

Ejercicio aeróbico: tratamiento eficaz y seguro para pacientes con LGMD2I

M.-L. Sveen, MD; T. D. Jeppesen, MD; S. Hauerslev, BSc; T. O. Krag, PhD, y J. Vissing, MD, PhD

Resumen – Se estudió el efecto del ejercicio aeróbico sobre la forma física de pacientes con distrofia muscular de cinturas de tipo 2I (*limb-girdle muscular dystrophies*, LGMD2I). Nueve pacientes con LGMD2I realizaron 50 sesiones de bicicleta estática de 30 minutos cada una al 65 % de su consumo máximo de oxígeno a lo largo de 12 semanas. El ejercicio mejoró la capacidad de trabajo de forma significativa, así como el estado subjetivo de los pacientes. Las concentraciones de creatinina no aumentaron de forma significativa y la morfología muscular no se afectó. El ejercicio físico aeróbico de intensidad moderada es un método seguro para mejorar el rendimiento físico y las funciones diarias en pacientes con LGMD2I.

NEUROLOGY 2007;68:59-61

La distrofia muscular de cinturas de tipo 2I (*limb-girdle muscular dystrophies*, LGMD2I) es una enfermedad muscular con herencia autosómica recesiva que, en Dinamarca¹, afecta al 38 % de los pacientes con LGMD2. La LGMD2I está causada por mutaciones en el gen de la proteína relacionada con la fukutina. La proteína relacionada con fukutina es una proteína citosólica que glicosila el alfadistroglucano². El alfadistroglucano y la integrina $\alpha 7 \beta 1$, son los dos principales receptores de laminina en el músculo estriado³ y se cree que son necesarias para mantener la integridad del sarcolema.

Los pacientes con LGMD2I llevan un estilo de vida sedentario y a menudo se les aconseja que eviten los esfuerzos físicos. El ejercicio aeróbico es seguro y beneficioso en buen número de enfermedades musculares⁴. No se ha estudiado el efecto del ejercicio aeróbico sobre trastornos tales como LGMD2I con defectos del complejo glicoproteínas asociadas a la distrofina, que puede ser mecánicamente sensible. Debido a la importancia del alfadistroglucano en el enlace del sarcolema con la matriz extracelular, el ejercicio podría ser sumamente perjudicial para pacientes con LGMD2I. En este estudio analizamos el efecto de un entrenamiento aeróbico de 12 semanas de duración sobre el desempeño laboral, el bienestar según valoración subjetiva y la regeneración y la degeneración muscular en nueve pacientes con LGMD2I.

Métodos. *Sujetos.* Se estudió a tres mujeres y seis hombres con LGMD2I (edad 48 ± 5 años, peso 81 ± 4 kg, altura 180 ± 3 cm) homocigóticos con respecto a la mutación 826C>A. Realizaron el mismo programa de entrenamiento nueve sujetos compatibles sanos y sedentarios (edad 43 ± 4 años, peso 80 ± 6 kg, altura 174 ± 4 cm). Antes de su inclusión, la mitad de los pacientes participaban en sesiones de fisioterapia de bajo impacto, pero no realizaban ningún otro tipo de ejercicio. Todos los pacientes con LGMD2I eran ambulatorios y sus síntomas habían aparecido a la edad de 20 ± 4 años. Uno de ellos tenía macroglosia y siete presentaban hipertrofia de pantorrillas. Tres pacientes sufrían miocardiopatía dilatada asintomática (fracción de eyección [FE] del 30 al 40 %). Dos tenían una FE marginalmente disminuida (45 y 55 %) sin dilatación. La capacidad vital era de $3,9 \pm 0,3$ l. Cuatro pacientes habían experimentado episodios repetidos de mioglobinuria desencadenada por ejercicio.

La dinamometría muscular¹ demostró que la fuerza de flexión de las caderas estaba disminuida en el 82 %; la aducción, en el 72 %, y la abducción, en el 36 % ($p < 0,05$ frente a los sujetos sanos). Las mediciones de fuerza estática no se repitieron después del entrenamiento porque las variables dinámicas y aeróbicas son las medidas de eficacia más relevantes tras un ejercicio aeróbico.

Los pacientes con LGMD2I, homocigotos con respecto a la mutación 826C>A, presentan un fenotipo leve de LGMD2I. Treinta de esos pacientes a quienes seguimos en nuestra clínica no mostraron deterioro importante de la fuerza muscular de las manos en las visitas realizadas cada medio año. Por este motivo no se incluyó un grupo de pacientes de control no tratados.

