

# Utilidad clínica de la determinación de lactato y amonio, en el estudio de la intolerancia al ejercicio

SALAS-HEREDIA E<sup>1</sup>, CLARÍ R<sup>2</sup>, ALMENAR MV<sup>2</sup>, SENABRE-GALLEGO JM<sup>1</sup>, SANTOS-SOLER G<sup>1</sup>, PONS A<sup>1</sup>, BARBER X<sup>3</sup>, CANO C<sup>1</sup>, LORENTE M<sup>1</sup>, MOLINA J<sup>2</sup>, ROSAS J<sup>1</sup> Y EL GRUPO AIRE-MB\*

<sup>1</sup>Sección de Reumatología. Hospital Marina Baixa. Villajoyosa (Alicante)

<sup>2</sup>Servicio de Laboratorio. Hospital Marina Baixa. Villajoyosa (Alicante)

<sup>3</sup>CIO-Universidad Miguel Hernández de Elche (Alicante)

Correspondencia: Esteban Salas Heredia - Sección de Reumatología - Hospital Marina Baixa - Avda. Alcalde Jaime Botella Mayor, 7 - 03570 Villajoyosa (Alicante)

✉ estebansalas@msn.com

\*Grupo AIRE-MB (Asociación para la Investigación en Reumatología de la Marina Baixa): José Rosas Gómez de Salazar, José Miguel Senabre Gallego, Gregorio Santos Soler, Esteban Salas Heredia, Catalina Cano Pérez, Ana Pons Bas, Marisa Lorente Betoret (Sección Reumatología. Hospital Marina Baixa, Villajoyosa. Alicante); Carlos Santos-Ramírez (Sección Reumatología. Hospital Marina Salud Hospital, Denia. Alicante); Francisca Linares-Tello, Juan Molina García (Servicio de Laboratorio. Hospital Marina Baixa, Villajoyosa. Alicante); Xavier Barber Vallés (CIO-Universidad Miguel Hernández, Elche. Alicante); Mario García Carrasco (Universidad Autónoma de Puebla. México)

## INTRODUCCIÓN

El diagnóstico de las enfermedades debidas a la mala función del sistema muscular constituye un auténtico reto. El clínico, se enfrenta a la enorme complejidad de la fisiopatología muscular, con una relativa escasez de armas diagnósticas, para analizar síntomas muy similares, a veces incluso silenciosos.

En ocasiones, el paciente refiere una debilidad muscular, ya sea localizada o general, que ha precisado consulta médica. Otras veces, acude al médico ante el hallazgo de una analítica alterada, que sugiere una afección muscular. En muchas otras, el estudio se origina por la percepción subjetiva de una excesiva fatigabilidad.

Las herramientas que se utilizan para investigar la presencia de una miopatía, el tipo y las causas de la misma, son muy variadas: análisis bioquímicos, inmunológicos y genéticos, estudios neurofisiológicos, biopsia muscular, resonancia magnética muscular, y pruebas funcionales.

La buena práctica clínica nos exige el uso racional y escalonado de dichos medios diagnósticos, por lo que es necesario el cribado de los pacientes que requerirán las técnicas más complejas y costosas. En este sentido, es esencial disponer de un buen laboratorio general donde se puedan realizar los análisis bio-

químicos e inmunológicos más oportunos.

La bioquímica básica “muscular” comprende las enzimas que se suelen alterar en las miopatías, CK, LDH, y GOT, y los productos derivados del metabolismo muscular, lactato, piruvato, y amonio. También son de enorme importancia la determinación de los iones implicados en la contracción muscular como son el calcio, fósforo, magnesio, sodio, y potasio. Se deben realizar algunas determinaciones hormonales, serología de ciertas infecciones, y por último, estudio de ciertos anticuerpos implicados en las miopatías de origen autoinmune.

En cualquier caso, con la historia clínica, el examen del paciente y los exámenes auxiliares como los antedichos, se debe intentar clasificar inicialmente la miopatía en alguno de los grandes grupos de la tabla 1.

