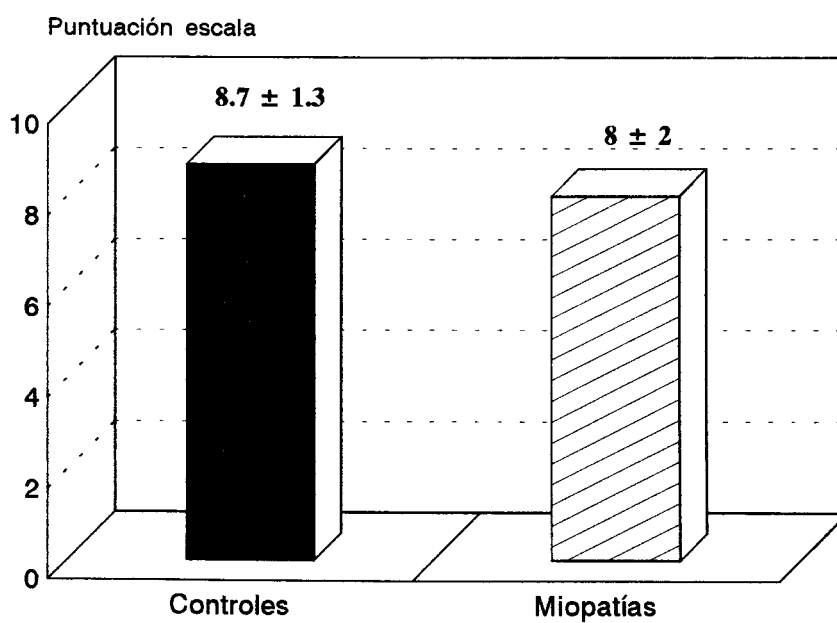
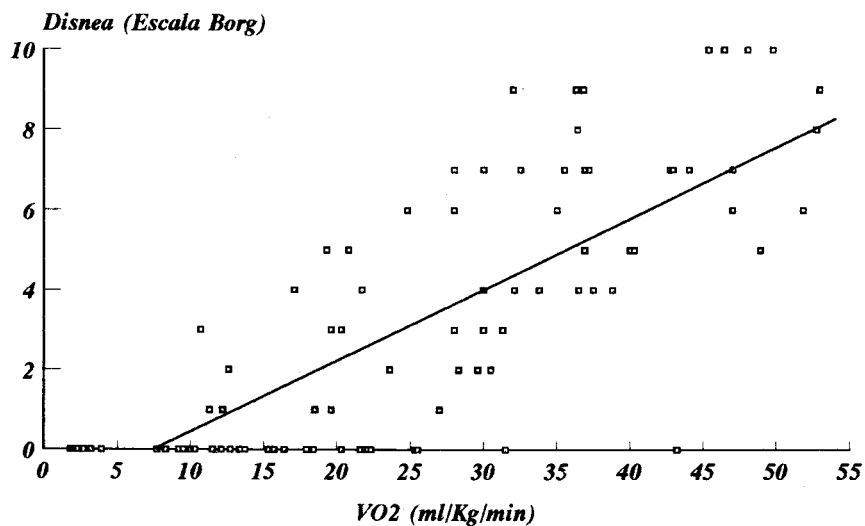
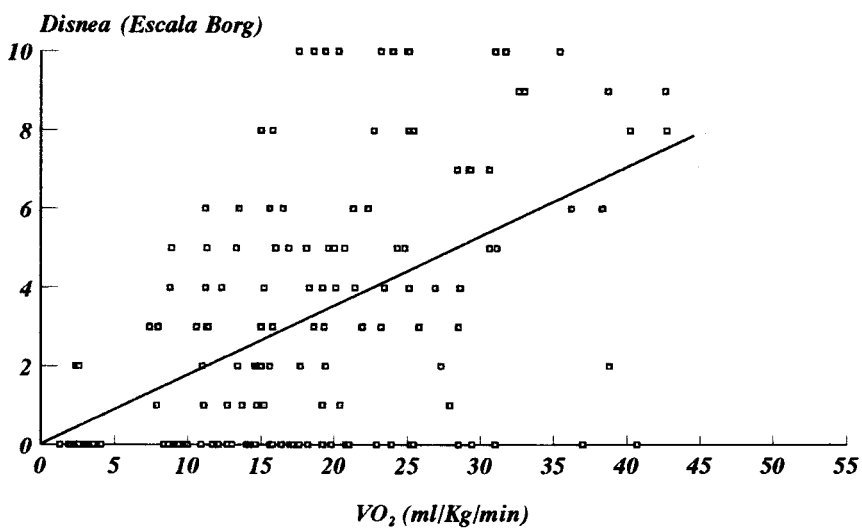


Fig. 36. Correlación de la disnea con VO₂ (Controles).



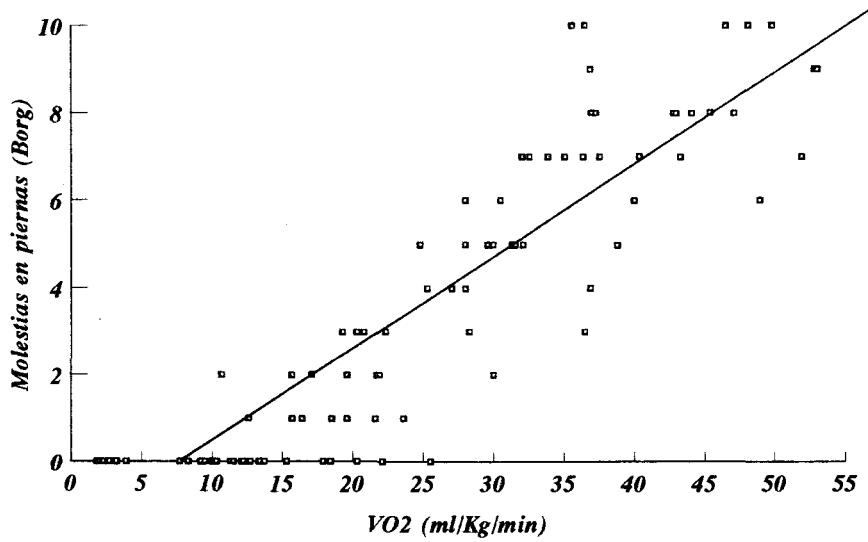
$r = 0.79$ $p < 0.001$

Fig. 37. Correlación de la disnea con VO₂ (Miopatías).



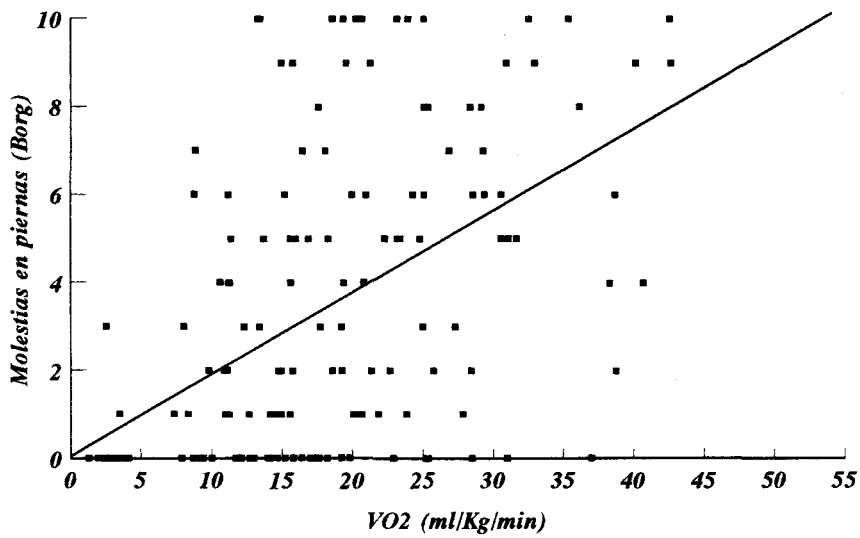
$r = 0.55$ $p < 0.001$

Fig. 38. Relación de las molestias en piernas con VO_2 (Controles).



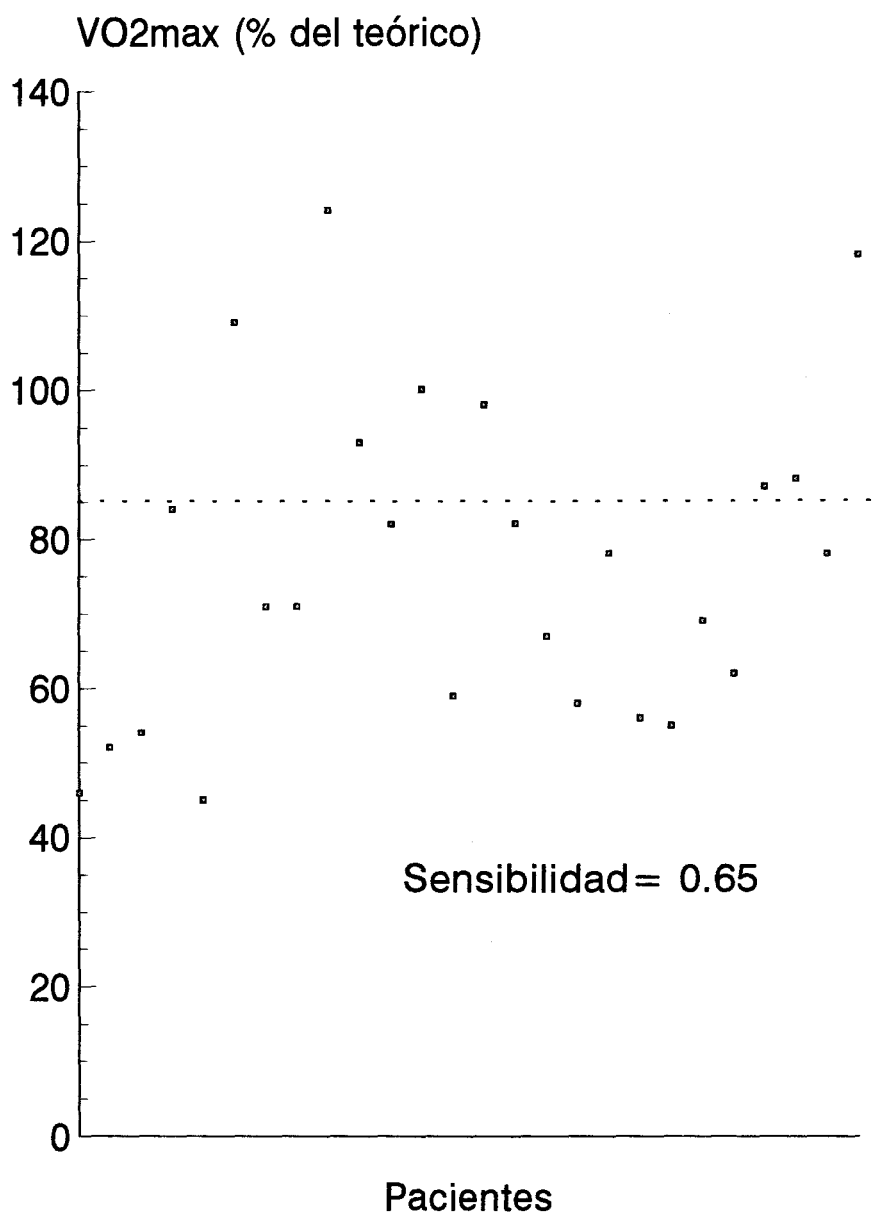
$r = 0.86$ $p < 0.001$

Fig. 39. Relación de las molestias en piernas con VO_2 (Miopatías).



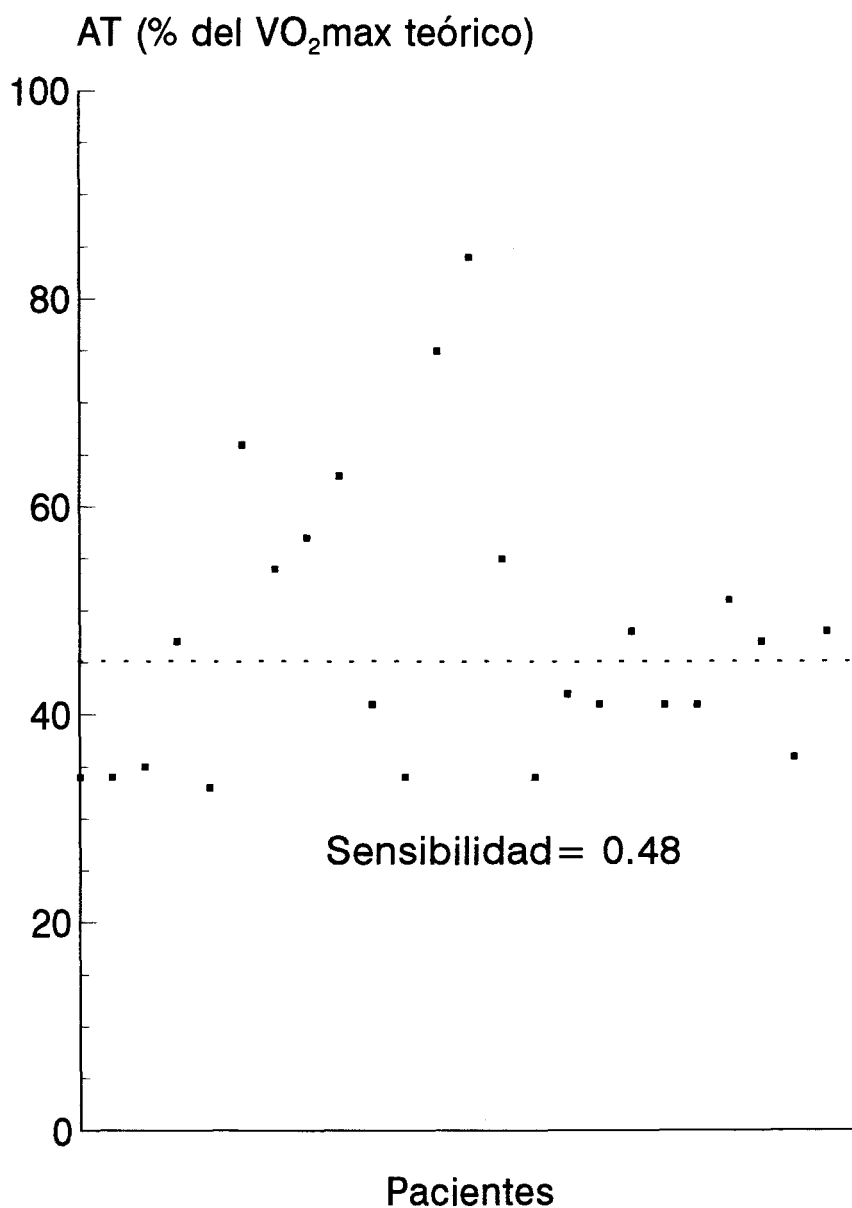
$r = 0.53$ $p < 0.001$

Figura 40. Distribución del VO₂max (%) en las miopatías. Sensibilidad.