Programa de entrenamiento. Los sujetos se entrenaron en sus casas en una bicicleta ergométrica estática durante 12 semanas a una frecuencia cardíaca correspondiente al 65 % de su consumo máximo de oxígeno (VO_{2max}). Realizaron un total de 50 sesiones de 30 minutos de duración. Las sesiones semanales aumentaron de forma progresiva durante las primeras cuatro semanas, hasta alcanzar cinco sesiones durante las ocho semanas finales.

Los métodos de ajuste de la intensidad del entrenamiento, la valoración del cumplimiento los resultados de las pruebas de ejercicio en bicicleta y el procesamiento de las biopsias musculares se describen en los métodos que figuran en el apéndice E-1 de la página web de *Neurology*, en www.neurology.org. La histología muscular se ilustra en la figura E-1.

Se midió la creatinina (CK) plasmática, como marcador del daño muscular inducido por el ejercicio, antes y después del período de 12 semanas de entrenamiento, entre 24 y 48 horas después de la última sesión⁵. Se utilizó el lactato plasmático y la frecuencia cardíaca para validar el grado de fatiga durante el ejercicio en bicicleta antes y después del programa de entrenamiento⁶.

Cambios en las actividades de la vida diaria notificados por los pacientes. Después de las 12 semanas de entrenamiento, los pacientes rellenaron un cuestionario modificado en el que clasificaron los cambios en cuanto a resistencia física, fuerza de los músculos de las piernas y distancias recorridas andando.

Estadística. Los valores son medias \pm error estándar. Una $p < 0,05$ (dos colas) se consideró significativa. Los cambios intragrupo producidos por el entrenamiento se valoraron mediante una prueba *t* de Student pareada. Las diferencias entre grupos se midieron con una prueba *t* de Student para muestras no pareadas. La significación de los cambios subjetivos se midió por medio de un test de Mann-Whitney.

Resultados. Los registros del pulsómetro polar y los diarios de los pacientes revelaron un cumplimiento del 100 % con el programa de entrenamiento de 12 semanas.

VO_2 , carga de trabajo, frecuencia cardíaca y concentraciones de lactato en plasma. El entrenamiento aumentó el VO_{2max}

y la carga máxima de trabajo ($p < 0,0005$) en los pacientes con LGMD2I y en los sujetos sanos (figura 1, A y B). El porcentaje y los aumentos absolutos en el VO_{2max} y en la carga de trabajo no difirieron entre ambos grupos. Las concentraciones de lactato en plasma y la frecuencia cardíaca en reposo y el VO_{2max} no fueron significativamente diferentes antes del entrenamiento y después de él (tabla 1).

Concentraciones de creatinina y cuestionarios. Las concentraciones de CK en plasma tendieron a aumentar en los pacientes después del entrenamiento ($p = 0,07$) y aumentaron en los controles sanos ($p < 0,02$; tabla 1). Los cuestionarios rellenos por los propios participantes mostraron que una mayoría de sujetos con LGMD2I experimentó una mejoría en cuanto a resistencia física, fuerza en los músculos de las piernas y distancia recorrida caminando (figura 2). Ninguno refirió empeoramiento de su enfermedad ni efectos adversos.

Histología muscular. El área media de las fibras musculares tendió a aumentar ($p = 0,09$ en las fibras de tipo II) con el entrenamiento en los pacientes con LGMD2I (tabla 1). La distribución de los tipos de fibras no cambió con el ejercicio. La densidad capilar aumentó significativamente en los pacientes debido al entrenamiento ($p = 0,05$). A medida que el tamaño de las fibras tendía a aumentar, también aumentaba la cantidad de capilares por fibra. Estos cambios no se observaron en los controles sanos, pero su densidad capilar absoluta era más alta.

El entrenamiento no modificó la cantidad de fibras con núcleos centrales, necróticas o apoptóticas, ni la regeneración de fibras nuevas y viejas, ni la activación de las células satélites ni la concentración de alfadistroglicano en el sarcolema.