Cuando las manifestaciones clínicas son muy evidentes se puede realizar una aproximación diagnóstica rápida y generalmente certera. Es el caso de la dermatomiositis, las distrofias musculares, la miastenia, la esclerosis lateral amiotrófica, y otras. A veces, el contexto clínico es muy orientador, como el tratamiento con estatinas, o corticoides, la presencia de un cáncer, un hipertiroidismo, etcétera.

Sin embargo, no es infrecuente que la sospecha de una enfermedad muscular surja ante la presencia de síntomas más sutiles, imprecisos e inespecíficos como, por ejemplo, cierta debilidad muscular, fatiga, o mala tolerancia al ejercicio. En estos casos, es obligatorio descartar, entre otras posibilidades, la presencia de una miopatía debida a un trastorno del metabolismo muscular.

## LA INTOLERANCIA AL EJERCICIO

Es la incapacidad para continuar un esfuerzo físico, por cansancio más o menos extremo, mialgias, calambres musculares o parestias.

La intolerancia al ejercicio puede deberse, como es lógico, a alteraciones estructurales, ya sean congénitas o adquiridas, del tejido muscular. Es el caso de las Distrofinopatías, como la de Becker, las Caveolinopatías, y las Miopatías Congénitas, como la de Agregados Tubulares o la Multicore.

Sin embargo, en la mayoría de los casos, la intolerancia al ejercicio se origina por un defecto en los procesos metabólicos intracelulares, imprescindibles para la obtención de energía en el interior de las fibras musculares. Estas miopatías “metabólicas” pueden deberse a trastorno del metabolismo de<sup>1</sup>:

**TABLA 1**

CLASIFICACIÓN BÁSICA DE LAS MIOPATÍAS

Congénita	Distrófica	Metabólica
Inflamatoria	Infecciosa	Neoplásica
Tóxica	Endocrina	Neuromuscular

- a) Los hidratos de carbono, o Glucogenosis.
- b) Los lípidos.
- c) El ciclo de los nucleótidos de las purinas.
- d) Los complejos enzimáticos de la cadena respiratoria mitocondrial.

Es frecuente que cursen con elevaciones, transitorias o permanentes, de los niveles séricos de Creatin Kinasa (hiperCKemia) y, en algunos casos, debilidad y atrofia de ciertos grupos musculares. Desde el punto de vista clínico es orientador observar el tipo de fatiga, la presencia de mialgias, calambres, y pigmenturia, pero sobre todo, qué tipo de actividad física los originan, y si existe algún desencadenante. Los síntomas y la forma de aparición de los mismos están relacionados con el déficit metabólico existente y el tipo de esfuerzo realizado (Tabla 2).

Como el glucógeno y la glucosa son necesarios para suministrar la energía necesaria durante los ejercicios cortos y de intensidad elevada, el paciente con *glucogenosis* mostrará dolor, y contractura, cuando realiza este tipo de actividades, mientras que tolerará las de baja intensidad, o más prolongadas. Los enfermos con déficit de miofosforilasa (enfermedad de McArdle) mejoran con la ingesta de glucosa o sucrosa, que sin embargo empeora los síntomas en el déficit de fosfofructoquinasa (PFK) (enfermedad de Tarui).

Por contra, los pacientes con un *trastorno en el transporte de los ácidos grasos*, que son el principal recurso energético durante el reposo y el ejercicio prolongado de baja y moderada intensidad, mostrarán síntomas con actividades como un paseo prolongado, etc. En algunos casos, como el déficit de carnitina palmitoil transferasa (CPT II), se desencadenarán los síntomas con el

ayuno prolongado, la fiebre, el frío, el estrés, la anestesia general, o fármacos tan comunes como el diazepam.

La obtención de la energía necesaria para la actividad celular, requiere un correcto funcionamiento de la cadena respiratoria mitocondrial, por lo que las *enfermedades mitocondriales* darán lugar a un amplio abanico de síntomas, muchas veces más allá del músculo. En éste puede producir debilidad muscular fija, como una ptosis palpebral, o una simple intolerancia al ejercicio. No suelen cursar con calambres, pero sí con fatigabilidad muy desproporcionada, de la que el paciente se recuperará lentamente, con el reposo<sup>2</sup>.