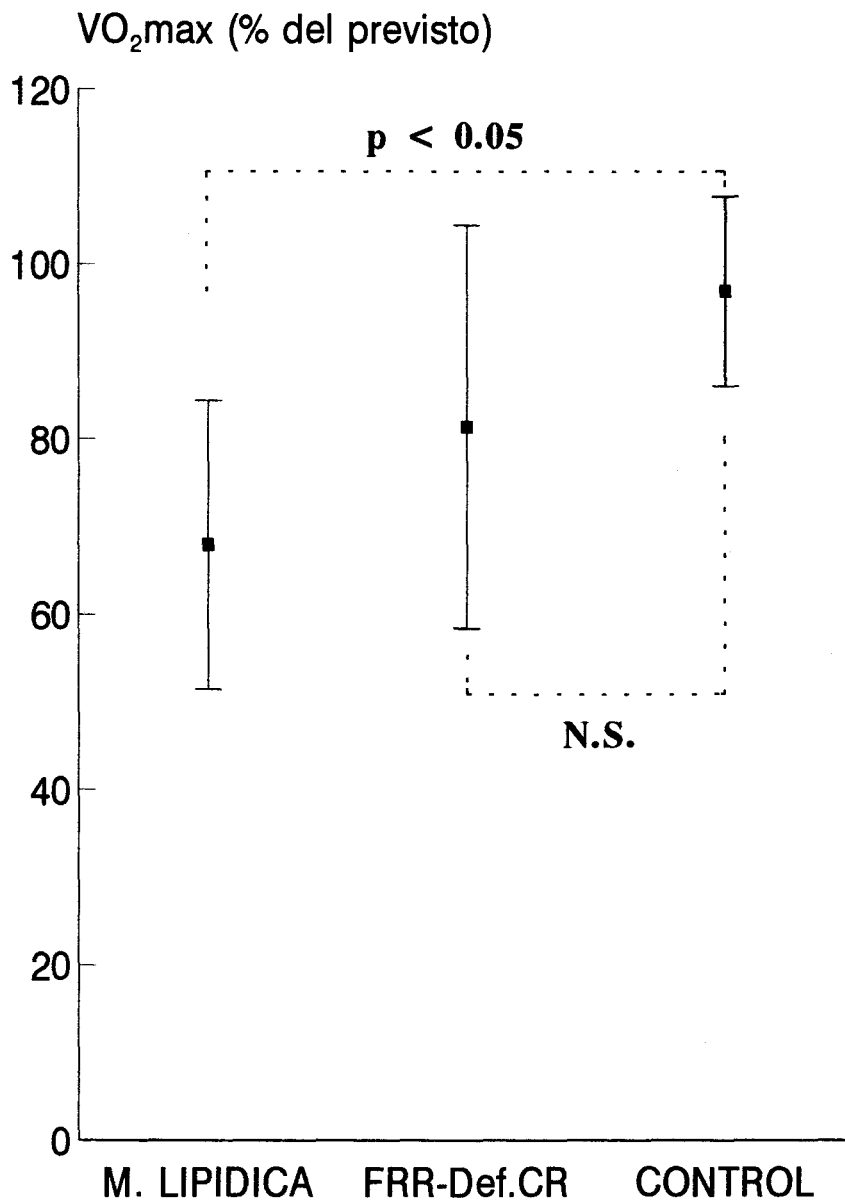
La línea discontinua representa el límite inferior de confianza del VO₂max teórico (83 %) según Wasserman et al.

Figura 41. Distribución del umbral anaerobio (AT) en las miopatías. Sensibilidad.



La línea discontinua representa el límite inferior de confianza del umbral anaerobio (45 %) según Wasserman et al.

Figura 42. Consumo de oxígeno máximo (VO₂max) en % de su teórico.



M= Miopatía, FRR= Fibras "ragged-red", Def.CR= Déficit de la cadena respiratoria, NS= No significativo.

DISCUSIÓN

Aunque no existe consenso⁵⁷, la definición más aceptada de enfermedad mitocondrial es la que considera a las enfermedades mitocondriales como un grupo de trastornos heterogéneos en los que una disfunción mitocondrial primaria y significativa produce un cuadro clínico concreto³⁹. Esta deficiencia, sin embargo, debe de ser matizada por el hecho de que las manifestaciones clínicas de las enfermedades mitocondriales son extraordinariamente diversas, y aunque las más típicas son las de carácter neurológico, este grupo de trastornos puede afectar a cualquier tejido de la economía, originando síntomas de afectación multiorgánica^{19,21,39}. Por otro lado, a pesar de la descripción de diversos síndromes clínicos bien definidos, no todos los pacientes con enfermedad de la cadena respiratoria pueden ser fácilmente clasificados. Esto es lo que ocurre, por ejemplo, cuando la forma de presentación clínica son las mialgias o intolerancia al ejercicio, síntomas tan inespecíficos y frecuentes en la práctica clínica. El problema se complica cuando consideramos que no existe ninguna prueba complementaria que, por si misma, nos lleve a un diagnóstico preciso de enfermedad mitocondrial, debiendo recurrir a diversas pruebas complejas y, finalmente, a unos criterios diagnósticos³² para establecer un diagnóstico firme.

Los avances recientes en nuestro conocimiento de estas enfermedades han supuesto que podamos definir de forma precisa la anormalidad bioquímica y, en algunos casos, la anormalidad genética responsable de las manifestaciones clínicas. El poder definir estas anormalidades es de gran importancia cuando se intenta conocer la patogénesis de estos trastornos, pero estos estudios son costosos, necesitan de mucho tiempo y personal experto para llevarlos a cabo y no están disponibles en la mayoría de los centros. Estas premisas junto a la dificultad para llegar al diagnóstico con los procedimientos habituales obliga a buscar otras técnicas o métodos de estudio complementarios que puedan ser útiles en el diagnóstico de pacientes con enfermedad mitocondrial.

Las miopatías metabólicas constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades musculares caracterizadas por un déficit enzimático, determinado genéticamente, que

produce una alteración a nivel del metabolismo celular. A nivel clínico, los pacientes suelen presentarse con mialgias o intolerancia al ejercicio. Para el estudio de estas miopatías se han demostrado útiles aquellas pruebas que exploran o analizan el metabolismo celular. Así, la prueba de esfuerzo con análisis de parámetros respiratorios ha demostrado su utilidad en estas enfermedades, al permitir un mejor conocimiento de la utilización de energía durante el ejercicio, situación en la que se estimulan la mayoría de las rutas metabólicas^{47,52,117,147}. Por ello, parece lógico establecer la hipótesis de que la prueba de esfuerzo puede ser útil en el estudio de las enfermedades mitocondriales (ya que existe un trastorno en la producción de energía a partir de la mitocondria), sobre todo en los pacientes donde las mialgias o intolerancia al ejercicio constituyen la clínica dominante.

Los resultados de nuestro estudio confirman que la prueba de esfuerzo es útil en el estudio de las miopatías mitocondriales (MM)

Hasta ahora, los estudios realizados durante el ejercicio en pacientes con miopatía mitocondrial (MM) eran escasos, a veces en casos únicos^{23,24,193} y la mayoría de las veces no controlados. El estudio de Petty et al¹⁹ incluyó 29 pacientes a los cuales se realizó prueba de esfuerzo en bicicleta, aunque la prueba era con esfuerzos submáximos, no realizó análisis de gases espirados y no tenía grupo control. Más recientemente Dandurand et al¹⁶⁴ estudiaron a 13 pacientes con MM y lo compararon con un grupo control de miopatías no mitocondriales muy heterogéneo (7 pacientes) y con un grupo de voluntarios sanos (12 pacientes). En este trabajo se utilizó un esfuerzo progresivo con escalones hasta el máximo.

Nuestro estudio ha incluido 26 pacientes, aunque hemos realizado prueba de esfuerzo a 31 pacientes (excluimos a 2 por problemas técnicos y a 3 por ejercicio submáximo) y además los resultados se han comparado con los de un grupo control. Por tanto, podemos decir que hasta ahora es el estudio más amplio y controlado.

En los estudios realizados también existe heterogeneidad en el fenotipo clínico de los pacientes. En el estudio de Petty et al¹⁹, de los 29 pacientes, 27 tenían afectación del sistema nervioso central (SNC). Dandurand¹⁶⁴ también incluye pacientes con neuropatía, síndrome de Kearns-Sayre y oftalmoplejía externa crónica progresiva (OECPP), es decir, pacientes más afectados. Nashef et al¹⁶² incluyó 6 pacientes con oftalmoplejía crónica progresiva (3 de ellos con afectación del SNC).

Un aspecto diferente de nuestra serie ha sido la escasa afectación del SNC de nuestros pacientes. Tan sólo un paciente padecía de crisis epilépticas, mientras que el 73 % tenían mialgias o intolerancia al ejercicio, con una prevalencia de miopatía ocular del 15 %.

Un aspecto importante y enriquecedor de nuestro estudio es la diversidad en cuanto a los hallazgos de la biopsia muscular y al déficit enzimático subyacente. Así, en 16 pacientes existía depósito de lípidos en la biopsia muscular, fibras "ragged-red" (FRR) en 8 y aumento de la actividad oxidativa subsarcolemal (AOS) en 9. En cuanto al déficit bioquímico, se demostró un déficit en la cadena respiratoria en 12 pacientes, siendo lo más frecuente los déficits de los complejos III y IV. Esta heterogeneidad del grupo de miopatías permite una aproximación más real al estudio de las enfermedades mitocondriales y a la vez es una prueba de la aleatoriedad de este grupo.

Por contra, otros autores realizaron sus estudios en grupos más homogéneos. Así, tanto Bogaard^{158,159} (6 casos) como Bet et al¹⁵⁵ (1 caso) estudiaron pacientes con déficit del complejo I de forma aislada. En nuestro estudio no existe ningún paciente con este déficit exclusivo. Haller et al²³ describen los hallazgos del test de esfuerzo en un paciente con déficit de los complejos III y IV, con biopsia muscular normal e intolerancia al ejercicio como síntoma dominante y que por tanto guardaría cierta similitud con nuestro grupo. En otros trabajos^{121,122,147,162} no se especifica cuál es el déficit de la cadena respiratoria de los sujetos estudiados. Los resultados de estos estudios, por tanto, no se pueden extrapolar al conjunto de las enfermedades mitocondriales.

Para la interpretación de la prueba de ejercicio es necesario escoger unos valores de

referencia adecuados. Sin embargo, existen diferentes teóricos de normalidad que pueden ser utilizados. Actualmente, los teóricos de Hansen et al¹⁸⁰ son los utilizados con mayor frecuencia. Algunos autores⁹⁰ proponen aplicar diferentes valores de referencia a un grupo de sanos a los cuales se halla realizado test de esfuerzo en nuestro propio laboratorio y seleccionar los valores más apropiados para nuestra población. Los resultados de nuestro grupo de MM se han comparado con los de un grupo control formado por voluntarios de vida sedentaria, en su mayoría personal de nuestro hospital, de características antropométricas similares. Este grupo nos ha permitido comprobar, una vez más^{105,116}, que los valores de referencia de Hansen et al¹⁸⁰ son aplicables a nuestro grupo control, y por tanto, a nuestro grupo de MM. Así pues, para valorar los datos de ejercicio comparamos los resultados tanto con el grupo control como con los teóricos de estos autores.

Las variables antropométricas han puesto de manifiesto que aunque ambos grupos eran similares, el grupo de MM era más bajo y más obeso que el grupo control. Este dato no influye en los resultados puesto que los valores de normalidad están ajustados al peso, sexo y talla. Por otro lado, algunas variables, como el VO₂max, se han expresado también en relación al peso del sujeto (ml/kg/min).

Pruebas funcionales respiratorias.

No existían trastornos obstructivos o restrictivos importantes que pudieran alterar los resultados de la prueba de esfuerzo. Tan sólo un paciente (nº 2) que era fumador presentaba una obstrucción de vías aéreas muy ligera, casi normal (relación FEV1/FVC 68 %), que en modo alguno podría explicar la limitación al esfuerzo que presentaba.

El estudio funcional respiratorio es un aspecto hasta ahora poco estudiado en pacientes con enfermedades mitocondriales. Tan sólo Dandurand et al¹⁶⁴ analizan este aspecto. Estos autores encontraron una tendencia no significativa en el volumen residual, hecho que nosotros no hemos constatado, siendo este parámetro normal en nuestro grupo de MM y similar al grupo control. Sin embargo, en contra de este aumento del volumen residual en

el grupo de Dandurand hay que decir que de sus 8 pacientes con aumento de este parámetro, uno tenía una obstrucción moderada al flujo aéreo y dos tenían una obstrucción ligera, que podría explicar en parte este aumento del volumen residual. En cuanto a las presiones inspiratorias máximas, no encuentran diferencias con el grupo de miopatías no mitocondriales.

Nosotros encontramos diferencias significativas entre el grupo de MM, con presiones más bajas, respecto del grupo control, pero al analizar las diferencias por sexos encontramos diferencias entre los hombres, no así en las mujeres. Sin embargo, tanto en las MM como en los controles, los valores estaban dentro de un rango aceptable. Estos hallazgos son difíciles de analizar. En primer lugar hay que tener en cuenta la gran variabilidad en la medida de las presiones musculares, debido a la participación de múltiples factores implicados, como son: colaboración del paciente, aprendizaje, presión registrada en pico o meseta, posición del paciente, número de intentos, población de estudio, personal que ejecuta la maniobra, la sujeción de las mejillas, instrumental empleado^{177,194,195,196}, etc. Esto hace que se plantee un problema a la hora de elegir los valores normales, de manera que cuando se comparan los valores de presiones musculares obtenidas en población normal española con los teóricos de Black y Hyatt¹⁷⁷ exista una gran discrepancia¹⁹⁷. Para nosotros, y teniendo en cuenta esta variabilidad, tiene más importancia establecer un límite inferior de normalidad, que en nuestro laboratorio es de 60 mmHg (datos no publicados). Aceptando este límite, sólo una paciente tenía presiones musculares inferiores (50 mmHg). Sin embargo, Ordiales et al¹⁹⁷ en su trabajo describe presiones inspiratorias menores a 60 mmHg en mujeres normales. En nuestro grupo control, por otro lado, existían dos mujeres con presiones entre 60 y 70 mmHg. Estos datos hacen difícil extraer conclusiones y no nos permiten afirmar que estos pacientes tienen afectación de la musculatura respiratoria, pero por otro lado tampoco podemos descartarlo. En cualquier caso, si existe una afectación subclínica de los músculos inspiratorios, no parece comprometer, al menos, la función de estos músculos.

Determinaciones sanguíneas basales.

Los valores de las determinaciones metabólicas basales eran similares en ambos grupos, con variaciones mínimas. La acidosis láctica basal estaba presente en 4 pacientes (15 %), acompañada de un aumento en el piruvato, a diferencia de otros estudios, como el de Elliot et al¹⁴⁷, con 8 pacientes con MM (el 50 % con acidosis láctica, que, por otro lado, eran los que presentaban los valores más bajos de VO_2max). El hecho de que tan sólo 4 pacientes de nuestra serie tuvieran acidosis láctica basal corrobora la baja sensibilidad de este parámetro en el estudio de las enfermedades mitocondriales, aunque esta sensibilidad es más baja que la detectada por otros autores. De los datos de la literatura se desprende una sensibilidad que oscila entre 0.30¹⁹ y 0.70³⁸. Más recientemente, Jackson et al¹⁹⁸ detectan acidosis láctica basal en el 40 % de sus pacientes. Por otro lado, la forma de extracción influye en las cifras de lactato¹⁸³, como lo demuestra la elevación detectada en uno de nuestros controles, realizada mediante compresión elástica.

Tanto en las MM como en los controles el beta-hidroxibutirato (β -HDA) y los ácidos grasos libres (FFA) se encontraban elevados en algunos sujetos, aunque no hubo diferencias entre ambos grupos. El β -hidroxibutirato suele aumentar en las situaciones de ayuno, lo cual hace pensar que, aunque a los sujetos se les indicaba que realizaran un desayuno ligero 3 ó 4 horas antes del ejercicio, probablemente algunos acudían casi en ayunas. Los FFA estaban elevados en 9 pacientes, de los cuales 6 tenían lípidos en la biopsia muscular y 1 tenía un déficit asociado de carnitina, sugiriendo la idea de que estos pacientes podrían tener algún déficit en la β -oxidación de los FFA, lo que conllevaría a un aumento de los mismos en plasma y de los lípidos a nivel del citoplasma celular. Layzer¹⁴⁶ comprobó que la deficiencia de carnitina palmitoil transferasa (CPT) se acompañaba de altas concentraciones de ácidos grasos libres en plasma. Sin embargo, nuestros pacientes no presentan un déficit de CPT, aunque podrían comportarse de forma similar. Por otro lado, los FFA y los cuerpos cetónicos séricos aumentan durante el ayuno¹⁹⁹ y además estaban elevados en 6 de nuestros controles. Este dato, junto al hecho de que en la mayoría de

nuestros pacientes con elevación de FFA existía elevación de β -hidroxibutirato, hace pensar que estos pacientes estaban en ayunas, e invalida por tanto la hipótesis de un déficit en la β -oxidación.