Comentario. Nuestro principal hallazgo es que 12 semanas de entrenamiento aeróbico de baja intensidad constituyen un método seguro y eficaz de mejorar la forma física de los pacientes con LGMD2I. El entrenamiento incrementó el VO_{2max} y la capacidad de carga de trabajo en varios de los pacientes en el 21 y el 27 %, lo que se corresponde con la respuesta fisiológica normal al entrenamiento en los sujetos sanos. Estas me-

jas se midieron en idénticos niveles de esfuerzo físico durante las pruebas de volumen de oxígeno antes del entrenamiento y después de él, según lo indican los niveles similares de lactato plasmático máximo y las frecuencias cardíacas. Además del aumento en la capacidad de trabajo, se observó de forma paralela un aumento en la resistencia, en la fuerza de los músculos de las piernas y en la distancia recorrida en los cuestionarios rellenos por los mismos pacientes. No se produjeron daños musculares, como indica la falta de aumentos significativos en las concentraciones de CK y en la cantidad de fibras necróticas, apoptóticas o regenerativas en el curso del entrenamiento. Esto indica que el ejercicio aeróbico puede tener efectos beneficiosos a largo plazo en este grupo de pacientes, pero para ello se necesitan estudios de mayor duración.

Los estudios anteriores con ejercicio físico no incluyeron a más de dos pacientes con LGMD con diagnósticos moleculares desconocidos y los resultados se combinaron con un grupo heterogéneo de pacientes que tenían otros trastornos neuromusculares^{4,7}. No se evaluaron las concentraciones de CK y las respuestas de la histología muscular al entrenamiento. A pesar de ello, estos estudios insinuaban que el entrenamiento en resistencia y aeróbico de intensidad baja a moderada ejercía un efecto beneficioso en las miopatías de progresión lenta^{4,7,8}.

El entrenamiento hizo que los pacientes aumentasen su densidad capilar en el 18%. Antes del entrenamiento, dicha densidad era el 55 % más baja en los pacientes con LGMD2I en comparación con personas sanas. Este fenómeno se ve con frecuencia en diversas distrofias musculares⁹. La menor densidad capilar de los pacientes se asoció a un área de fibras aproximadamente el 43 % más alta en comparación con el músculo

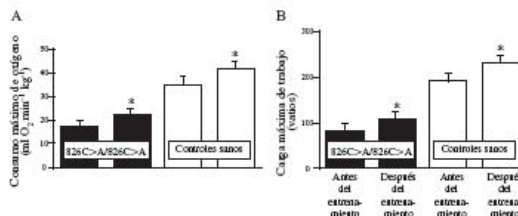


Figura 1. Consumo máximo de oxígeno (VO_{2max} ; A) y carga de trabajo (W_{max} ; B) antes y después de 12 semanas de entrenamiento en nueve pacientes homocigóticos con la mutación 826C>A y en nueve sujetos sanos compatibles en cuanto a edad, peso y altura. Las columnas en negro representan a los pacientes y las blancas, a los controles sanos.

* $p < 0,0005$.

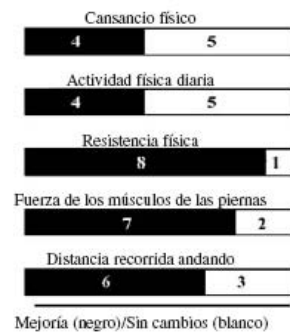


Figura 2. Cambios inducidos por el entrenamiento en distancias recorridas andando, fuerza muscular, resistencia, niveles de actividad física y cansancio en los nueve pacientes con distrofia muscular de cinturas de tipo 2I homocigóticos con respecto a la mutación 826C>A. Los números dentro de las barras negras y blancas representan la cantidad de personas que notifican mejorías (barras negras) o ningún cambio (barras blancas) gracias al entrenamiento. Ninguno de los sujetos informó empeoramiento en ninguno de los puntos.

Tabla 1 Hallazgos histológicos en la biopsia muscular antes del entrenamiento y después del entrenamiento en cinco personas con mutaciones 826C>A/826C>A (izquierda) y cinco sujetos sanos (derecha)