**GLUCOGENOSIS**

La glucosa se almacena de manera abundante en el hígado y en el músculo esquelético, en forma de un polisacárido llamado glucógeno. Las glucogenosis incluyen a todas enfermedades que se caracterizan por defectos en la síntesis de glucógeno (glucogenogénesis), degradación del glucógeno (glucogenolisis), o degradación de la glucosa (glucólisis).

Durante la contracción muscular anaeróbica, la energía muscular proviene fundamentalmente de la glucosa, que se metaboliza, por la actividad ordenada de ciertos enzimas, hasta la forma de piruvato y lactato (Figura 1).

Hasta la fecha han sido identificadas 14 glucogenosis que corresponden a defectos específicos en la secuencia metabólica de la glucogenolisis y la glucólisis. Se heredan de manera autosómica recesiva, excepto la tipo 9, déficit de fosfogliceratoquinasa, que está ligada al cromosoma X.

Se pueden manifestar de forma muy variada, desde una severa enfermedad al nacimiento, hasta una forma más imprecisa de fatiga y calambres en la edad

adulta. Muchas de ellas afectan también a otros tejidos diferentes del muscular, produciendo anemia hemolítica (las VII, IX, XII), retraso mental o demencia (las IV, IX, XII), hepatopatía crónica, cardiomiopatías, insuficiencia respiratoria, y neuropatía periférica (Tabla 3) Las tipo I, IV, VI, y VIII, no afectan al músculo.

**Enfermedad de McArdle**

La glucogenosis tipo V, es una de las más frecuentes miopatías hereditarias (Prevalencia: 1/100.000)

En 1951, Brian McArdle describió un paciente con intolerancia al ejercicio, que no producía lactato al realizar el ejercicio forzado con isquemia. Ocho años después, se determinó que esto era debido a la carencia de una enzima, la **miofosforilasa A**, que degrada el glucógeno almacenado en la fibra muscular para obtener la glucosa. Es específica del músculo por lo que, a diferencia de otras GS, no se verán afectados otros tejidos (Figura 1)<sup>3</sup>.

Se debe a una alteración en el gen de la fosforilasa muscular, *gen PYGM*, asignado al cromosoma 11q131, que está compuesto por 20 exones, con una longitud de 2.523 pares de bases. Aunque se han identificado hasta el momento 90 mutaciones diferentes, la mayoría de los pacientes con déficit de miofosforilasa presentan la R49X (en la actualidad denominada R50X). Es una mutación “*nonsense*” hallada en Europa y EEUU, en el 43% a 81% de los casos. La mutación “*missense*” G205S es la segunda en frecuencia, 10% en americanos, 9% en españoles. En España se encuentra además la W798R, no descrita en otros países, en un 16,5% de los casos<sup>4</sup>. Aunque la herencia es autonómica recesiva, se han observado familias que siguen un patrón autosómico pseudodominante.

En la mayoría los pacientes españoles se encontrarán alguna de esas tres mutaciones, por lo que algunos autores recomiendan comenzar por el estudio genético, en lugar de la biopsia muscular, si la sospecha clínica de enfermedad de McArdle es alta. Si no se dispone de estos estudios, o no son confirmatorios, se precisará el estudio histopatológico.

En la biopsia muscular se observa un aumento de glucógeno, a nivel subsarcolemal y/o intermiofibrilar, (Figura 2) junto con ausencia de la miofosforilasa en la tinción histoquímica específica, y una nula actividad enzimática.

Los pacientes presentan mialgias, fatiga prematura y rigidez o debilidad muscular, que desaparece con el reposo. Los síntomas suelen originarse tras un ejercicio físico breve pero de alta intensidad (contracción isométrica), o uno algo menos intenso pero de mayor duración. El ejercicio moderado puede llevarse a cabo sin problemas por la mayor parte de los pacientes.

Suele cursar con cifras elevadas de CK, en los periodos intercríticos, que pueden llegar a niveles muy altos durante las crisis de dolor muscular y calambres (rabdomiolisis). En la mitad de los pacientes la orina aparecerá en esos momentos coloreada por la mioglobina (mioglobinuria). En algunos casos, el acúmulo de ésta puede llegar a producir una insuficiencia renal aguda.