La CPK, por otro lado, puede encontrarse elevada en algunos pacientes con MM, sin embargo su sensibilidad es muy baja, y por tanto, tiene poco valor para el estudio de estos pacientes. Así, Jackson et al¹⁹⁸ encuentran que la actividad de la CPK fue normal en el 50 % de los pacientes en quienes la debilidad muscular era el único síntoma.

En nuestro grupo, tan sólo estaba elevada en un paciente, lo cual reafirma el escaso valor de esta enzima para el diagnóstico de estos pacientes.

El protocolo de esfuerzo aplicado.

Hasta ahora, no existe un consenso generalizado del protocolo de esfuerzo más adecuado para el estudio de las MM, de manera que los protocolos aplicados han sido muy variados. Tampoco hay preferencias por la bicicleta o el tapiz rodante, y la elección se hace en función de los medios técnicos disponibles en cada grupo investigador. Lo más utilizado ha sido el cicloergómetro, con incrementos de la carga aproximadamente entre 20 y 30 W, oscilando el intervalo de subida de carga entre uno^{121,26}, dos¹⁴⁷, cuatro¹⁵⁸ y cinco minutos¹⁵⁰. Dandurand et al¹⁶⁴ también utilizaron cicloergómetro con incrementos cada minuto, pero con individualización de la carga. Las primeras cargas fueron de 5 y 25 W en todos los pacientes seguido de incrementos que oscilaban igualmente desde 5 hasta 25 W, con una duración total de la prueba de 6 a 10 minutos. Haller^{23,24,117,137} realizó a cada paciente 2 pruebas, a diferente carga de trabajo (submáxima y máxima) en orden ascendente de intensidad, de 5 a 6 minutos de duración, utilizando cicloergómetro. Consideró ejercicio máximo la mayor carga de trabajo en la cual el pedaleo podía ser continuado durante 5 minutos. En general el uso del cicloergómetro viene condicionado por su menor costo y por requerir menor espacio físico para su ubicación. En cuanto al tapiz

rodante, menos utilizado, Elliot¹⁴⁷ aplicó el protocolo de Bruce¹⁸¹, que comenzaba a 1.7 millas/hora (aproximadamente 2.7 Kms/hora) y un 10 % de elevación, con incrementos cada 3 minutos. Este protocolo, adecuado para detectar cambios isquémicos, nos parece demasiado intenso para este tipo de pacientes. Estas diferencias en los protocolos dificultan la comparación de los resultados entre los diferentes estudios.

En nuestra serie hemos realizado el esfuerzo en tapiz rodante, adaptando la velocidad del tapiz a una velocidad que fuera cómoda para el paciente, con incrementos de la pendiente cada 3 minutos. El ejercicio en tapiz es más parecido al paseo real y no requiere un aprendizaje como en la bicicleta. Nuestro protocolo es similar al de Bogaard¹⁵⁸, con incrementos de la pendiente un 5 % cada 3 minutos, que equivale a incrementos cercanos a 30 W. Por otro lado, nuestro protocolo facilita la extracción de muestras, y por tanto la colaboración del personal auxiliar, al contrario del protocolo con incrementos cada minuto, que sin embargo tiene la ventaja de proporcionar un mayor número de muestras, más cercanas en el tiempo, permitiendo un mejor cálculo del umbral láctico.

Velocidad y molestias clínicas.

Utilizando nuestro protocolo hemos podido observar que los pacientes con MM, de entrada, se adaptaban a una velocidad más lenta que el grupo control, y que además presentaban una menor resistencia al esfuerzo, valorada por la duración del test. Tanto en un grupo como en otro, el final de la prueba fue motivado tanto por disnea como por mialgias o fatiga en piernas, sin que dominara un síntoma sobre otro. Cabría esperar, sin embargo, que los pacientes con MM se limitaran en el esfuerzo sobre todo por molestias en piernas. El hecho de que muchos pacientes suspendan la prueba por disnea máxima apoya la existencia de una hiperventilación excesiva en los pacientes con MM para el esfuerzo realizado. Además, el estudio de correlaciones de nuestra serie demuestra que en nuestros pacientes se obtenía un grado severo de disnea con un consumo de oxígeno más bajo que en el grupo control. La severidad de las molestias en las piernas para un consumo

de oxígeno determinado también era mayor en el grupo de MM, en comparación con el grupo control. En definitiva, estos resultados ponen de manifiesto la menor tolerancia al ejercicio de los pacientes con MM.

Consumo de oxígeno máximo.

El hallazgo más importante hallado en nuestro estudio ha sido que los pacientes con MM presentaban una limitación para realizar esfuerzo, como se demuestra por la reducción en la potencia máxima tolerada y en el consumo de oxígeno máximo. Si tenemos en cuenta los criterios de incapacidad en valores reales de consumo de oxígeno (ml/kg/min) utilizados en enfermedades respiratorias^{200,201}, en general los valores de nuestra serie están por encima de los aceptados como normales para la incapacidad (>25 ml/kg/min), con una media de 27 ml/kg/min, debido a que existían pacientes con consumos máximos normales. Que sepamos, esta es la primera vez que se describe un consumo de oxígeno máximo normal en estos pacientes. En total, el 40 % presentaban consumos \leq a 25 ml/kg/min. De este total, 5 pacientes (19 %) tenían una afectación ligera (consumos entre 20 y 25 ml/kg/min), 3 pacientes (11 %) tenían una afectación moderada (consumos entre 15 y 20 ml/kg/min) y 2 pacientes (7 %) tenían una afectación severa.

Estos resultados difieren con los de otros autores, que encuentran consumos más bajos, debido probablemente a la mayor afectación de sus pacientes. Así, mientras Carroll et al¹²¹ encuentran consumos menores a 25 ml/kg/min en el 80 % de sus pacientes, Elliot et al¹⁴⁷ lo confirman en el 100 %, presentando los valores más bajos los pacientes con acidosis láctica basal (media 12.7 ± 4.3 ml/Kg/min). Sin embargo, salvo la acidosis láctica, no ofrecen información acerca de otras características clínicas o de la biopsia muscular que permitan comparar sus pacientes con los nuestros. El grupo de Elliot et al que no tenía acidosis láctica (4 pacientes) tenía una media de VO_2 max de 22.5 ml/kg/min, más cercano a nuestro grupo, sin embargo, ningún paciente tenía un consumo de oxígeno máximo normal.

El paciente descrito por Haller et al²³, con un déficit de los complejos III y IV y un déficit asociado de carnitina tenía un VO_2max de 10.7 ml/kg/min. Peluchetti¹⁵⁰ obtiene un consumo máximo de 20.2 ml/kg/min en un paciente con FRR, OCEP y deplección parcial del complejo IV. Dandurand¹⁶⁴ también obtiene valores máximos más bajos (17 ± 6 ml/Kg/min).

Por contra, nuestros 5 pacientes con déficit conjunto de los complejos III y IV tenían un consumo medio de 28.4 ml/kg/min, lo cual indica que el déficit de la cadena respiratoria, por sí sólo, no explica el mayor o menor deterioro en el VO_2max .

En definitiva, nuestros resultados indican que no existe una correlación entre el defecto bioquímico y la limitación al ejercicio, de igual manera que no existe una correlación entre el defecto bioquímico y el fenotipo clínico. No hemos encontrado igualmente en nuestro estudio ninguna característica del fenotipo clínico que nos sirva para conocer, a priori, qué pacientes presentarán un consumo de oxígeno máximo normal.

El VO_2max expresado en % de su teórico de normalidad también se encontraba bajo en nuestro grupo de MM, en comparación con el grupo control, donde estaba dentro de los límites normales. Evidentemente, este parámetro es más difícil de comparar con los valores obtenidos por otros autores, ya que dependerá de las tablas de normalidad utilizadas. Nosotros hemos utilizado los teóricos de Hansen et al¹⁸⁰, que a su vez utilizó las ecuaciones de Bruce¹⁸¹ corregidas al peso ideal en el caso de utilizar tapiz rodante, ya que Hansen et al no tienen teóricos para tapiz. En defensa de las ecuaciones de Bruce tenemos que decir que fueron obtenidas a partir de 295 sujetos pertenecientes a la población general y con un rango de edad de 29 a 73 años. Recientemente, el grupo de Wasserman et al¹⁸² ha modificado sus ecuaciones anteriores incluyendo un aumento en el VO_2max teórico para los obesos y una adaptación de la fórmula para los pacientes delgados, y por tanto las ecuaciones de predicción ya no están corregidas al peso ideal, sino al peso actual. Aplicando estas ecuaciones a nuestro grupo control, y aceptando que el tamaño de la muestra no permite obtener conclusiones definitivas, observamos que los valores del

consumo de oxígeno máximo estaban dentro del rango de normalidad, lo cual indica que probablemente estas ecuaciones pueden aplicarse a nuestro medio. En cualquier caso, estas premisas indican la importancia de disponer de teóricos de normalidad en nuestra zona, lo cual debería de ser motivo de posteriores investigaciones.

Para Wasserman et al¹⁸², el límite inferior de normalidad para el VO_2 max, con una confianza del 95 %, puede ser establecido en el 83 %. Sin embargo, la media de nuestro grupo de MM para este valor es de 76 ± 21 %, lo cual indica que, en general, estaban por debajo de su teórico de normalidad, aunque con una gran dispersión. Es muy interesante el hecho de que 9 de nuestros pacientes presentaban consumos de oxígeno máximos normales. Este aspecto no se encuentra recogido en la literatura, puesto que hasta ahora todos los pacientes incluidos en los diferentes estudios tenían un deterioro del consumo máximo de oxígeno. Esta es por tanto, la primera vez que se informa del hecho de que el consumo de oxígeno máximo puede ser normal en sujetos con MM.

Nuestros valores para el VO_2 max son igualmente superiores a los obtenidos por otros autores, como Dandurand et al¹⁶⁴, que obtuvieron un consumo máximo (%) de 61 ± 19 %. Sin embargo, en su serie, sólo el 46 % de sus pacientes tenían mialgias, asociada o no con miopatía ocular, mientras que el resto de los pacientes tenían afectación del SNC, y por tanto, tenían una mayor afectación sistémica, lo cual influye sin duda en los valores del VO_2 max. Por otro lado, estos autores utilizan para el consumo de oxígeno máximo las ecuaciones de predicción de Jones et al¹¹¹, que aunque son muy utilizadas fueron obtenidas a partir de una muestra de 100 personas de población general y universitaria. Por tanto, es difícil realizar comparaciones con el grupo de MM de estos autores.

Respuesta cardiocirculatoria.

A pesar de que ambos grupos de nuestra serie han realizado un esfuerzo máximo, la frecuencia cardíaca máxima ha sido menor en el grupo de MM. Por ello, la reserva cardíaca también fue mayor en este grupo, en comparación con el grupo control.

El hecho de que la reserva cardíaca no sea igual a cero en algunos pacientes con MM también ha sido confirmado por Dandurand et al¹⁶⁴. Algunos investigadores¹⁵⁷ han encontrado una respuesta hipercinética en estos pacientes, con un aumento desmesurado inicial de la frecuencia cardíaca en relación al consumo de oxígeno.

Nosotros también hemos comprobado esta respuesta hipercinética, como queda representado en las figuras 16 y 17. En comparación con el grupo control, la frecuencia cardíaca era mayor en el grupo de miopatías para un consumo de oxígeno determinado, lo que daba lugar a una desviación de la curva a la izquierda, aunque quizás este aumento de la frecuencia cardíaca no era tan marcado como el descrito por otros autores. Este aumento desmesurado es un mecanismo compensatorio para aumentar el gasto cardíaco en respuesta a un déficit en la utilización del oxígeno a nivel muscular.

En estos pacientes el déficit de la actividad enzimática mitocondrial conlleva a una disminución en la utilización de oxígeno a nivel celular, y por tanto a un aumento de la diferencia A-V de oxígeno. El diseño de nuestro estudio no permite calcular este valor de forma directa. Sin embargo, podemos hacer una estimación indirecta mediante el pulso de oxígeno ($VO_2\text{max}/FC\text{max}$). Como ya hemos indicado, este cociente equivale al volumen sistólico multiplicado por la diferencia arterio-venosa de O_2 (Dif. A-V O_2). Tampoco calculamos de forma directa el volumen sistólico, pero descartamos razonablemente la existencia de cardiopatía en nuestros pacientes con MM. Por tanto, dado que el volumen sistólico es normal, el pulso de oxígeno refleja la Dif. A-V O_2 . En nuestros pacientes, el pulso de oxígeno se encontraba bajo en relación al grupo control, tanto en valores absolutos como en % de su teórico de normalidad. Para Wasserman et al¹⁸², el pulso de oxígeno máximo es normal si su valor es mayor al 80 % de su teórico de normalidad.

En nuestro grupo de MM, 11 pacientes (42 %) tenían valores inferiores al 80 %, lo cual indica, que casi la mitad de los pacientes tenía el pulso de oxígeno máximo anormal. La existencia de un pulso de oxígeno bajo no es específico de esta patología, y puede observarse en otras enfermedades como en la insuficiencia cardíaca. Por otro lado, la afectación miocárdica puede estar presente en algunas miopatías mitocondriales multisistémicas²⁰², encontrándose alteraciones electrocardiográficas y/o radiográficas

torácicas. Así, se pueden encontrar manifestaciones clínicas de enfermedad cardíaca hasta en un 57 % de los pacientes con síndrome de Kearns-Sayre¹⁸, siendo las manifestaciones más frecuentes ataque sincopal, parada cardíaca o fallo congestivo, debidos a alteraciones en el sistema de conducción. La existencia de trastornos cardíacos en el síndrome MERRF (fibras "ragged-red" y epilepsia mioclónica) es anecdótica, habiéndose descrito miocardiopatía moderada²⁰³ y miocardiopatía dilatada. Entre nosotros Bautista²⁰⁴ ha encontrado en una serie de 33 pacientes adultos con miocardiopatía hipertrófica idiopática una incidencia alta de patología lipídico-mitocondrial.

Nuestra serie de MM, además de no presentar síntomas o signos de afectación cardíaca, no tenía alteraciones electrocardiográficas, la radiografía de tórax fue normal en todos los pacientes y realizamos ecocardiografía en aquellos casos en que a pesar de la normalidad de las pruebas anteriores, existían dudas respecto a la existencia de afectación cardíaca, siendo esta ecocardiografía normal. Por lo tanto, descartamos de forma razonable la existencia de afectación cardíaca. De lo anterior se deduce que la existencia de un bajo pulso de oxígeno es atribuible, en principio, a la dificultad para la utilización muscular de oxígeno como consecuencia del déficit enzimático mitocondrial.

El umbral anaerobio.

La medición del umbral anaerobio (AT) en los pacientes con miopatía mitocondrial parece, a priori, de gran utilidad. Dado que existe un trastorno en el metabolismo oxidativo, cabría esperar un mayor protagonismo del metabolismo anaerobio, y por tanto una aparición precoz del AT durante el ejercicio. Sin embargo, los resultados obtenidos hasta ahora no son concluyentes y mientras que algunos autores encuentran una aparición precoz del mismo, otros lo encuentran normal, aunque la metodología utilizada para su cálculo no ha sido siempre la misma.