	Pacientes con LGMD2I			Sujetos sanos		
	n	Antes del entrenamiento	Después del entrenamiento	n	Antes del entrenamiento	Después del entrenamiento
Fibra tipo I, %	5	62 ± 13	62 ± 9	5	55 ± 4	58 ± 9
Fibra tipo II, %	5	38 ± 13	38 ± 9	5	44 ± 4	42 ± 9
Tamaño fibra tipo I, mm ²	5	8.388 ± 788	8.838 ± 843	5	4.647 ± 175	5.278 ± 190
Tamaño fibra tipo II, mm ²	5	7.604 ± 735	8.982 ± 1.204 ^c	5	4.375 ± 487	4.470 ± 200
Capilares por mm ²	5	200 ± 19	255 ± 30 ^a	5	427 ± 31	412 ± 18
Núcleos centrales, %	5	23 ± 7	25 ± 10	5	ND	ND
Células necróticas	5	12 ± 7	6 ± 3	5	ND	ND
Células apoptóticas	5	1 ± 0,6	0 ± 0	5	ND	ND
CPMn(+)/utrofina(-)	5	3,4 ± 3	6,4 ± 4,1	5	ND	ND
CPMn(-)/utrofina(+)	5	1,8 ± 0,7	0 ± 0	5	ND	ND
Creatinacinasas	9	661 ± 154	1.068 ± 298 ^b	5	40 ± 4	97 ± 17 ^a
Lactato en reposo	9	1,2 ± 0,1	1,47 ± 0,3	9	1,1 ± 0,1	1,6 ± 0,5
Lactato máximo	9	7,0 ± 0,9	7,1 ± 0,7	9	8,2 ± 0,7	10 ± 1
Frecuencia cardíaca en reposo	9	87 ± 3	81 ± 6	9	76 ± 5	77 ± 5
Frecuencia cardíaca máxima	9	168 ± 3	168 ± 7	9	179 ± 3	174 ± 5

La creatinacinasas plasmáticas, las concentraciones plasmáticas de lactato y la frecuencia cardíaca en reposo y en esfuerzo máximo se determinaron antes y después del programa de entrenamiento de 12 semanas.

^a *p* = 0,05.

^b *p* = 0,08.

^c *p* = 0,09.

LGMD2I = distrofia muscular de cinturas de tipo 2I; ND = no se determinó; CPMn (+) = tinción positiva para cadena pesada de miosina neonatal; utrofina (+)/(-) = tinción positiva/negativa para utrofina.

lo sano. La baja densidad capilar inicial de los pacientes, causada por el proceso patológico o por una falta de forma física grave puede ser el motivo por el cual el aumento de la densidad capilar se observó únicamente en los pacientes.

Las concentraciones de CK dependen de la masa muscular y de la actividad física. El pequeño incremento en dichas concentraciones en los sujetos sanos probablemente sea un reflejo del aumento de su actividad física y no de un daño muscular referido al entrenamiento. Es probable que en los pocos pacientes en los que se observó un leve aumento de la CK con el entrenamiento actuase un mecanismo similar.

Hay un aumento en la incidencia de miocardiopatía en las personas con LGMD2I, como fue el caso entre nuestros pacientes¹. El ejercicio aeróbico suele recomendarse a personas con miocardiopatía¹⁰. Es probable que esta recomendación sea buena también para nuestros pacientes con LGMD2I y miocardiopatía, porque mejora su capacidad oxidativa de forma comparable a los otros sujetos.

Agradecimiento

Los autores agradecen a Danuta Goralska-Olsen y a Eva Rahtkens su asistencia técnica.

Referencias bibliográficas

1. Sveen ML, Schwartz M, Vissing J. High prevalence and phenotype-genotype correlations of limb girdle muscular dystrophy type 2I in Denmark. *Ann Neurol* 2006;59:808–815.
2. Muntoni F. Journey into muscular dystrophies caused by abnormal glycosylation. *Acta Myol* 2004;23:79–84.
3. Henry MD, Satz JS, Brakebusch C, et al. Distinct roles for dystroglycan, $\beta 1$ integrin and perlecan in cell surface laminin organization. *J Cell Biol* 2001;114:1137–1144.
4. van der Kooij EL, Lindeman E, Riphagen I. Strength training and aerobic exercise training for muscle disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 1:CD003907.
5. Clarkson PM, Kearns AK, Rouzier P, Rubin R, Thompson PD. Serum creatine kinase levels and renal function measures in exertional muscle damage. *Med Sci Sports Exerc* 2006;38:623–627.
6. Åstrand P-O, Rodahl K. *Textbook of work physiology: Physiological bases of exercise*. 3rd ed. New York: McGraw-Hill, 1986:1–756.
7. Anved T. Muscular dystrophies: influence of physical conditioning on the disease evolution. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2003;6:435–439.
8. Olsen DB, Ørngreen MC, Vissing J. Aerobic training improves exercise performance in facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Neurology* 2005;64:1064–1066.
9. Olsen DB, Løngkilde AR, Ørngreen MC, Rostrup E, Schwartz M, Vissing J. Muscle structural changes in mitochondrial myopathy relate to genotype. *J Neurol* 2003;250:1328–1334.
10. Stølen KQ, Kempainen J, Ukkonen H, et al. Exercise training improves biventricular oxidative metabolism and left ventricular efficiency in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:460–467.