Aunque los síntomas suelen comenzar en la infancia, más de la mitad de los pacientes, son diagnosticados en la edad adulta. Algunos sólo recuerdan algunas molestias cuando eran niños. Otros, presentan siempre calambres muy dolorosos con el ejercicio intenso. La mayoría tiene sensación de “fatiga cónica”<sup>5</sup>.

Una característica importante y patognomónica de esta glucogenosis es el fenómeno de “segunda entrada” o “segundo aliento” (*second wind*). La tolerancia al ejercicio mejora de manera marcada unos 10 minutos después de comenzar el ejercicio aeróbico, de modo que si el paciente descansa brevemente, cuando comienza la mialgia y la rigidez, puede continuar el ejercicio durante más tiempo.

Esto es debido a que, tras los minutos iniciales de ejercicio, donde ha sido imposible movilizar la glucosa muscular por el déficit de miofosforilasa, se comienza a utilizar la glucosa aportada por la sangre<sup>6</sup>. De hecho, los síntomas de estos pacientes se reducen notablemente si ingieren bebidas azucaradas antes del ejercicio, o con la infusión i. v. de glucosa, durante el mismo<sup>7</sup>.

**TABLA 2**

SÍNTOMAS SEGÚN EL DEFECTO METABÓLICO			
	Glúcidos	Lípidos	Mitocondrial
Síntomas con el ejercicio	Intenso/rápido	Prolongado/lento	Normal
Debilidad	Postejercicio	Postejercicio	Actividad normal
Mialgia	Sí	Sí	No
Calambre/espasmo	++++	++	No
Pigmenturia	Sí	Sí	No
Aumento CK en las intercrisis	Sí	Sí	No

**TABLA 3**

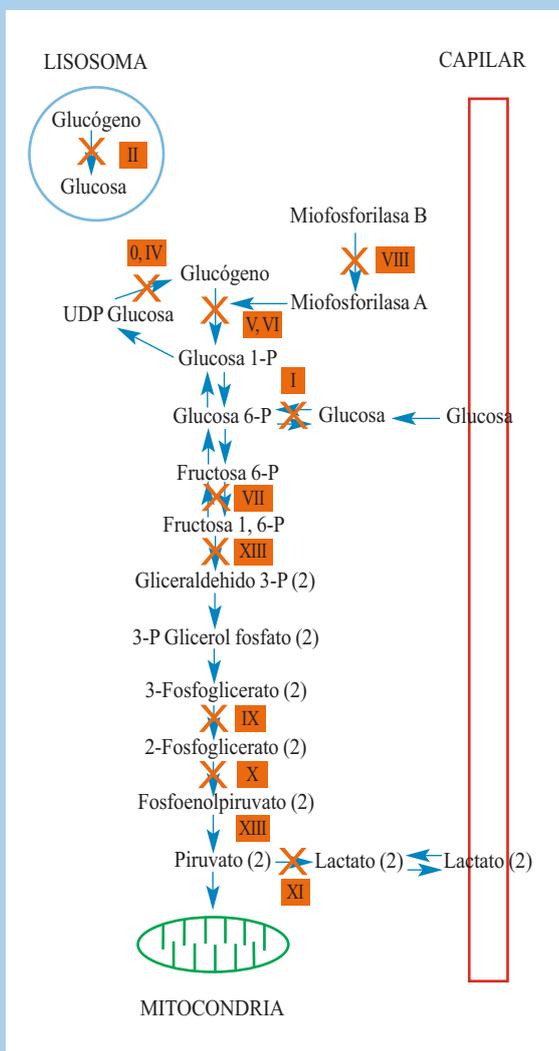
GLUCOGENOSIS CON AFECTACIÓN MUSCULAR			
Tipo	Déficit	Nombre	Órganos afectados
II	Maltasa ácida	Pompe	Generalizada
III	Desramificadora	Cori- Forbes	Músculo Hígado
V	Fosforilasa A	McArdle	Músculo
VII	Fosfofructokinasa	Tarui	Músculo Hematíes
IX	Fosfogliceratokinasa		Músculo Hematíes, SNC
X	Fosfoglicerato mutasa		Músculo
XI	Láctico deshidrogenasa		Músculo
XII	Aldolasa A		Músculo Hematíes
XIII	Beta-enolasa		Músculo