Bogaard¹⁵⁸ es el primer autor que valora el AT en estos pacientes. Para ello utilizó el método del equivalente ventilatorio de oxígeno, según lo propuesto por Wasserman et al²⁰⁵. En sus 6 pacientes, el AT se encontraba muy bajo, con un valor medio de $27 \pm$

4 %. Estos resultados no concuerdan con los obtenidos por Elliot et al¹⁴⁷, que utilizaron el método del umbral ventilatorio, es decir, tomando el punto donde la pendiente de la ventilación minuto, respecto del consumo de oxígeno, se apartaba de su linealidad previa. Así, de los 8 pacientes estudiados, en 3 de ellos no se pudo determinar porque presentaban acidosis láctica basal, y en los 5 restantes el AT medio fue de 67 ± 13 %, encontrándose normal en todos ellos. En otros estudios realizados no se analiza este parámetro. Dandurand et al¹⁶⁴ es el primer autor que analiza el umbral láctico (8 pacientes) encontrando un valor medio de 40.9 ± 18 %, en comparación con un valor de 60 ± 19 % en el grupo control, aunque sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Basándonos en estudios realizados en pacientes con otra patología, fundamentalmente respiratoria y cardiológica, y en nuestro estudio previo en pacientes con miopatías metabólicas¹⁰⁵, hemos utilizado el umbral láctico para el análisis del umbral anaerobio, considerado hoy en día el "gold standard". Esto fue posible en 21 pacientes, no así en otros 4, en los cuales la curva del lactato no permitía la localización de un punto de inflexión, debido a que en estos casos la curva seguía un modelo cercano al exponencial. Probablemente uno de los factores que puede haber influido en esta forma de la curva sea el intervalo de tiempo de extracción sanguínea (cada 3 minutos), de manera que si las extracciones hubieran sido más frecuentes la curva probablemente estaría más cercana al modelo umbral. Sin embargo, el acortar los intervalos de extracción no solo habría complicado la prueba, sino que además aumentaba de forma notoria la cantidad total de sangre extraída (tengase en cuenta que para un test de esfuerzo de duración media de 15 minutos, con extracciones cada minuto, se extraerían 150 cc. de sangre). En aquellos casos en los cuales no fue posible la determinación del umbral láctico, el AT se determinó mediante el método del equivalente ventilatorio. En nuestro estudio previo¹⁰⁵ pudimos comprobar que la diferencia entre el umbral láctico y el AT medido por el método del equivalente ventilatorio podía ser de 245 ml/min, apareciendo el AT más tardíamente con el método del equivalente y por tanto era preferible el cálculo con el umbral del lactato.

Sin embargo esta diferencia no es tan marcada como para rechazar este método, de manera que nosotros lo aconsejamos cuando no se puede realizar el umbral láctico.

De esta manera, el umbral anaerobio fue más bajo de forma significativa en nuestros pacientes con MM ($48 \pm 14 \%$), en relación al grupo control ($62 \pm 12 \%$). Pero mientras que en algunos pacientes el AT era claramente bajo ($<45 \%$ del consumo de oxígeno máximo teórico), en otros era normal. Estos datos corroboran el hecho de que la existencia de uno o varios déficits enzimáticos mitocondriales influye en el umbral anaerobio, favoreciendo su aparición precoz debido a la alteración de la fosforilación oxidativa, llevando a una limitación para el ejercicio.

Nuestros resultados son superiores a los obtenidos por Bogaard¹⁵⁹, inferiores a los obtenidos por Elliot¹⁴⁷ y muy similares a los obtenidos por Dandurand¹⁶⁴ que utiliza una metodología muy similar a la nuestra. La aparición del umbral anaerobio depende de la disponibilidad de oxígeno a nivel celular para llevar a cabo el metabolismo oxidativo^{106,107}, pero también de la disponibilidad enzimática, como se demuestra en sujetos entrenados, donde aparece más tardíamente, entre otras razones por un aumento en el número y tamaño de las mitocondrias, así como por un aumento en la concentración de enzimas mitocondriales⁶³. El hecho de que el AT aparezca más precozmente en nuestros pacientes con MM corrobora la importancia de la disponibilidad enzimática.

La aparición precoz del umbral anaerobio no es específica de este tipo de patología. También puede observarse en casos de enfermedad cardíaca, enfermedad vascular periférica, enfermedad vascular pulmonar y anemia¹⁸², enfermedades descartadas en nuestras MM

Respuesta ventilatoria.

Algunos autores²³ han descrito una respuesta ventilatoria excesiva para el trabajo realizado en pacientes con miopatía mitocondrial, encontrando en una paciente con déficit de complejos III y IV que la ventilación minuto (VE) en reposo era normal, pero

aumentaba en exceso durante el ejercicio en relación al VO_2 (VE/VO_2 máxima 121) en comparación con el grupo control (42 ± 6). También describieron un aumento excesivo del VE en relación al VCO_2 , con un VE/VCO_2 máximo de 71 en la paciente y 36 ± 5 en los controles. La VE en el ejercicio máximo, sin embargo, era comparable a la de sujetos normales. Dandurand¹⁶⁴ encontró que la VE_{max} es mayor en el grupo control, en comparación con el grupo de mitocondriales. Esto parece ser debido al menor VO_{2max} en el grupo de mitocondriales, de manera que cuando normaliza el VE_{max} para el consumo de oxígeno máximo (VE_{max}/VO_{2max}) no encuentra diferencias entre ambos grupos (Normales = 35 ± 4 , Mitocondriales = 39 ± 6).

Nosotros encontramos, por contra, diferencias significativas en el $VE_{máx}$ entre ambos grupos, siendo la ventilación mayor en el grupo control. Sin embargo, la $VE_{máx}$ depende de las características antropométricas de los sujetos, y por tanto es preferible expresarla en % de su máxima ventilación voluntaria (MVV). Expresada de esta manera, no encontramos diferencias significativas entre ambos grupos (M = 55 %, C = 58 %). Estos datos concuerdan con lo obtenido por Dandurand et al. Además, nuestros resultados indican que la reserva respiratoria era amplia en ambos grupos (el teórico de normalidad para Wasserman et al¹⁸² es de 72 ± 15), y que por tanto, no existía ninguna limitación de tipo respiratorio para el esfuerzo máximo.

Cuando analizamos el cociente VE/VO_2 en el umbral anaerobio se observa un valor mayor en el grupo de MM (26.7 vs. 22.8 en el grupo normal), indicando una mayor ventilación para un consumo de oxígeno determinado, y por tanto, una mayor respuesta ventilatoria en estos pacientes respecto del grupo control. Sin embargo estos valores se encuentran dentro del rango de normalidad propuesto por Wasserman et al¹⁸² (26.5 ± 4.4), e igual ocurre con el cociente VE/VCO_2 . Además, los cocientes VE/VO_2 y VE/VCO_2 en el esfuerzo máximo son similares entre ambos grupos, por lo que no podemos obtener conclusiones concluyentes de estos parámetros.

Hemos obtenido más información, sin embargo, al analizar la evolución del volumen

corriente, frecuencia respiratoria y ventilación minuto en relación al consumo de oxígeno a lo largo del esfuerzo. Analizando estos parámetros hemos observado que algunos pacientes exhibían una frecuencia respiratoria mayor (para un consumo de oxígeno determinado) que el grupo control, lo que se traduce en una ventilación minuto mayor para un esfuerzo determinado. Este dato apoya la existencia de una respuesta ventilatoria mayor en los pacientes con MM, como consecuencia por otro lado de una mayor producción de lactato para ese nivel de esfuerzo.

Analizando el patrón respiratorio de sus pacientes, Dandurand et al¹⁶⁴ encuentra un patrón corto-rápido en 11 de 13 pacientes con miopatía mitocondrial y en 7 pacientes con miopatías no mitocondriales, sugiriendo la hipótesis de que probablemente estos hallazgos reflejen una disfunción de los músculos respiratorios, no puesta de manifiesto en las pruebas funcionales basales. Sin embargo, no analiza las presiones musculares durante el esfuerzo.

En nuestro estudio la frecuencia respiratoria máxima, el cociente VT_{max}/FVC (%), y el cociente Ti/Tto máximo fueron similares entre ambos grupos, lo cual indica un patrón respiratorio similar, en contra de la existencia de un patrón corto-rápido. Analizando los cambios de presión muscular (a partir de los cambios de presión en la boca) durante el esfuerzo, observamos que el índice tensión-tiempo modificado en el esfuerzo máximo (medido, por tanto, de forma indirecta y no mediante cambios de presión transdiafragmáticos) no sólo era similar en ambos grupos, sino que además se encontraba muy por debajo del valor considerado como fatigante (> 0.15). Estos datos ponen en entredicho la existencia de fatiga muscular de los músculos respiratorios como causa limitante del esfuerzo en los pacientes con miopatía mitocondrial. Recientemente se ha descrito que la fatiga de los músculos respiratorios como causa limitante del esfuerzo máximo es excepcional, incluso en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, midiendo presiones transdiafragmáticas, donde si se ha encontrado un patrón corto-rápido al final del esfuerzo²⁰⁶.

En cuanto al cociente respiratorio (relación VCO_2/VO_2), no encontramos diferencias

significativas entre ambos grupos, con un valor de 1.2 ± 0.2 en nuestro grupo de MM. Coincidimos, por tanto, en nuestros resultados con Dandurand et al¹⁶⁴ y con Bogaard et al¹⁵⁸.

Otros autores, sin embargo, han obtenido valores superiores, como Elliot et al¹⁴⁷ (1.42 ± 0.4) y Haller et al²³ (1.7 vs. 1.16 ± 0.06 en el grupo control). También se han encontrado valores superiores en pacientes con déficits en el ciclo de Krebs²⁴ (1.37 vs. 1.15 ± 0.07 en el grupo control).

Determinaciones metabólicas durante el ejercicio.

La determinación de lactato y piruvato sanguíneos ha demostrado su utilidad en el estudio de pacientes con MM. La alteración bioquímica más típica de las enfermedades mitocondriales es el aumento de la concentración sanguínea de ácido láctico basal, que en condiciones normales es mínimo en reposo²⁰⁷. La existencia de un trastorno en la fosforilación oxidativa con la dependencia del metabolismo anaerobio para suplir la energía (glucogenolisis anaerobia) explicaría la acidosis láctica en estos pacientes. La elevación del ácido láctico basal, sin embargo, no es constante ni específica de las enfermedades mitocondriales y varía considerablemente en severidad en los distintos pacientes, encontrándose una franja entre el 30 %¹⁹ y el 70 % de los enfermos³⁸. A priori, por tanto, el estudio de la cinética del lactato venoso durante el ejercicio (situación durante la cual se estimula en mayor medida el metabolismo oxidativo) parece muy útil.

Sin embargo, nosotros hemos podido comprobar que, partiendo de unas cifras basales similares, el pico de lactato en el esfuerzo máximo ha sido mayor en el grupo control, aunque estas diferencias no han alcanzado significación estadística. El mayor valor de lactato obtenido por los sujetos normales se debe a la mayor intensidad de ejercicio realizada, como lo demuestra el hecho de que cuando corregimos estos valores en relación al consumo máximo de oxígeno (en % de su teórico) tampoco encontramos diferencias entre ambos grupos.

Nuestros resultados son similares a los obtenidos por Dandurand et al¹⁶⁴, que aplican

prueba de esfuerzo máxima y obtienen un pico de lactato mayor en los controles, con diferencias significativas (7.19 vs. 4.8), debido igualmente al mayor esfuerzo realizado por los mismos. Haller et al²³ tampoco encuentran diferencias entre el valor pico en su paciente (9.4) y el grupo control (8.8 ± 2.1).

Las diferencias en los resultados y la discrepancia entre los autores parece deberse a la diferencia en los protocolos aplicados. Así, Nashef et al¹⁶², aplicando una carga de trabajo por debajo del umbral anaerobio teórico obtienen cifras de lactato mayores en los pacientes, pero este protocolo de trabajo no es comparable al nuestro, e igual ocurre con el protocolo utilizado por Petty et al¹⁹, que también obtiene cifras más elevadas en sus pacientes pero utilizando una prueba de esfuerzo de resistencia (no máxima progresiva). Podemos concluir, por tanto, que es posible obtener cifras superiores de lactato al final del ejercicio en los pacientes con MM utilizando un ejercicio de resistencia, no así una prueba de esfuerzo máxima y progresiva.

Por otro lado, otros investigadores señalan la importancia de la determinación del cociente lactato/piruvato en el esfuerzo máximo, ya que este parámetro ofrece información sobre las reacciones de óxido-reducción citoplasmáticas musculares. Haller et al²³, en un paciente con déficit de los complejos III y IV, obtenía una relación L/P ligeramente superior a la del grupo control (65 vs 50 ± 13). En otro trabajo del mismo autor²⁴ en un paciente con déficit de succinato deshidrogenasa y aconitasa (enzimas del ciclo de Krebs) no obtuvo diferencias con el grupo control (37 vs. 46 ± 8), pero los valores eran más bajos a los obtenidos en el déficit de los complejos III y IV. Linderholm et al¹⁵⁴ también obtienen valores bajos en un paciente con déficit de succinato deshidrogenasa (11.5). La explicación de estos hechos es la siguiente. En los casos descritos por estos autores existe una disminución en la producción de NADH a nivel del ciclo de Krebs, con lo cual no se transporta al citoplasma y por tanto, una disminución en las reacciones de oxido-reducción citoplasmáticas, que se traduce en un mayor aumento del piruvato en relación al lactato, con el descenso del cociente L/P. Existe, por tanto, un déficit en el metabolismo oxidativo que afecta al ciclo de Krebs. En los casos con déficit en la cadena respiratoria, existiría,

sin embargo, una limitación en la oxidación del NADH producido en el ciclo de Krebs, que aumentaría a nivel citoplasmático elevando el cociente L/P.

A pesar de estos argumentos lógicos, en nuestro estudio no encontramos diferencias significativas en este cociente en el esfuerzo máximo entre ambos grupos ($M = 39 \pm 14$, $C = 48 \pm 12$), a pesar de que en nuestro grupo de MM existían pacientes con déficits comprobados en la cadena respiratoria, y por tanto, lo esperable a la luz de los estudios anteriores sería un aumento de este cociente.

La conclusión lógica de estos resultados es que los valores máximos de ácido láctico y el cociente L/P tienen poca utilidad de cara al diagnóstico cuando se aplica un esfuerzo máximo en pacientes con miopatía mitocondrial, cuyos síntomas principales son las mialgias o intolerancia al ejercicio. Es más útil la representación gráfica de la curva de ácido láctico ya que nos permite valorar el umbral anaerobio, que puede estar alterado, como ya hemos demostrado. Los picos máximos de lactato y piruvato probablemente sean más útiles si se utiliza un test de "endurance" o resistencia, ya que a igualdad de carga de trabajo, los pacientes con enfermedad mitocondrial probablemente producirán más ácido láctico que los sujetos normales. En la prueba de esfuerzo máxima, el pico de lactato está más en relación con el trabajo realizado. La desventaja que tienen, sin embargo, los test de "endurance" o resistencia es que no ofrecen tanta información como un test progresivo máximo, donde los valores de las distintas variables en el esfuerzo máximo están más estandarizadas.

El estudio de la curva de lactato en la recuperación tan sólo revela que ésta se produce antes en el grupo de miopatías, de acuerdo con el menor ejercicio realizado y de nuevo coincidimos con Dandurand et al¹⁶⁴. Una hora después de finalizado el ejercicio el lactato vuelve a sus valores basales.

La determinación de otros parámetros metabólicos, como piruvato, cuerpos cetónicos, CPK o ácidos grasos libres durante el esfuerzo no aporta información adicional al diagnóstico de estos pacientes, ya que la respuesta durante y tras el esfuerzo es similar a

la de los sujetos normales, y por tanto no podemos recomendar su determinación rutinaria.

Relación del fenotipo clínico con los datos del ejercicio.

Cuando hemos analizado si existe algún hallazgo del fenotipo de los pacientes que se relacione con alguna variable de la prueba de esfuerzo, no encontramos ningún dato relacionado con la existencia de un esfuerzo máximo normal. Es decir, a priori, con los datos clínicos, no podemos conocer si la prueba de esfuerzo va a ser normal. Sin embargo encontramos que los pacientes con predominio de lípidos en la biopsia muscular, además de ser el fenotipo más frecuente en nuestro grupo (57 % de los pacientes), presentan ciertos rasgos diferentes. Este grupo presenta, además de unas presiones musculares inspiratorias más bajas, una mayor limitación para el esfuerzo, como se deduce de una menor potencia máxima, menor consumo de oxígeno máximo (70 ± 14 %) y pulso de oxígeno máximo (80 ± 9 %), así como aparición del umbral anaerobio a un nivel más bajo (44 ± 8 %).

Los resultados serían similares a los obtenidos en pacientes con déficit de carnitina^{121,122} y déficits en la β -oxidación de los ácidos grasos^{148,149,150}, donde además de existir acúmulo de lípidos en la biopsia muscular, existe un deterioro muy marcado en el consumo de oxígeno máximo y una disminución clara de la diferencia arterio-venosa de oxígeno.