**TABLA 4**

INTERPRETACIÓN DE LA CURVA DEL LACTATO Y AMONIO		
	Δ Lactato	Δ Amonio
Sujetos normales, Otras miopatías	Sí	Sí
McArdle	No	Mucho
Déficit MADA	Sí	No
Mala ejecución	No	No

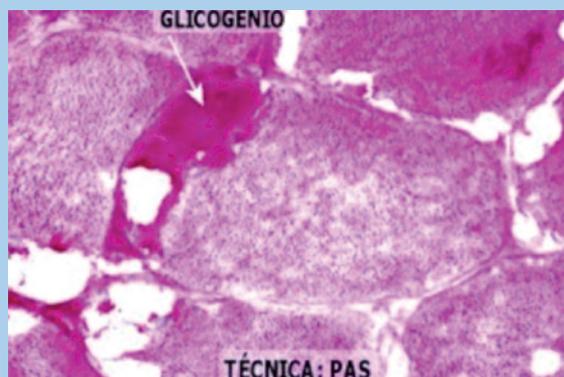
**FIGURA 1**

GLUCOGENOLISIS Y GLUCÓLISIS



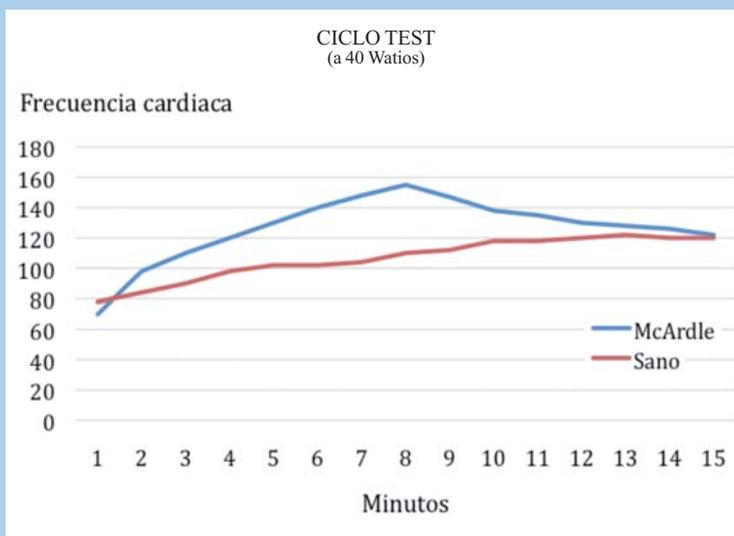
**FIGURA 2**

ACÚMULO PATOLÓGICO DE GLUCÓGENO



**FIGURA 3**

“SEGUNDO ALIENTO” EN EL TEST DE BICICLETA



Este fenómeno de “segundo aliento” sólo se puede observar en la enfermedad de McArdle, ya que en las demás gluco-genosis, donde el trastorno metabólico está “río abajo”, la glucosa sanguínea tampoco puede ser metabolizada.

De hecho, en alguna GS como la enfermedad de Tarui (déficit de fosfructokinasa) la ingesta de fructosa empeora los síntomas.

Durante el estudio de una intolerancia al ejercicio hay varias pruebas, relativamente simples, que ayudarán a orientar la investigación hacia un tipo u otro de miopatía metabólica: el test de la bicicleta o ciclo test, las curvas de lactato y de amonio, y la medición del lactato venoso basal.

**Ciclo test**

El profesor Visssing ha diseñado un sencillo test de esfuerzo, para reproducir este fenómeno del “segundo aliento”. En las personas sanas, o con otro tipo de miopatías, la frecuencia cardíaca aumenta al pedalear o caminar rápido, de manera paulatina y constante. Sin embargo, en los pacientes con McArdle, la frecuencia cardíaca aumenta de manera marcada al comienzo, pero a partir del 7º minuto comienza a descender, siendo, al final de los 15 minutos que dura la prueba, unos 30 lat/min menor (Figura 3). Realizada de manera correcta, esta prueba se considera 100 % diagnóstica.

**Curva de lactato tras ejercicio de antebrazo**

Desde el punto de vista del estudio sistemático de la intolerancia al ejercicio, lo más característico de los pacientes con Enfermedad de McArdle es que, durante la fase anaeróbica del ejercicio intenso, no se produce el aumento del nivel de lactato, como se observaría en los sujetos sanos, o con otras miopatías, que mantienen la vía glicolítica intacta. Para comprobarlo, se utiliza la curva del lactato tras la realización de un ejercicio (Figura 3).

Consiste en la determinación en sangre venosa de los niveles de lactato, tras realizar un ejercicio intenso y corto, con la mano y antebrazo, con o sin isquemia.

En primer lugar, se obtiene sangre venosa, con el paciente en reposo, para medir el lactato y amonio basales.

Después se bloquea el flujo sanguíneo, por encima del codo, con un manguito de presión, a una presión superior a la Tensión Sistólica, y se le pide que contraiga el puño con fuerza, rítmicamente, hasta la fatiga (1-2 minutos). Tras retirar rápidamente la isquemia se obtiene sangre venosa para medir de nuevo el lactato y el amonio tras 1 minuto y a los 2, 5 y 10 minutos<sup>8</sup>.

Algunos autores recomiendan realizar el test, sin realizar la isquemia, para evitar alguna posible complicación como la rhabdmiolisis<sup>9</sup>. Para la correcta realización del test no se debe realizar previamente ningún ejercicio o contracción muscular.

Se considera normal un aumento de las cifras de lactato entre 4 a 6 veces del valor basal, con un pico a los 1-2 minutos.

La curva de lactato “plana” es diagnóstica de enfermedad de McArdle. (Figura 4). También se producirá poco o ningún aumento de lactato en las glucogenosis tipo III (Cori-Forbes), VII (Tarui), IX, y XI (déficit de LDH), que son mucho menos frecuentes que la enfermedad de McArdle. En la tipo II (Pompe) la curva de lactato es normal.

**Curva del amonio tras ejercicio de antebrazo**

Durante la misma prueba utilizada para realizar la curva del lactato, se mide de modo simultáneo el amonio en sangre venosa, que debe aumentar entre 5 a 10 veces su valor basal entre el 2º y 5º minuto, tras el ejercicio intenso del antebrazo. Cuando no es así, suele ser porque el ejercicio se ha hecho con una potencia submáxima.

En los pacientes con McArdle, el amonio aumenta mucho tras el test de ejercicio. Si la fuerza realizada por el paciente en estudio fuera insuficiente, observaremos un escaso aumento del amonio. Por tanto, éste nos sirve para controlar los falsos “lactatos planos”, que en realidad son el resultado de una mala ejecución del ejercicio por parte del paciente.

Si, tras una prueba bien realizada, se observara un aumento del lactato pero no

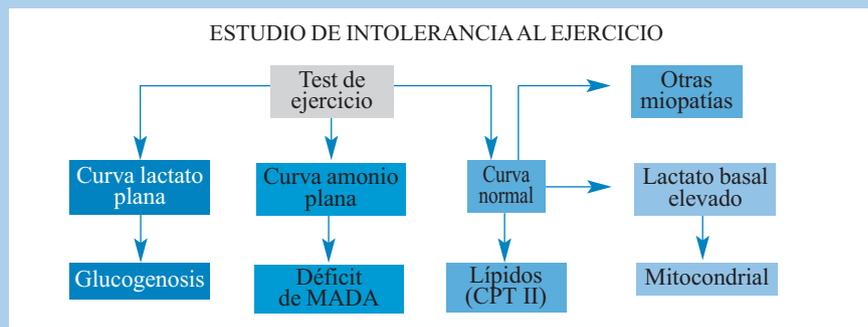
**FIGURA 4**

CURVA DE LACTATO, TRAS EJERCICIO CON ISQUEMIA DE ANTEBRAZO



**FIGURA 5**

UTILIDAD DEL LACTATO EN EL ESTUDIO DE LAS MIOPATÍAS METABÓLICAS. MADA: MIOADENILATO DEAMINASA. CPT II: CARNITINA PALMITOIL TRANSFERASA TIPO 2



del amonio (Tabla 4), se puede sospechar un déficit de la enzima MADA (Mioadenilato desaminasa)<sup>10</sup>. Esta enzima cataliza el paso de AMP a IMP en el ciclo metabólico de las purinas, que se utiliza como fuente energética auxiliar durante la hipoxia, dando lugar a la producción residual del amonio. Este déficit es relativamente frecuente y generalmente subclínico, aunque algunas veces da lugar a intolerancia al ejercicio y mialgias, sobre todo si se asocia a otra miopatía metabólica<sup>11</sup>.