En nuestro grupo, de los 15 pacientes con predominio de lípidos tan sólo uno presentaba un déficit de carnitina, y 5 pacientes tenían en el estudio bioquímico aumento de los ésteres de cadena corta o larga de la carnitina. Por tanto, de la similitud de nuestros resultados con los descritos en pacientes con déficits en la β -oxidación se deduce que en estos pacientes podría existir un déficit no detectado de algún enzima que interviene en el metabolismo lipídico mitocondrial, probablemente en la β -oxidación de los ácidos grasos, ruta metabólica que no ha sido posible investigar en nuestros pacientes debido a que aún no se encuentra disponible en nuestro laboratorio de referencia. Sin embargo estos datos indican que si queremos llegar a un mejor conocimiento de esta patología es necesario disponer de la tecnología adecuada en los centros de referencia, al menos en los hospitales que dispongan de Unidad de Miopatías Metabólicas.

Hallazgos característicos de la prueba de esfuerzo en las miopatías mitocondriales.

Los hallazgos detectados con mayor frecuencia en nuestro estudio en los pacientes con MM son: consumo de oxígeno máximo bajo, aparición precoz del umbral anaerobio, bajo pulso de oxígeno, reserva cardíaca cercana a cero y reserva respiratoria amplia o normal. En algunos pacientes puede observarse, además, una respuesta hipercinética y una hiperventilación exageradas para el ejercicio realizado. Todas estas características son más acentuadas, con valores de estas variables más bajos en los pacientes con predominio de lípidos en la biopsia muscular.

¿ Son estas características específicas de las miopatías mitocondriales? En modo alguno, puesto que podemos encontrarlas en otras enfermedades.

Un consumo de oxígeno máximo y umbral anaerobio bajos podemos encontrarlos en pacientes con patología respiratoria. Sin embargo, con una simple espirometría se podría descartar la existencia de enfermedad obstructiva o restrictiva. Además, en las enfermedades pulmonares la reserva respiratoria en el esfuerzo máximo es muy baja, al contrario de lo que ocurre en los pacientes con enfermedad mitocondrial. En las enfermedades intersticiales se producen importantes desaturaciones arteriales durante el ejercicio, hecho que tampoco hemos observado en las miopatías mitocondriales.

Un bajo consumo máximo de oxígeno, bajo pulso máximo de oxígeno y aparición precoz del umbral anaerobio también pueden ser hallazgos detectados en los sujetos muy anémicos o en las miocardiopatías ^{182,208}, enfermedades descartadas previamente. En las miocardiopatías, la causa limitante del ejercicio más aceptada es la dificultad para el transporte del oxígeno hasta el músculo esquelético, como consecuencia de una reducción en la respuesta del gasto cardíaco al ejercicio²⁰⁹.

En las enfermedades mitocondriales la consecuencia final del ejercicio es similar a lo que ocurre en las miocardiopatías, pero la causa principal de la limitación es el déficit

enzimático mitocondrial, y por tanto la alteración del metabolismo oxidativo. No obstante, esta afirmación tan rotunda no podemos concluirla de nuestro estudio, ya que durante la prueba de esfuerzo obtenemos variables indirectas, pero no podemos valorar de forma directa el metabolismo oxidativo. Para poder confirmar esta hipótesis tendríamos que realizar mediciones de la presión de oxígeno en el lecho capilar muscular y en la célula muscular, para descartar con seguridad que no existe una limitación en la entrega de oxígeno a nivel periférico.

En apoyo de nuestra hipótesis de una limitación en la utilización celular de oxígeno están los resultados de algunos trabajos que aplican otras técnicas de estudio, como la resonancia magnética espectroscópica con fósforo radiactivo durante el ejercicio, mediante la cual se ha observado que en los pacientes con miopatía mitocondrial existe un mayor descenso en la fosfocreatina muscular que en controles sanos^{41,42,155,210}. Además, el tiempo de recuperación de la fosfocreatina tiende a ser mayor. Pero al igual que con los datos del ejercicio progresivo, los hallazgos de la espectroscopía tampoco parecen ser específicos, y recientemente se han observado hallazgos similares en pacientes HIV positivos en tratamiento con zidovudina, debido a la toxicidad mitocondrial de este fármaco²¹¹. Son necesarios, por tanto, nuevos estudios que permitan aclarar la utilidad real de la resonancia magnética espectroscópica en el estudio de pacientes con MM.

Para algunos autores¹⁶⁴, los hallazgos de la prueba de esfuerzo en estos pacientes no son diferentes de los obtenidos en sujetos con miopatías no metabólicas, sugiriendo que las alteraciones de la prueba de esfuerzo serían similares a las obtenidas en el descondicionamiento al ejercicio. Sin embargo, pensamos que esta conclusión no puede ser deducida del trabajo anterior. En primer lugar, estos autores comparan sus resultados con los de un grupo de 7 miopatías no metabólicas no bien definidas en el trabajo. Incluyen además dermatomiositis y un paciente con polimialgia reumática. En este grupo de miopatías no mitocondriales existe un consumo de oxígeno máximo medio bajo, con un valor de 23 ± 8 ml/kg/min. Ahora bien, aparentemente algunos pacientes no completaron un esfuerzo máximo, con una frecuencia cardíaca máxima de 84 %, y por otro lado

desconocemos si el umbral anaerobio es bajo, puesto que sólo lo obtiene en 4 pacientes y no obtiene diferencias significativas con el resto de los grupos, incluyendo el grupo control. En definitiva, los hallazgos del esfuerzo del grupo de miopatías no metabólicas son similares a los obtenidos en un esfuerzo submáximo limitado por dolor o debilidad de miembros inferiores. Por otro lado, en estos pacientes la debilidad muscular probablemente les ha llevado a un descondicionamiento para el ejercicio, y por tanto, a un deterioro del metabolismo oxidativo muscular secundario. En las MM el deterioro del metabolismo oxidativo es primario. No podemos olvidar, sin embargo, que en nuestra serie de MM, los pacientes realizaban una vida normal y no tenían debilidad o paresias musculares, a pesar de lo cual presentaban un deterioro del consumo de oxígeno y una aparición precoz del umbral anaerobio, en comparación con un grupo control que lleva igualmente una vida sedentaria.

Para dar respuesta a la pregunta de si el patrón de esfuerzo en las MM es diferente al de otras miopatías habría que realizar un estudio más ambicioso que incluyera un amplio grupo de pacientes con mialgias de muy diversa etiología. Este estudio podría ser una nueva investigación dentro de nuestro grupo de trabajo.

Sensibilidad de la prueba de esfuerzo.

La sensibilidad global de la prueba de esfuerzo para el VO_2 max, la principal variable de la prueba, es de 0.65, siendo menor para otras variables aisladas, como el umbral anaerobio (0.48) o el pulso de oxígeno (0.42). Esta sensibilidad puede aumentar si tomamos como patológico la existencia de un descenso en alguna de las tres variables anteriores (0.76), aunque a expensas de disminuir la especificidad de la prueba (0.85), y por tanto de etiquetar como enfermo a un sujeto sano.

La sensibilidad obtenida para el VO_2 max es superior a la obtenida por otros autores para el estudio de las mialgias³⁴ (0.53). Recientemente Jackson et al¹⁹⁸ han analizado la utilidad de los diferentes medios de diagnóstico aplicados rutinariamente en el estudio de las enfermedades mitocondriales en una serie de 51 pacientes con manifestaciones clínicas muy

diversas. La sensibilidad para el ácido láctico basal fue de 0.44. El cociente lactato/piruvato tan sólo se encontraba elevado en 3 pacientes con lactato normal. La CPK fue normal en la mayoría de los pacientes, e incluso en el 50 % de los que presentaban paresia muscular, de manera que estos autores indican que la existencia de una CPK normal en pacientes con miopatía clínicamente significativa puede ser un indicador útil de miopatía metabólica. Los resultados obtenidos con la electromiografía también fueron decepcionantes, y así estos autores sugieren que el hallazgo de un EMG normal o con mínimas alteraciones en un paciente con paresia muscular significativa es altamente sugestivo de una enfermedad mitocondrial. La sensibilidad del electroencefalograma en los pacientes con miopatías fue de 0.25. Estos autores resaltan, una vez más, la dificultad para el diagnóstico de las enfermedades mitocondriales.

A la luz de estos datos estamos en condiciones de afirmar que la sensibilidad de la prueba de esfuerzo obtenida en nuestro trabajo para el consumo de oxígeno máximo, nos permite recomendar esta prueba como método de screening. Pero indudablemente será muy útil en el estudio de pacientes con mialgias y/o intolerancia al ejercicio y sospecha de enfermedad mitocondrial, presentando una mejor sensibilidad que otros métodos diagnósticos.

Podría sugerir la necesidad de realizar nuevos estudios utilizando un protocolo diferente el hecho de que no hallamos obtenido una sensibilidad mayor con una prueba de esfuerzo máxima. Así, a priori, podría tener interés el conocer si un ejercicio de resistencia o "endurance" mejora la sensibilidad. Partiendo de la base de que en estos pacientes existe una alteración de su capacidad aeróbica, la realización de un ejercicio de endurance o aeróbico podría tener mayor interés. El test de Nashef y Lane¹⁶² (sub-anaerobic threshold exercise test) se basó en estos principios, demostrando ser anormal en los 6 pacientes con enfermedades mitocondriales, mostrando una mayor respuesta del ácido láctico venoso en comparación con un grupo control. Sin embargo, para el cálculo del nivel de carga del ejercicio estos autores eligen una carga inmediatamente por debajo de la que estimularía la aparición del umbral anaerobio, calculada según unas ecuaciones teóricas. Pensamos que

el cálculo de la carga a la cual aparece el umbral anaerobio mediante un teórico es muy inespecífico, dada la gran variabilidad de esta variable. Para conocer la carga de trabajo a la cual aparece el umbral anaerobio habría que realizar previamente un esfuerzo máximo, con lo cual la prueba de screening se complicaría con la realización de 2 pruebas de esfuerzo, siendo por tanto de poca utilidad. Petty et al¹⁹ utilizaron también un ejercicio de resistencia en bicicleta, ajustando la carga de trabajo para producir una frecuencia cardíaca de aproximadamente 150 latidos por minuto, tomando muestras de lactato venoso durante y después del ejercicio. La concentración máxima de lactato venoso en 14 controles fue de 1.8 mM, mientras que en 19 de 29 pacientes con miopatía mitocondrial fue mayor o igual a 2 mM. La sensibilidad obtenida fue de 0.66, y por tanto muy similar a la obtenida en nuestro estudio utilizando una prueba de esfuerzo máxima. En definitiva, no parece tarea fácil la estandarización de una prueba de endurance que pueda servir como screening en estos pacientes, aunque podría ser motivo de posteriores investigaciones.

Aplicabilidad práctica de la prueba de esfuerzo en el estudio de pacientes con sospecha de MM.

Se puede concluir que la prueba de esfuerzo, si bien no muestra hallazgos específicos en los pacientes con enfermedad mitocondrial, si nos permitirá alimentar la sospecha diagnóstica ante todo paciente con mialgias y/o intolerancia al ejercicio que presente un consumo de oxígeno máximo bajo y/o bajo pulso de oxígeno con aparición precoz del umbral anaerobio. En estos casos, por tanto, los hallazgos de la prueba de esfuerzo tendremos que considerarlos como un criterio diagnóstico que junto a otros criterios nos llevarán a un diagnóstico firme de enfermedad mitocondrial.

Sin embargo, cabe la posibilidad de que la prueba de esfuerzo sea normal, aún a pesar de tener una enfermedad mitocondrial. Esto añade una mayor dificultad al diagnóstico, sobre todo si tenemos en cuenta que no existe ninguna exploración que sea capaz, por sí sola, de diagnosticar todos los casos de enfermedad mitocondrial. Pensamos, de acuerdo con otros autores, que si la prueba de esfuerzo es normal, se deberá proceder a biopsia

muscular con estudio histológico y bioquímico, e idealmente del genoma mitocondrial, en todos aquellos casos que presenten clínica compatible con los cuadros hasta ahora descritos para las enfermedades mitocondriales. En concreto, la realización de una biopsia muscular debe hacerse cuando exista oftalmoplejía progresiva, debilidad muscular o intolerancia al ejercicio, encefalopatía o acidosis láctica de causas no aclaradas^{31,54,57}. Es posible que en el futuro, la realización rutinaria de estudios de genética molecular en músculo o sangre, pueda permitir un diagnóstico rápido y preciso de este grupo heterogéneo de enfermedades, lo cual hoy sólo es posible en algunos casos^{212,213}.

Por último, la prueba de esfuerzo podría perfilarse como un método objetivo de control del tratamiento, aunque hasta ahora los resultados de las distintas opciones terapéuticas han sido decepcionantes. El hecho de que un programa de entrenamiento a resistencia haya demostrado una mejoría de los síntomas, capacidad de ejercicio y calidad de vida en algunas patologías como la insuficiencia cardíaca o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, así como la demostración del aumento significativo en la actividad de las enzimas mitocondriales en sujetos normales^{62,109}, apunta la posibilidad de que la rehabilitación pueda ser efectiva en estos pacientes, aunque serán necesarios nuevos estudios para demostrar esta hipótesis.

CONCLUSIONES

1. La prueba de esfuerzo máxima con análisis de gases espirados es útil en el estudio y orientación del diagnóstico de pacientes con miopatía mitocondrial, demostrando una limitación ligera-moderada al ejercicio.

2. Los hallazgos encontrados con más frecuencia en la prueba de esfuerzo de pacientes con mialgias y/o intolerancia al ejercicio, diagnosticados de miopatía mitocondrial son: una menor potencia máxima, menor consumo de oxígeno máximo, pulso de oxígeno bajo y aparición precoz del umbral anaerobio. En algunos pacientes puede comprobarse la existencia de una respuesta hiperventilatoria e hipercirculatoria excesivas para el esfuerzo realizado.

3. Los pacientes con predominio de lípidos en la biopsia muscular presentan una mayor limitación para el ejercicio, mostrando valores de consumo de oxígeno máximo más bajos y una aparición más precoz del umbral anaerobio.

4. La determinación de lactato venoso durante el ejercicio y su representación gráfica es muy útil para el cálculo del umbral láctico. Son de menor utilidad para el diagnóstico los picos máximos de lactato y piruvato. Las determinaciones de cuerpos cetónicos, creatinfosfocinasa y ácidos grasos libres durante el ejercicio no aportan información adicional para el estudio de estos pacientes.

5. La prueba de esfuerzo puede ser utilizada en el estudio de pacientes con mialgias y sospecha de enfermedad mitocondrial, con una sensibilidad para el consumo de oxígeno de 0.65. Ante el hallazgo de un bajo consumo de oxígeno máximo, bajo pulso de oxígeno o aparición precoz del umbral anaerobio, deberemos continuar los estudios necesarios para confirmar el diagnóstico de enfermedad mitocondrial.

RESUMEN

Los test de ejercicio cardiopulmonar se han demostrado útiles en el estudio de determinadas miopatías metabólicas, pero está por definir su papel en el estudio de las miopatías mitocondriales.

Nuestra **HIPÓTESIS** de trabajo es que la prueba de esfuerzo máxima con análisis de gases presenta unos datos característicos en los pacientes con miopatía mitocondrial (MM). Estos datos podrían ser orientadores y ayudar al diagnóstico en aquellos casos en los que el fenotipo clínico y otras pruebas complementarias sugieran la sospecha de enfermedad mitocondrial en la práctica clínica.

OBJETIVOS: 1º) Conocer el patrón de respuesta característico en la prueba de esfuerzo en pacientes con MM; 2º) Correlacionar los datos del test de esfuerzo con el fenotipo; 3º) Conocer si las determinaciones sanguíneas de parámetros metabólicos durante la prueba aportan información adicional al estudio de estas miopatías; 4º) Demostrar si la prueba de esfuerzo progresiva puede ser un método de orientación diagnóstica en estos pacientes.

METODOLOGIA: Diseño del estudio: Estudio prospectivo controlado.

Grupos de Estudio: a) Grupo I (M): 26 pacientes diagnosticados de MM (15♂/11♀, edad media 34 ± 11 años); b) Grupo II (C): grupo control integrado por 14 voluntarios sanos de vida sedentaria (9♂, 5♀, edad media 29 ± 5 años). Todos los sujetos dieron su consentimiento informado al estudio.

Los procedimientos realizados para evaluar a ambos grupos han sido los siguientes:

- a) pruebas respiratorias funcionales basales (espirometría, volúmenes pulmonares estáticos, resistencia de vías aéreas, presión muscular inspiratoria máxima);
- b) prueba de esfuerzo máximo en tapiz rodante, con incrementos de la pendiente de 5 %cada 3 minutos hasta limitación por síntomas, con control de parámetros respiratorios y cardiocirculatorios. Tanto en situación basal como durante y tras el esfuerzo realizamos determinaciones venosas de lactato, piruvato, CPK, cuerpos cetónicos y ácidos grasos libres.

VARIABLES más importantes analizadas durante y en el esfuerzo máximo: análisis de gases

(VO_2 , VCO_2 , VO_2/VCO_2), potencia, umbral anaerobio, frecuencia cardíaca, pulso de oxígeno (VO_2/FC), saturación arterial de oxígeno, volumen corriente (VT), frecuencia respiratoria (FR), volumen minuto (VE) y patrón respiratorio.

Análisis estadístico: T-Student, análisis de Varianza, test de comparaciones múltiples de Newman-Keuls, coeficiente de correlación de Pearson (r) y test exacto de Fisher. Consideramos significación estadística cuando la p era < 0.05 .

RESULTADOS: El 73 % de las MM presentaban mialgias o intolerancia al ejercicio. Las determinaciones sanguíneas metabólicas fueron similares en ambos grupos. La resistencia al esfuerzo fue mayor en el grupo control, manifestada por una mayor duración (minutos) del ejercicio ($C = 18 \pm 3$, $M = 14 \pm 3$, $p = 0.004$) La prueba de esfuerzo en las MM se caracterizó por: menor potencia máxima tolerada (Watt.) ($M = 143 \pm 47$, $C = 187 \pm 40$, $p = 0.006$); menor VO_2 max, en Litros/min ($M = 1.96 \pm 0.65$, $C = 2.78 \pm 0.71$, $p < 0.001$), ml/Kg/min ($M = 27 \pm 8$, $C = 40 \pm 7$, $p < 0.001$) y en % de su teórico de normalidad ($M = 76 \pm 21$, $C = 97 \pm 10$, $p < 0.001$); pulso de oxígeno máximo más bajo ($M = 11 \pm 3$, $C = 14 \pm 3$, $p = 0.006$); y aparición precoz del umbral anaerobio ($M = 49 \pm 14$ %, $C = 62 \pm 12$ %, $p = 0.01$). En algunos pacientes existe una respuesta hiperventilatoria, demostrada por una mayor ventilación minuto para un valor determinado del consumo de oxígeno que en el grupo control, así como una respuesta hipercirculatoria, con una frecuencia cardíaca mayor que en el grupo control para el mismo consumo de oxígeno.

Los pacientes con predominio de lípidos en la biopsia muscular (L) presentan menor potencia máxima ($C = 187 \pm 40$, $L = 135 \pm 50$, $NL = 153 \pm 44$, $p = 0.01$), menor consumo de oxígeno máximo en % de su teórico ($C = 97 \pm 10$, $L = 70 \pm 14$, $NL = 84 \pm 26$, $p = 0.001$) y umbral anaerobio más precoz ($C = 62 \pm 12$, $L = 44 \pm 8$, $NL = 53 \pm 19$, $p = 0.006$).

Las variables metabólicas sanguíneas muestran patrones de recuperación tras el ejercicio similares en ambos grupos.

Tomando como límite inferior de normalidad para el VO_2 max un valor de 83 % la

sensibilidad obtenida por el test fue de 0.65.

CONCLUSIONES: 1. La prueba de esfuerzo máxima con análisis de gases espirados es útil en el estudio y orientación del diagnóstico de pacientes con miopatía mitocondrial.

2. Los hallazgos encontrados con más frecuencia en la prueba de esfuerzo son: menor potencia máxima, menor consumo de oxígeno máximo, pulso de oxígeno máximo bajo y aparición precoz del umbral anaerobio. En algunos pacientes puede comprobarse la existencia de una respuesta hiperventilatoria e hipercirculatoria excesivas para el esfuerzo realizado.

3. Los pacientes con predominio de lípidos en la biopsia muscular presentan una mayor limitación para el ejercicio.

4. La determinación de lactato venoso durante el ejercicio y su representación gráfica es muy útil para el cálculo del umbral láctico. Son de menor utilidad para el diagnóstico los picos máximos de lactato y piruvato así como las determinaciones de otros parámetros metabólicos.

5. La sensibilidad de la prueba de esfuerzo para el consumo de oxígeno es 0.65. Ante un paciente con mialgias y/o intolerancia al ejercicio que presente los hallazgos descritos deberemos proseguir con los estudios pertinentes para llegar al diagnóstico de miopatía mitocondrial.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pardo Fernández J, Prieto González JM. Enfermedades mitocondriales en Neurología. *Medicine* 1994; 6(51): 2295-2305.
2. Liras L. Bioquímica y diagnóstico de la patología mitocondrial. *Rev Diagn Biol* 1992;41:5-10.
3. Luft R, Ikkos D, Palmieri G, Ernster L, Afzelius B. A case of severe hypermetabolism of nonthyroid origin with a defect in the maintenance of mitochondrial respiratory control. A correlated clinical, biochemical and morphological study. *J Clin Invest* 1962; 41:1.776-1.804.
4. Price HM. Mitochondrial myopathies in man? En: Milhorat AT, ed. *Exploratory concepts in muscular dystrophy and related disorders*. Amsterdam: Excerpta Medica Foundation, Congress Series 1967; 147:341-350.
5. Olson W, Engel WK, Walsh GO, Einaugler R. Oculocraniosomatic neuromuscular disease with ragged-red fibers. *Arch Neurol* 1972; 26:193-211.
6. Morgan-Hughes JA, Mair W GP. Atypical muscle mitochondria in oculoskeletal myopathy. *Brain* 1973; 96: 215-224.
7. Morgan-Hughes JA, Darveniza P, Kahn SN, Landon DN, Sherratt RM, Land JM, Clark JB. A mitochondrial myopathy characterized by a deficiency in reducible cytochrome b. *Brain* 1977; 100: 617-640.
8. Shapira Y, Harel S, Russell A. Mitochondrial encephalomyopathies: a group of neuromuscular disorders with defects in oxidative metabolism. *Israel Journal of Medical Sciences* 1977; 13: 161-164.
9. Egger J, Lake BD, Wilson J. Mitochondrial cytopathy. A multisystem disorder with ragged-red fibers on muscle biopsy. *Arch Dis Child* 1981;56:741-752.
10. Geneser F. *Histología*. 2ª Ed. Buenos Aires: Panamericana, 1993.
11. Burkitt HG, Young B, Heath JW, editores. *Histología Funcional*. 3ª Ed. Churchill Livingstone: Alhambra Longman, 1993.
12. Fawcet DW. *Tratado de Histología*. 11ª Ed. Madrid: Interamericana, 1992.
13. Hamm AW, Cormack DH. *Tratado de Histología*. 8ª Ed. Madrid: Interamericana, 1985.
14. Lehninger AL, Nelson DL, Cox MM. *Principios de Bioquímica*. 2ª Ed. Barcelona: Omega, 1993.

15. Mitchell P. Coupling of phosphorylation to electron and hydrogen transfer by a chemiosmotic type of mechanism. *Nature* 1961;191:144-148.
16. Sherratt HSA. Mitochondria: structure and function. *Rev Neurol (Paris)* 1991;147:417-430.
17. Nubiola A, Martínez JA, Rodríguez E, Torres M. Dificultad en la clasificación de las encefalomiopatías mitocondriales. *Med Clin* 1990;95:37.
18. Berengerg RA, Pellock JM, DiMauro S, Schotland DL, Bonilla E, Eastwood A, et al. Lumping o splitting? "Ophthalmoplegia-plus" or Kearns-Sayre syndrome? *Ann Neurol* 1977;1:37-54.
19. Petty RKH, Harding AE, Morgan-Hughes JA. The clinical features of mitochondrial myopathy. *Brain* 1986;109:915-938.
20. Barohn RJ, Clanton T, Sahenk Z, Mendell JR. Recurrent respiratory insufficiency and depressed ventilatory drive complicating mitochondrial myopathies. *Neurol* 1990;40:103-106.
21. Cros D, Palliyath S, DiMauro S, Ramírez C, Shamsnia M, Wizer B. Respiratory failure revealing mitochondrial myopathy in adults. *Chest* 1992;101:824-828.
22. DePaso WJ, Winterbauer RH, Lusk JA, Dreis DF, Springmeyer SC. Chronic dyspnea unexplained by history, physical examination, chest roentgenogram, and spirometry-analysis of a seven year experience. *Chest* 1991;100:1293-1299.
23. Haller RG, Lewis SF, Estabrook RW, DiMauro S, Servidei S, Foster DW. Exercise intolerance, lactic acidosis, and abnormal cardiopulmonary regulation in exercise associated with adult skeletal muscle cytochrome C oxidase deficiency. *J Clin Invest* 1989;84:155-161.
24. Haller RG, Henriksson KG, Jorfeldt L, Hultman E, Wibom R, Sahlin K et al. Deficiency of skeletal muscle succinate dehydrogenase and aconitase. Pathophysiology of exercise. *J Clin Investig* 1991;88:1197-1206.
25. Trockel U, Scholte HR, Toyka KV, Busch HFM, Luyt-Houwen I, Berden JA. Myopathy with abnormal mitochondria, transient low electron transport capacity in the respiratory chain, and absence of energy transduction at site 1 and 2 in vitro. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986;49:645-650.
26. Hooper RG, Thomas AR, Kearl RA. Mitochondrial enzyme deficiency causing exercise limitation in normal-appearing adults. *Chest* 1995;107:317-322.

27. Buchwald A, Till H, Unterberg C, Oberschmidt R, Figulla HR, Wiegand V. Alterations of the mitochondrial respiratory chain in human dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 1990;11:509-516.
28. Kearns TP, Sayre GP. Retinitis pigmentosa, external ophthalmoplegia, and complete heart block: unusual syndrome with histologic study in one of two cases. *Arch Ophthalmol* 1958;60:280-289.
29. Pavlakis SG, Phillips PC, DiMauro S, De Vivo DC, Rowland LP. Mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and strokelike episodes: a distinctive clinical syndrome. *Ann Neurol* 1984;16:481-488.
30. Fukuhara N, Tokiguchi S, Shirakawa K, Tsubaki T. Myoclonus epilepsy associated with ragged red fibers: disease entity or a syndrome? Light and electron microscopic studies of two cases and review of literature. *J Neurol Sci* 1980;47:117-133.
31. DiMauro S, Bonilla E, Shanske S, Minetti C, Moraes CT. Mitochondrial encephalomyopathies. *Neurol Clin* 1990;8:483-506.
32. Karpati G, Arnold D, Matthews P, Carpenter S, Andermann F, Shoubbridge E. Correlative multidisciplinary approach to the study of mitochondrial encephalomyopathies. *Rev Neurol (Paris)* 1991;147, 6-7:455-461.
33. Edwards RHT. Muscle fatigue and pain. *Acta Med Scand*, 1987; S711:179-188.
34. Mills KR, Edwards RHT. Investigative strategies for muscle pain. *J Neurol Sci* 1983;58:73-88.
35. Layzer RB. Muscle pain, cramps, and fatigue. En: Engel AG, Franzini-Armstrong C (Eds.). *Myology*, 2^a Ed. New York: McGraw-Hill, 1994:1754-1768.
36. Morgan-Hughes JA, Schapira AHV, Cooper JM, Clark JB. Molecular defects of NADH-ubiquinone oxidoreductase (complex I) in mitochondrial diseases. *J Bioenerg Biomembr* 1986;20:365-382.
37. DiMauro S, Lombes A, Nakase H, Mita S, Fabrizi GM, Tritschler H et al. Cytochrome c oxidase deficiency. *Pediatr Res* 1990;28:536-541.
38. Tulinius MH, Holme E, Kristiansson B, Larsson NG, Oldfors A. Mitochondrial encephalomyopathies in childhood. I. Biochemical and morphological investigations. *J Pediatr* 1991;119:242-250.
39. Peterson PL, Martens ME, Lee CP. Mitochondrial encephalomyopathies. *Neurol Clin* 1988;6:529-544.

40. Barkovich AJ, Good WV, Koch TK, Berg BO. Mitochondrial disorders: analysis of their clinical and imaging characteristics. *Am J Neuroradiol* 1993;14:1119-1137.
41. Arnold DL, Taylor DJ, Radda GK. Investigation of human mitochondrial myopathies by phosphorus magnetic resonance spectroscopy. *Ann Neurol* 1985;18:189-196.
42. Mattews PM, Allaire C, Shoubridge EA, Karpati G, Carpenter S, Arnold DL. In vivo muscle magnetic resonance spectroscopy in the clinical investigation of mitochondrial disease. *Neurology* 1991;41:114-120.
43. McArdle B. Myopathy due to a defect in muscle glycogen breakdown. *Clin Sci* 1951;10:13-33.
44. Munsat TL. A standardized forearm ischemic exercise test. *Neurology* 1970;20:1171-1178.
45. 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;9:216-221.
46. Sutton JR, Toews CJ, Ward GR, Fox IH. Purine metabolism during strenuous muscular exercise in man. *Metabolism* 1980;29:254-260.
47. Haller RG, Bertocci LA. Exercise evaluation of metabolic myopathies. En: Engel AG, Franzini-Armstrong C, (Eds.). *Myology*, 2^a Ed. New York: McGraw-Hill, 1994:807-821.
48. Mineo I, Kono N, Hara N, Shimizu T, Yamada Y, Kawachi M et al. Myogenic hyperuricemia: a common pathophysiologic feature of glycogenosis types III, V and VII. *N Engl J Med* 1987;317:75-80.
49. Sinkeler SPT, Joosten EMG, Wevers RA, Binkhorst RA, Oerlemans FT, Van Bennekom CA et al. Ischaemic exercise test in myoadenylate deaminase deficiency and McArdle's disease: measurement of plasma adenosine, inosine and hypoxanthine. *Clin Sci* 1986;70:399-401.
50. Edwards RHT, Wiles CM, Gohil K, Krywawych S, Jones DA. Energy metabolism in human myopathy. En: Schotland DL, ed. *Disorders of the Motor Unit*. New York: John Wiley, 1982; 715-735.
51. Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Whipp BJ. *Principles of exercise testing and interpretation*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1987.
52. Lewis SF, Haller RG: Skeletal muscle disorders and associated factors that limit exercise performance. En: Pandolf KB (ed): *Exercise and Sports Sciences Reviews*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1989:67-113.

53. Holt IJ, Harding AE, Morgan-Hughes JA. Deletions of muscle mitochondrial DNA in patients with mitochondrial myopathies. *Nature* 1988;331:717-719.
54. DiMauro S, Moraes CT. Mitochondrial encephalomyopathies. *Arch Neurol* 1993;50:1197-1208.
55. Hammans SR, Sweeney MG, Brockington M, Morgan-Hughes JA, Harding AE. Mitochondrial encephalomyopathies: molecular genetic diagnosis from blood samples. *Lancet* 1991;337:1311-1312.
56. DiDonato S. Disorders of lipid metabolism affecting skeletal muscle: carnitine deficiency syndromes, defects in the catabolic pathway and Chanarin disease. En: Engel AG, Franzini-Armstrong C (Eds.): *Myology*, 2^a Ed. New York: McGraw-Hill, 1994; 1587-1609.
57. Rowland LP, Blake DM, Hirano M, DiMauro S, Schon EA, Hays AP, DeVivo DC. Clinical syndromes associated with ragged-red fibers. *Rev Neurol* 1991;147:467-473.
58. Behan WMH. Muscles, mitochondria and myalgia. *J Pathol* 1992;166:213-214.
59. Morgan-Hughes JA. Mitochondrial diseases. En: Engel AG, Franzini-Armstrong C, (Eds.): *Myology*, 2^a Ed. New York: McGraw-Hill, 1994:1578-1609.
60. Saltin B, Gollnick PD. Skeletal muscle adaptability: significance for metabolism and performance. En: Peachey LD (ed). *Handbook of Physiology*, sect 10, Skeletal Muscle. Washington, DC, American Physiology Society; 1983, p 555.
61. Guyton AC. *Fisiología y fisiopatología*. 5^a Ed. México: Interamericana, 1994; 572-684.
62. Henriksson J. Effects of physical training on the metabolism of skeletal muscle. *Diabetes Care* 1992; 15 Supl 4:1701-1711.
63. Casaburi R. Physiologic responses to training. *Clin Chest Med* 1994;15:215-227.
64. Whipp BJ. The bioenergetic and gas exchange basis of exercise testing. *Clin Chest Med* 1994; 15:173-192.
65. Layzer RB. How muscles use fuel. *N Engl J Med* 1991;324:411-412.
66. Arenas J, Ricoy JR, Encinas ER, Pola P, D'Iddio S, Zeviani et al. Carnitine in muscle, serum, and urine of non-professional athletes: Effects of physical exercise, training and L-carnitine administration. *Muscle & Nerve* 1991;14:598-604.