Un amonio basal elevado puede ser debido a haber realizado ejercicio antes del test, o a tratamiento previo con ácido valproico, barbitúricos, acetazolamida o diuréticos. Es recomendable no fumar 12 horas antes del test, ya que el tabaco también puede elevarlo algo<sup>12</sup>.

En la opinión de los expertos, es aconsejable realizar la curva de lactato y amonio, tras ejercicio de antebrazo (*forearm exercise test*), ante la presencia de fatiga excesiva, mialgias, calambres o mioglobinuria tras ejercicio. No parece indicado en los casos de calambres exclusivamente nocturnos, dolor o cansancio generalizados, continuos y en reposo<sup>13</sup>.

**Lactato basal**

La mayor parte de la energía almacenada en los glúcidos y los lípidos es liberada finalmente en forma de ATP por la acción de la cadena respiratoria mitocondrial (CRM). Las alteraciones en cualquiera de los mecanismos de esa cadena oxidativa pueden dar lugar a una *Enfermedad Mitocondrial*. Debido a la ubicuidad de las mitocondrias, la clínica de estas enfermedades es muy variada y compleja, desde

<b>TABLA 5</b>	
ENFERMEDADES MITOCONDRIALES. SÍNDROMES MULTIORGÁNICOS	
<b>Síndrome</b>	<b>Síntomas</b>
SKS (Kearns-Sayre)	Oftalmoplegia y ptosis, retinitis pigmentaria, bloqueos cardiacos, miopatía (mialgias y debilidad), cefaleas, demencia, ataxia, disfagia, sordera...
MELAS	Encefalopatía mitocondrial, lactacidosis, episodios similares a la apoplejía
MERRF	Epilepsia mioclónica asociada a fibras rojas rotas
MNGIE	Encefalopatía neuro gastrointestinal mitocondrial
NARP	Neuropatía, ataxia y retinitis pigmentosa
Pearson	Anemia, afectación pancreática
Leigh	Encefalomiopatía necrotizante infantil subaguda

síndromes graves multiorgánicos (Tabla 5), miopatías aisladas, como la oftalmoplegia externa crónica progresiva, o una simple intolerancia al ejercicio.

Muchos pacientes refieren una intensa fatiga y mialgias tras actividades simples de la vida diaria, que tiene que interrumpir, para recuperarse, a veces muy lentamente. Los calambres y la pigmenturia son excepcionales. Estos síntomas suelen ser atribuidos erróneamente a otras causas, cuando no a un posible, pero inexistente, trastorno psíquico.

En estos casos de “fatigabilidad” inexplicable es muy frustrante la ausencia de pruebas diagnósticas. Los niveles de CK pueden ser normales, así como los estudios de EMG. Pues bien, uno de los datos que nos hacen sospechar un defecto en la CRM, y por tanto una miopatía mitocondrial (MM) es la elevación del lactato basal, es decir tras reposo prolongado. En los adultos oscila en 0,5 y 2,2 mmol/L. Cifras superiores son claramente anormales, por lo que, en ausencia de alguna otra causa de lactacidosis metabólica, pueden ser debidas a una alteración de la cadena respiratoria mitocondrial<sup>14</sup>. En estos casos, el cociente lactato/piruvato suele ser elevado (>20). La extracción de sangre debe efectuarse con el paciente en ayunas, sin haber realizado ejercicio previo y en reposo, evitando el uso de torniquete, o los movimientos de bombeo con la mano<sup>15</sup>. Una

cifra normal no excluye el diagnóstico de MM, ya que en muchos pacientes el lactato puede no estar elevado. Lamentablemente, el diagnóstico de este tipo de miopatías es muy complejo y requiere estudios muy costosos, como la biopsia especializada, y los estudios genéticos. Otras técnicas auxiliares como la ergometría, o la espectroscopia por resonancia magnética, sólo estarán disponibles en centros muy especializados<sup>16</sup>.