67. Newsholme EA. Application of knowledge of metabolic integration to the problem of metabolic limitations in middle distance and marathon running. *Acta Physiol Scand* 1986;556:93-97.
68. Ivy JL, Costill DL, Maxwell BD. Skeletal muscle determinants of maximum aerobic power in man. *Eur J Appl Physiol* 1980;44:1-8.
69. Katz A, Sahlin K. Effect of decreased oxygen availability on NADH and lactate contents in human skeletal muscle during exercise. *Acta Physiol Scand* 1987;131:119-127.
70. Wasserman K, Beaver WL, Whipp BJ. Gas exchange theory and the lactic acidosis (anaerobic) threshold. *Circulation* 1990;81:II-14-II-30.
71. Faulkner JA, Heigenhauser GF, Shork A. The cardiac output-oxygen uptake relationship of men during graded bicycle ergometry. *Med Science Sport* 1977;9:143-147.
72. Lewis SF, Taylor WF, Graham TM, Pettinger JE, Schutte JE, Blomqvist CG. Cardiovascular responses to exercise as functions of absolute and relative workload. *J Appl Physiol* 1983;54:1314-1323.
73. Higginbotham MB, Morris KC, Williams RS, McHale PA, Coleman RE, Cobb FR. Regulation of stroke volume during submaximal and maximal upright exercise in normal man. *Cir Res* 1986;58:281-291.
74. Gorman MW, Sparks HV. The unanswered question. *News Physiol Sci* 1991;6:191-196.
75. Duling BR. Control of striated muscle blood flow. En: Crystal RG, West JB (Eds.). *The Lung: Scientific Foundations*. New York: Raven Press, 1991;1497-1505.
76. Ward SA, Wasserman K, Davis JA, Whipp BJ. Breathing-valve encumbrance and arterial blood gas and acid-base status during exercise. *Eur J Appl Physiol* 1989;31:382-388.
77. Whipp BJ, Davis JA, Wasserman K. Ventilatory control of the "isocapnic buffering" region in rapidly incremental exercise. *Respir Physiol* 1989;76:357-367.
78. Sejersted OM, Hargens AR, Kardel AR, Blom P, Jensen O, Hermansen L. Intramuscular fluid pressure during contraction of human skeletal muscle. *J Appl Physiol* 1984;56:287-295.
79. Katz A, Sahlin K, Henriksson J. Muscle ATP turnover rate during isometric contraction in humans. *J Appl Physiol* 1986;60:1839-1842.

80. Sahlin K, Katz A, Henriksson J. Redox state and lactate accumulation in human skeletal muscle during dynamic exercise. *Biochem J* 1987;245:551-556.
81. Andersen P, Saltin B. Maximal perfusion of skeletal muscle in man. *J Physiol* 1985;366:233-249.
82. Prampero PE. An analysis of the factors limiting maximal oxygen consumption in healthy subjects. *Chest* 1992;101:188S-191S.
83. Ahlborg G, Felig P, Hagenfeldt L, Hendler R, Wahren R. Substrate turnover during prolonged exercise in man. Splanchnic and leg metabolism of glucose, free fatty acids and aminoacids. *J Clin Invest* 1974;53:1080-1090.
84. Young DR, Pelligra R, Adachi RR. Serum glucose and free fatty acids in man during prolonged exercise. *J Appl Physiol* 1966;21:1047-1052.
85. Ahlborg B, Berstrom J, Ekelund L-G, Hultman E. Relationship between muscle glycogen concentration and exercise endurance time. *Acta Physiol Scand* 1967;70:129-142.
86. Wasserman K, McIlroy MB. Detecting the threshold of anaerobic metabolism. *Am J Cardiol* 1964;14:844-852.
87. Brooks GA. Anaerobic threshold: Review of the concept and directions for future research. *Med Sci Sports Exerc* 1985;17:22-31.
88. Davis JA. Anaerobic threshold: Review of the concept and directions for future research. *Med Sci Sports Exerc* 1985;17:6-18.
89. Wasserman K, Koike A. Is the anaerobic threshold truly anaerobic?. *Chest* 1992;101:211S-218S.
90. Zeballos RJ, Weisman IM. Behind the scenes of cardiopulmonary exercise testing. *Clin Chest Med* 1994;15:193-213.
91. Robergs RA, Chwalbinska-Moneta J, Mitchell JB, Pascoe DD, Houmard J, Costill DL. Blood lactate threshold differences between arterialized and venous blood. *Int J Sports Med* 1990;11:446-451.
92. Dickestein K, Barvik S, Aarsland T, Snapinn S, Karlsson J. A comparison of methodologies in detection of the anaerobic threshold. *Circulation* 1990;81:II-38-II-46.
93. Beaver WL, Wasserman K, Whipp BJ. Improved detection of lactate threshold during exercise using a log-log transformation. *J Appl Physiol* 1985;59:1936-1940.

94. Wasserman K. The anaerobic threshold measurement to evaluate exercise performance. *Am Rev Res Dis* 1984;129:S35-S40.
95. Wasserman K, Whipp BJ. Exercise physiology in health and disease. *Am Rev Res Dis* 1975;112:219-249.
96. Whipp BJ. Ventilatory control during exercise in humans. *Ann Rev Physiol* 1983;45:393-413.
97. Paterson DJ, Friedland JS, Bascom DA, Clement ID, Cunningham DA, Painter R et al. Changes in arterial K⁺ and ventilation during exercise in normal subjects and subjects with McArdle's syndrome. *J Physiol* 1990;429:339-348.
98. Yamamoto Y, Hughson RL, Nakamura Y. Autonomic nervous system responses to exercise in relation to ventilatory threshold. *Chest* 1992;101:206S-210S.
99. Beaver WL, Wasserman K, Whipp BJ. A new method for detecting the anaerobic threshold by gas exchange. *J Appl Physiol* 1986;60:2020-2027.
100. Sue DY, Wasserman K, Moricca RB, Casaburi R. Metabolic acidosis during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Use of V-slope method for anaerobic threshold determination. *Chest* 1988;94:931-938.
101. Gladden BL, Yates JW, Stremel RW, Stamford BA. Gas exchange and lactate anaerobic threshold: inter- and intraevaluator agreement. *J Appl Physiol* 1985;58:2082-2089.
102. Yeh MP, Gardner RM, Adams TD, Yanowitz FG, Crapo RO. Anaerobic threshold: problems of determination and validation. *J Appl Physiol* 1983;55:1178-1186.
103. Shimuizu M, Myers J, Buchanan N, Walsh D, Kraemer M, McAuley P, et al. The ventilatory threshold: method, protocol, and evaluator agreement. *Am Heart J* 1991;122:509-515.
104. Belman MJ, Epstein LJ, Doornbos D, Elashoff JD, Koerner SK, Mohsenifar Z. Noninvasive determinations of the anaerobic threshold. Reliability and validity in patients with COPD. *Chest* 1992;102:1028-1034.
105. Fernández J, Montemayor T, Bautista J, Márquez R, Jiménez L, Ortega F, Castillo J. Comparación del umbral láctico con métodos no invasivos de medición del umbral anaerobio en pacientes con miopatías metabólicas. Exactitud y validez. *Arch Bronconeumol* 1996;32:176-182.
106. Yoshida T, Chida M, Ichioka M, Makiguchi K, Suda Y. Effect of hypoxia on lactate variables during exercise. *J Human Ergol* 1987;16:157-161.

107. Brooks GA. Lactate production under fully aerobic conditions: The lactate shuttle during rest and exercise. *Fed Proc* 1986;45:2924-2929.
108. Hoppeler H, Howald H, Conley K, Lindstedt SL, Claassen H, Vock P, Weibel ER. Endurance training in humans: aerobic capacity and structure of skeletal muscle. *J Appl Physiol* 1985;59:320-327.
109. Wibom R, Hultman E, Johansson M, Matherei K, Constantin-Teodosiu D, Schantz PG. Adaptation of mitochondrial ATP production in human skeletal muscle to endurance training and detraining. *J Appl Physiol* 1992;73:2004-2010.
110. Connett RJ, Gayeski TEJ, Honing CR. Lactate efflux is unrelated to intracellular PO₂ in a working red muscle in situ. *J Appl Physiol* 1986;61 (2):402-408.
111. Jones NL. *Clinical exercise testing*. 3^a Ed. Philadelphia: Saunders, 1988.
112. Vignos PJ, Watkins MP. The effect of exercise in muscular dystrophy. *JAMA* 1966; 197: 843-848.
113. Wicks JR, Lymburner K, Dinsdale SM, Jones NL. The use of multistage exercise testing with wheelchair ergometry and arm cranking in subjects with spinal cord lesions. *Paraplegia* 1977; 15: 252-261.
114. Florence JM, Hagberg JM. Effect of training on the exercise responses of neuromuscular disease patients. *Med Sci Sports Exerc* 1984;16:460-465.
115. Sue DY. Exercise testing in the evaluation of impairment and disability. *Clin Chest Med* 1994;15:369-387.
116. Ortega F, Montemayor T, Sánchez A, Cabello F, Castillo J. Role of cardiopulmonary exercise testing and the criteria used to determine disability in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:747-751.
117. Haller RG, Lewis SF. Pathophysiology of exercise performance in muscle disease. *Med Sci Sports Exerc* 1984;16:456-459.
118. Harrison: *Principios de Medicina Interna*. 11^a Ed. México: McGraw-Hill. Pag 2474-2478, 1989.
119. Minotti JR, Christoph I, Oka R, Weiner MW, Wells L, Massie BM. Impaired skeletal muscle function in patients with congestive heart failure: relationship to systemic exercise performance. *J Clin Invest* 1991;88:2077-2082.

120. Sokolov R, Irwin B, Dressendorfer RH, Bernauer EM. Exercise performance in 6- to 11-year boys with Duchenne muscular dystrophy. *Arch Phys Med Rehab* 1977;58: 195-201.
121. Carroll JE, Hagberg JM, Brooke MH, Shumate JB. Bicycle ergometry and gas exchange measurements in neuromuscular diseases. *Arch Neurol* 1979; 36:457-461.
122. Haller RG, Lewis SF, Cook JD, Blomquist CG. Hyperkinetic circulation during exercise in neuromuscular disease. *Neurol* 1983;33:1283-1287.
123. Olson E, Vignos PJ, Woodlock J, Perry T. Oxidative phosphorylation of skeletal muscle in human muscular dystrophy. *J Lab Clin Med* 1968;71:220-231.
124. Sanjak M, Paulson D, Sufir R, Reddan W, Beaulieu D, Erickson L et al. Physiologic and metabolic responses to progressive and prolonged exercise in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 1987;37:1217-1220.
125. Sanjak M, Reddan W, Brooks BR. Role of muscular exercise in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurol Clin* 1987;5:251-268.
126. Kaplan LM, Hollander D. Respiratory dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Chest Med* 1994;15:675-681.
127. Hebert CA, Byrnes TJ, Baethge BA, Wolf RE, Kinasewitz GT. Exercise limitation in patients with polymyositis. *Chest* 1990;98:352-357.
128. Bautista Lorite J. Las miopatías. *Medicine (Madrid)* 1990; 5(63):2531-2545.
129. Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD, ed. *Neurology in Clinical Practice*. Vol 2. Butterworth-Heinemann, 1991: 1864-1871.
130. DiMauro S, Trevisan C, Hays A. Disorders of lipid metabolism in muscle. *Muscle & Nerve* 1980;3:369-388.
131. Lange-Anderson K, Lund-Johansen P, Clausen G. Metabolic and circulatory responses to muscular exercise in a patient with glycogen storage disease (McArdle's disease). *Scand J Clin Lab Invest* 1969;24:105-113.
132. Haller RG, Cook JD, Lewis SF, Blomquist CG. Disordered oxidative metabolism in McArdle's disease. *Trans Am Neurol Assoc* 1981; 106:142-145.
133. Hagberg JM, Coyle Ef, Carroll JE, Miller JM, Martin WH, Brooke MH. Exercise hyperventilation in patients with McArdle's disease. *J Appl Physiol* 1982; 52:991-994.

134. Lewis SF, Haller RG. The pathophysiology of McArdle's disease: clues to regulation in exercise and fatigue. *J Appl Physiol* 1986;61:391-401.
135. Pernow B, Havel RJ, Jennings DB. The second wind phenomenon in McArdle's syndrome. *Acta Med Scand* 1967;suppl 472:294-307.
136. Lewis SF, Haller RG, Cook JD, Nunnall RL. Muscle fatigue in McArdle's disease studied by ³¹P-NMR: effect of glucose infusion. *J Appl Physiol* 1985;59:1991-1994.
137. Haller GR, Lewis SF. Anormal ventilation during exercise in McArdle's syndrome: Modulating by substrate availability. *Neurol* 1986;36:716-719.
138. Haller RG, Lewis SF. Glucose-induced exertional fatigue in muscle phosphofructokinase deficiency. *N Engl J Med* 1991;324:364-369.
139. Sahlin K, Areskog NH, Haller RG, Henriksson KG, Jorfeldt L, Lewis SF. Impaired oxidative metabolism increases adenine nucleotide breakdown in McArdle's disease. *J Appl Physiol* 1990;69(4):1231-1235.
140. DiMauro S, Melis-DiMauro PM. Muscle carnitine palmitoyltransferase deficiency and myoglobinuria. *Science* 1973;182:929-930.
141. Zierz S. Carnitine palmitoyltransferase deficiency. En: Engel AG, Franzini-Armstrong C (Eds.). *Myology*, 2^aEd. New York: McGraw-Hill, 1994:1577-1586.
142. Felig P, Wahren J. Fuel homeostasis in exercise. *N Engl J Med* 1975;293:1078-1084.
143. Brooke MH, Carroll JE, Davis JE, Hagberg JM. The prolonged exercise test. *Neurology* 1979; 29:636-643.
144. Carroll JE, DeVivo DC, Brooke MH, Planer GJ, Hagberg JM. Fasting as a provocative test in neuromuscular diseases. *Metabolism* 1979;28:683-687.
145. Carroll JE, Brooke MH, DeVivo DC, Kaiser KK, Hagberg JM. Biochemical and physiologic consequences of carnitine palmitoyltransferase deficiency. *Muscle and Nerve* 1978;1:103-110.
146. Layzer RB, Havel RJ, McIlroy MB. Partial deficiency of carnitine palmitoyltransferase. *Neurology* 1980;30:627-633.
147. Elliot DL, Buist NRM, Goldberg L, Kennaway NG, Phil D, Powell BR, Kuehl KS. Metabolic myopathies: Evaluation by graded exercise testing. *Medicine* 1989; vol 68, N°3:163-172.

148. Carroll JE, Shumate JB, Brooke MG, Hagberg JM. Riboflavin-responsive lipid myopathy and carnitine deficiency. *Neurology* 1981;31:1557-1559.
149. Haller RG, Cook JD, Lewis S, Blomqvist CG. A "lipid myopathy" associated with a hyperkinetic circulatory response to exercise. *Trans Am Neurol Assoc* 1979;104:117-119.
150. Peluchetti D, Antozzi C, Roi GS, Rimoldi M, Cornelio F. Valutazione della forza e dell'energetica muscolare nelle miopatie mitocondriali. *Acta Neurol* 1989;11:335-345.
151. Zinn AB, Kerr DS, Hoppel CL. Fumarase deficiency: a new cause of mitochondrial encephalomyopathy. *N Engl J Med* 1986;315:469-475.
152. Larsson LE, Linderholm H, Müller R, Ringquist T, Sörnas R. Hereditary metabolic myopathy with paroxysmal myoglobinuria due to abnormal glycolysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1964;27:361-380.
153. Linderholm H, Muller R, Ringquist T, Sornas R. Hereditary abnormal muscle metabolism with hyperkinetic circulation during exercise. *Acta Med Scand* 1969;185:153-166.
154. Linderholm H, Essen-Gustavsson B, Thornell LE. Low succinate dehydrogenase (SDH) activity in a patient with a hereditary myopathy with paroxysmal myoglobinuria. *J Intern Med* 1990; Jul. 228(1):43-52.
155. Bet L, Bresolin N, Moggio M, Prella A, Schapira AH, Binzoni T et al. A case of mitochondrial myopathy, lactic acidosis and complex I deficiency. *J Neurol* 1990;237:399-404.
156. Morgan-Hughes JA, Darveniza P, Landon DN, Land JM, Clark JB. A mitochondrial myopathy with a deficiency of respiratory chain NADH-CoQ reductase activity. *J Neurol Sci* 1979;43:27-46.
157. Haller RG, Lewis SF, Estabrook RW, Nunnally R, Foster DW. A skeletal muscle disorder of electron transport associated with deficiency of cytochromes aa3 and b and abnormal cardiovascular regulation in exercise. *Clin Physiol* 1985;5 (Suppl 7):34.
158. Bogaard JM, Scholte HR, Busch HFM, Stam H, Versprille A. Anaerobic threshold as detected from ventilatory and metabolic responses in patients with mitochondrial respiratory chain defect. *Adv Cardiol* 1986; 35:135-145.
159. Bogaard JM, Busch HFM, Scholte HR, Stam H, Versprille A. Exercise responses in patients with an enzyme deficiency in the mitochondrial respiratory chain. *Eur Respir J* 1988; 1:445-452.

160. Wasserman K. Coupling of external to internal respiration. *Am Rev Resp Dis* 1984; 129:S21-S24.
161. Bussi eres LM, Pflugfelder PW, Guiraudon C, Brown WF, Munoz DG, Taylor AW et al. Exercise responses after cardiac transplantation in mitochondrial myopathy. *Am J Cardiol* 1993; 71:1003-1006.
162. Nashef L, Lane RJM. Screening for mitochondrial cytopathies: the sub-anaerobic threshold exercise test (SATET). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989;52:1090-1094.
163. Reinhard U, Muller Ph, Schmulling RM. Determination of anaerobic threshold by the ventilation equivalent in normal individuals. *Respiration* 1979;38:36-42.
164. Dandurand RJ, Matthews PM, Arnold DL, Eidelman DH. Mitochondrial disease. Pulmonary function, exercise performance and blood lactate levels. *Chest* 1995;108:182-189.
165. Arts WFM, Scholte HR, Bogaard JM, Kerrebijn KF, Luyt-Houwen IEM. NADH-CoQ reductase deficient myopathy: successful treatment with riboflavin. *Lancet* 1983;2:581-582.
166. Nishikawa Y, Takahashi M, Yorifuji S, Nakamura Y, Ueno S, Tarui S. Long-term coenzyme Q₁₀ therapy for a mitochondrial encephalomyopathy with cytochrome c oxidase deficiency: a ³¹P NMR study. *Neurology* 1989;39:399-403.
167. Schneider H, Lemasters JJ, Hackenbrock CR. Lateral diffusion of ubiquinone during electron transfer in phospholipid and ubiquinone-enriched mitochondrial membranes. *J Biol Chem* 1982;257:10789-10793.
168. Bresolin N, Doriguzzi C, Ponzetto C, Angelini C, Moroni I, Castelli E et al. Ubidecarone in the treatment of mitochondrial myopathies: a multi-center double-blind trial. *J Neurol Sci* 1990; 100:70-78.
169. Scarlato G, Bresolin N, Moroni I, Doriguzzi C, Castelli E, Comi G et al. Multicenter trial with ubidecarone treatment of 44 patients with mitochondrial myopathies. *Rev Neurol* 1991; 147:542-548.
170. Bendahan D, Desnuelle C, Vanuxem D, Confort-Gouny S, Figarella-Branger D, Pellissier JF et al. ³¹P NMR spectroscopy and ergometer exercise test as evidence for muscle oxidative performance improvement with coenzyme Q in mitochondrial myopathies. *Neurology* 1992; 42:1203-1208.
171. Johnston W, Karpati G, Carpenter S, Arnold D, Shoubridge EA. Late-onset mitochondrial myopathy. *Ann Neurol* 1995;37:16-23.

172. American Thoracic Society. Standardization of spirometry-1987 update. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:1285-89.
173. Recomendaciones de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Normativa de la espirometría forzada. Barcelona: Doyma, 1985.
174. Roca J, Sanchis J, Agustí-Vidal A. Spirometric reference values from a mediterranean population. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1986;22:217-224.
175. Dubois AB, Botelho SY, Bedell GN, Marshall R, Comroe JH Jr. A rapid plethysmographic method for measuring thoracic gas volume: a comparison with a nitrogen washout in normal subjects. *J Clin Invest* 1956;35:322-326.
176. Goldman HI, Becklake MR. Respiratory function test: Normal values at median altitudes and the prediction of normal results. *Am Rev Tuberc* 1959;79:457-467.
177. Black LF, Hyatt RE. Maximal respiratory pressures: normal values and relationship to age and sex. *Am Rev Respir Dis* 1969;99:696-702.
178. Balke B, Ware R. An experimental study of physical fitness of Air Force personnel. *U.S. Armed Forces Med J* 1959;10:675-688.
179. Borg GA. Psychophysical basis of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc* 1982;14:377-381.
180. Hansen JE, Sue DY, Wasserman K. Predicted values for clinical exercise testing. *Am Rev Respir Dis* 1984;129:549-555.
181. Bruce RA, Kusumi F, Hosmer D. Maximal oxygen intake and nomographic assessment of functional aerobic impairment in cardiovascular disease. *Am Heart J* 1973;85:546-562.
182. Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Whipp BJ, Casaburi R. Principles of exercise testing and interpretation. 2^a Ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1994.
183. Chariot P, Ratiney R, Ammi-Said M, Hérigault R, Adnot S, Gherardi R. Optimal handling of blood samples for routine measurement of lactate and pyruvate. *Arch Pathol Lab Med* 1994;118:695-697.
184. Gandevia B, Hugh-Jones P. Terminology for measurements of ventilatory capacity. *Thorax* 1957;1:290-293.
185. Blackie SP, Fairbairn MS, McElvaney NG, Wilcox PG, Morrison NJ, Pardy RL. Normal values and ranges for ventilation and breathing pattern at maximal exercise. *Chest* 1991;100:136-142.

186. Ricci B. *Physiological basis of human performance*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1967.
187. Hansen JE, Sue DY, Oren A, Wasserman K. Relation of oxygen uptake to work rate in normal men and men with circulatory disorders. *Am J Cardiol* 1987;59:669-674.
188. Hansen JE, Casaburi R, Cooper DM, Wasserman K. Oxygen uptake as related to work rate increment during cycle ergometer exercise. *Eur J Appl Physiol* 1988;57:140-145.
189. Shaffar M, Stroupe S. A general method for routine clinical chemistry on the Abbott TDx Analyzer. *Clin Chem* 1983;129:1251. Abstract.
190. Vassault A, Bonnefont JP, Specola N, Saudubray JM. Lactate, pyruvate, and ketone bodies. En: Homme FA, ed. *Techniques in Diagnostic Human Biochemical Genetics: A Laboratory Manual*. New York: Wiley-Liss, 1991:285-308.
191. Williamson DH, Mellanby J, Krebs HA. Enzymatic determination of D[-] β -hydroxybutyric acid and acetoacetic acid in blood. *Biochem J* 1962;82:90.
192. Scandinavian Society for Clinical Chemistry and Clinical Physiology, Committee on Enzymes (SCE). *Scand J Clin Lab Invest* 1979;39:1-5.
193. Mousson B, Collombet JM, Dumoulin R, Carrier H, Flocard F, Bouzidi M et al. An abnormal exercise test response revealing a respiratory chain complex III deficiency. *Acta Neurol Scand* 1995;91:488-493.
194. Casan P, Mayos M, Galdiz J, Giner J, Fiz JA, Monserrat JM et al. Determinación de las presiones respiratorias estáticas máximas. Propuesta de procedimiento. *Arch Bronconeumol* 1990; 26: 223-228.
195. Koulouris N, Mulvey DA, Laroche CM, Grenn M, Moxham J. Comparisons of two different mouthpieces for the measurements of $P_{I_{max}}$ and $P_{E_{max}}$ in normal weak subjects. *Eur Respir J* 1988; 1: 863-867.
196. Fiz JA, Montserrat JM, Picado C, Agustí-Vidal A. Presión inspiratoria máxima estática. Relación entre presiones pico-meseta y efecto del aprendizaje. *Arch Bronconeumol* 1987; 23:253-255.
197. Ordiales JJ, Fernández A, Colubi L, Nistal de Paz F, Allende J, Alvarez E et al. Presiones respiratorias máximas. Importancia del estudio de los valores de referencia normales. *Arch Bronconeumol* 1995; 31:507-511.
198. Jackson MJ, Schaefer JA, Johnson MA, Morris AAM, Turnbull DM, Bindoff LA. Presentation and clinical investigation of mitochondrial respiratory chain disease. A study of 51 patients. *Brain* 1995;118: 339-357.

199. Ontko JA. Lipid metabolism in muscle. En: Engel AG, Franzini-Armstrong C (Eds). *Myology*, 2ª Ed. New York: McGraw-Hill, 1994:665-682.
200. CANADIAN THORACIC SOCIETY. Health Standards Division Department of National Health and Welfare. Task force on occupational respiratory disease (pneumoconiosis). Ottawa: Minister of National Health and Welfare, 1979: 25.
201. AMERICAN THORACIC SOCIETY. Evaluation of impairment/disability secondary to respiratory disorders. *Am Rev Respir Dis* 1986;133: 1205-1209.
202. Anan R, Nakagawa M, Miyata M, Higuchi I, Nakao S, Suehara M et al. Cardiac involvement in mitochondrial diseases. A study on 17 patients with documented mitochondrial DNA defects. *Circulation* 1995;91:955-961.
203. Shoffner JM, Lott MT, Lezza AMS, Seibel P, Ballinger SW, Wallace DC. Myoclonic epilepsy and ragged-red fiber disease (MERRF) is associated with a mitochondrial DNA tRNA^{Lys} mutation. *Cell* 1990;61:931-937.
204. Bautista J. Miocardiopatía hipertrófica: ¿ Expresión clínica de una enfermedad muscular o metabólica? Tesis doctoral. Universidad de Sevilla.
205. Wasserman K, Whipp BJ, Koyal SN, Beaver WL. Anaerobic Threshold and respiratory gas exchange during exercise. *J Appl Physiol* 1973;35:236-243.
206. Polkey MI, Kyroussis D, Keilty SEJ, Hamnegard CH, Mills GH, Green M, Moxham J. Exhaustive treadmill exercise does not reduce twitch transdiaphragmatic pressure in patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152: 959-964.
207. Breningstall GN. Approach to diagnosis of oxidative metabolism disorders. *Pediatr Neurol* 1993;9:81-90.
208. Weisman IM, Zeballos R. An integrated approach to the interpretation of cardiopulmonary exercise testing. *Clin Chest Med* 1994;15:421-445.
209. Wagner PD. Limitations of oxygen transport to the cell. *Intensive Care Med* 1995;21:391-398.
210. Kuhl CK, Layer G, Traber F, Zierz S, Block W, Reiser M. Mitochondrial encephalomyopathy: correlation of P-31 exercise MR spectroscopy with clinical findings. *Radiology* 1994; 192:223-230.
211. Sinnwell TM, Kumaraaswamy S, Soueidan S, Jay CH, Frank JA, McLaughlin AC. Metabolic abnormalities in skeletal muscle of patients receiving zidovudine therapy observed by ³¹P in vivo magnetic resonance spectroscopy. *J Clin Invest* 1995;96:126-131.

212. Poulton J, Deadman ME, Turnbull DM, Lake B, Gardiner RM. Detection of mitochondrial DNA deletions in blood using the polymerase chain reaction: non-invasive diagnosis of mitochondrial myopathy. *Clin Genet* 1991;39:33-38.
213. Erickson CE, Castora FJ. PCR amplification using a single cell allows the detection of the mtDNA lesion associated with Leber's hereditary optic neuropathy. *Biochim Biophys Acta* 1993;1181:77-82.

SÍMBOLOS Y ABREVIATURAS

ADN	Acido desoxirribonucleico	LCR	Líquido cefalorraquídeo
ADN_{mt}	ADN mitocondrial	L/P	Relación lactato/piruvato
ADP	Adenosin difosfato	LT	Umbral láctico
AMP	Adenosin monofosfato	MELAS	Miopatía mitocondrial, encefalopatía, acidosis láctica y episodios Stroke-like
AOS	Actividad oxidativa sarcolemal	MERRF	Epilepsia mioclónica con fibras rojas rasgadas
ARN	Acido ribonucleico	MM	Miopatía Mitocondrial
AT	Umbral anaerobio	MVV	Máxima ventilación voluntaria
ATP	Adenosin trifosfato	O₂	Oxígeno
β-HBA	β-Hidroxibutirato	OECP	Oftamoplejía externa crónica progresiva
BR	Reserva respiratoria	PaCO₂	Presión arterial de carbónico
CaO₂	Concentración arterial de oxígeno	Pb	Presión boca
CO₂	Dióxido de carbono	PCr	Fosfocreatina
CoQ	Coenzima Q (Ubiquinona)	PDH	Piruvato deshidrogenasa
COX	Citocromo C oxidasa	Pi	Fosfato inorgánico
CPK	Creatinfosfokinasa	PIM	Presión inspiratoria máxima
CPT	Carnitina palmitoil transferasa	Q	Gasto cardíaco
CvO₂	Concentración venosa de oxígeno	R	Cociente respiratorio o relación de intercambio respiratorio
Dif. A-V	Diferencia arterio-venosa	Raw	Resistencia de vías aéreas
ECG	Electrocardiograma	RMN	Resonancia magnética nuclear
EM	Enfermedades mitocondriales	r.p.m.	Revoluciones por minuto
FC	Frecuencia cardíaca	RV	Volumen residual
FEV₁	Volumen espiratorio forzado en el primer segundo de la espiración	SDH	Succinato deshidrogenasa
FEV₁/FVC	Indice de Tiffeneau	SNC	Sistema nervioso central
FFA	Acidos grasos libres	TAC	Tomografía axial computerizada
FR	Frecuencia respiratoria	Te	Tiempo espiratorio
FRC	Capacidad residual funcional	Ti	Tiempo inspiratorio
FRR	Fibras rojo rasgadas	Ti/Tto	Timing
FVC	Capacidad vital forzada	TLC	Capacidad pulmonar total
HRR	Reserva cardíaca		
ITT	Indice tensión-tiempo		
Kpm	Kilopondios por minuto		

Tto	Tiempo total
VCO₂	Producción de CO ₂
VCO₂/VO₂	Cociente respiratorio
VE	Ventilación minuto
VE/VCO₂	Equivalente ventilatorio de carbónico
VE/VO₂	Equivalente ventilatorio de oxígeno
VO₂	Consumo de oxígeno
VO₂/FC	Pulso de oxígeno
VO₂max	Consumo de oxígeno máximo
VS	Volumen sistólico
VT	Volumen corriente
VT/Ti	Flujo inspiratorio
W	Vatios

JUÉ FERNÁNDEZ QUÉRO

FUNDACION DE TIPOTA M. QUÉRO FERNÁNDEZ
QUERO DE QUÉRO C.V. QUÉRO QUÉRO QUÉRO
NO QUÉRO QUÉRO QUÉRO

C.V.

QUÉRO

QUÉRO

Activa

Quero

Quero

Quero

El Secretario

El Secretario