**CONCLUSIÓN**

El diagnóstico de las miopatías requiere un estudio sistematizado, con algoritmos que permitan el uso racional y eficiente de los recursos disponibles.

Dentro de las numerosas causas de una enfermedad muscular cabe destacar las alteraciones intrínsecas del metabolismo tisular, las miopatías metabólicas.

La degradación de la glucosa, uno de los carburantes más eficientes del músculo, da como resultado la aparición de un residuo, el lactato, que se puede determinar en el laboratorio.

La cuantificación del lactato y el amonio en reposo, y tras ejercicio, son imprescindibles para estudiar los casos de intolerancia al ejercicio o de elevación de la Creatinina. El resultado de estas pruebas puede orientar hacia el estudio de una Glucogenosis, como la Enfermedad de McArdle, el déficit de MADA, o una Miopatía Mitocondrial (Figura 5).

La confirmación del diagnóstico requiere la realización de estudios genéticos, y de histopatología muscular especializada.

**BIBLIOGRAFÍA**

- 1.- Marsal MT, Del Blanco AI, Azcona EJM. Aneurismas distales. En: Estevan-Solano JM. Tratado de aneurismas. Barcelona. Uriach. 1997:475-93.
- 2.- Guttani C. De externis aneurysmatibus manu chirurgica methodice pertractandis, 1772. Citado en: Erichsen Je, trans-ed. Observations on Aneurysm. London: Sydenham Society. 1884:316-8.
- 3.- Timothy Ablett C, et al. Hypothenar hammer syndrome: Case Reports and Brief Review. Clinical Medicine and Research. 2008;6:3-8.
- 4.- Rial Horcajo R, Moñux Ducajú G. Tratado de las enfermedades vasculares. Vol II. Barcelona: Viguera editores; 2006. p. 879-89.
- 5.- Albaladejo F, Sánchez P, Hernández M, Redondo M. Parálisis cubital aguda producida por pseudoaneurisma de la arteria cubital en el canal de Guyon. Revista Iberoamericana de Cirugía de la Mano. 2013;41:46-52.
- 6.- Angulo-Mendaz JM. Medio informal de comunicación. Blackberry como medio masivo. Revista Schema. 2012;2:136-151.
- 7.- Villalba-Munera V, Vázquez-Medina C. Síndrome del martillo hipotenar con aneurisma de la arteria cubital. Angiología. 2009;61:265-9.
- 8.- Yuen JC, Wright E, Johnson LA, Culp WC. Hypothenar hammer syndrome: an update with algorithms for diagnosis and treatment. Ann Plast Surg. 2011;67:429-38.
- 9.- Redondo M, Serrano JL, Navarrete N, Sabio JM. Pseudoaneurisma micótico por Salmonella Enteritidis en paciente con fiebre de origen desconocido. Medicina Intensiva. 2013;37:365366.
- 10.- Man Fung Ho, Yiu-Che Chan, Wing-Keung Chen. Management of mycotic femoral artery aneurysm with two resistant organisms. Asian Cardiovascular and Thoracic Annals. 2014;22:742.
- 11.- Lifshutz J, Lidar Z, Maiman D. Thoracic aortic pseudoaneurysm after spine trauma in ankylosing spondylitis. Case report. J Neurosurg Spine. 2005;2:218-21.
- 12.- Fligelstone LJ, Cachia PG, Ralis H. Lupus anticoagulant in patients with peripheral vascular disease: a prospective study. Eur J Vasc Endovasc Surg. 1995;9:277-83.
- 13.- Wallace JR, Baril DT, Chaer RA. Upper extremity venous aneurysm as a source of pulmonary emboli. Ann Vasc Surg. 2013;2:240.
- 14.- Anderson SE, et al. Imaging feature of pseudoaneurysms of the hand in children and adults. American Journal of Roentgenology. 2003;180:659-64
- 15.- Koman A, et al. Trastornos vasculares. En: Green's. Cirugía de la mano. Madrid: Marbán: 2007; p. 2265-313.
- 16.- González-Martínez, P, Salazar-Agorria A, Bravo-Ruiz E, Suárez-Tornin MJ, Vega-Manrique R. Pseudoaneurisma de arteria cubital después de cirugía de túnel del carpo. Angiología. 2012;64:280-86.