



Tratamiento con creatina para trastornos musculares
Rudolf A Kley, Mark A Tarnopolsky, Matthias Vorgerd

Cómo citar la revisión:

Kley R, Tarnopolsky M, Vorgerd M.

Tratamiento con creatina para trastornos musculares (Revision
Cochrane traducida). Cochrane Database of Systematic Reviews 2011
Issue 2. Art. No.: CD004760. DOI: 10.1002/14651858.CD004760

Usado con permiso de John Wiley & Sons, Ltd. © John Wiley & Sons, Ltd.

Ningún apartado de esta revisión puede ser reproducido o publicado sin la autorización de Update Software Ltd. Ni la Colaboración Cochrane, ni los autores, ni John Wiley & Sons, Ltd. son responsables de los errores generados a partir de la traducción, ni de ninguna consecuencia derivada de la aplicación de la información de esta Revisión, ni dan garantía alguna, implícita o explícitamente, respecto al contenido de esta publicación.

El copyright de las Revisiones Cochrane es de John Wiley & Sons, Ltd.

El texto original de cada Revisión (en inglés) está disponible en www.thecochranelibrary.com.

Resumen

Antecedentes

La debilidad muscular progresiva es el síntoma principal de la mayoría de las enfermedades musculares hereditarias y adquiridas. La creatina mejora el rendimiento muscular en los individuos sanos. La presente es una actualización de nuestra revisión Cochrane de 2007, que evaluó el tratamiento con creatina para los trastornos musculares.

Objetivos

Evaluar la eficacia de la creatina comparada con placebo para el tratamiento de la debilidad muscular de las enfermedades musculares.

Estrategia de búsqueda

Se hicieron búsquedas de ensayos controlados aleatorios (ECA) de creatinina utilizada para tratar las enfermedades musculares en el Registro Especializado del Grupo Cochrane de Enfermedades Neuromusculares (Cochrane Neuromuscular Disease Group) (4 octubre 2010), Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (Cochrane Central Register of Controlled Trials) (11 octubre 2010, número 4, 2010 en *The Cochrane Library*), MEDLINE (enero 1966 hasta septiembre 2010) y en EMBASE (enero 1980 hasta septiembre 2010).

Criterios de selección

ECA o ensayos cuasialeatorios de tratamiento con creatina comparado con placebo para las enfermedades musculares hereditarias o las miopatías inflamatorias idiopáticas.

Obtención y análisis de los datos

Dos autores independientemente aplicaron los criterios de selección, evaluaron la calidad de los ensayos y extrajeron los datos. A través de los investigadores, se obtuvieron los datos que faltaban.

Resultados principales

Las búsquedas actualizadas identificaron dos nuevos estudios. Un total de 14 ensayos, incluyendo 364 participantes aleatorios, cumplieron los criterios de inclusión. El metanálisis de seis ensayos sobre distrofias musculares, con 192 participantes, reveló un aumento significativo de la fuerza muscular en el grupo de creatina comparado con placebo, con una diferencia de medias ponderada de 8,47%; (intervalos de confianza [IC] del 95%: 3,55 a 13,38). Los datos agrupados de cuatro ensayos, que incorporaron 115 participantes, mostraron que un número significativamente mayor de pacientes se sintió mejor durante el tratamiento con creatina comparado con el placebo, con un cociente de riesgos de 4,51 (IC del 95%: 2,33 a 8,74). Un ensayo de 37 participantes con miopatías inflamatorias idiopáticas también mostró una mejoría significativa en el rendimiento funcional. Ningún ensayo informó eventos adversos clínicamente relevantes. En las miopatías metabólicas, los metanálisis de tres ensayos cruzados con 33 participantes no revelaron ninguna diferencia significativa en la fuerza muscular. Un ensayo informó un deterioro significativo de las actividades cotidianas (diferencia de medias 0,54 en una escala de 1 a 10; IC del 95%: 0,14 a 0,93) y un aumento del dolor muscular durante el tratamiento con creatina en dosis alta para la enfermedad de McArdle.

Conclusiones de los autores

Las pruebas de alta calidad los ECA indican que el tratamiento con creatina a corto y medio plazo aumenta la fuerza muscular en pacientes con distrofias musculares. Hay también pruebas de que la creatina mejora el rendimiento funcional en la distrofia muscular y la miopatía inflamatoria idiopática. La creatina fue bien tolerada por estos pacientes. Las pruebas de alta calidad pero limitadas de los ECA no muestran mejorías significativas en la fuerza muscular de las miopatías metabólicas. El tratamiento con creatina en dosis alta deterioró las actividades cotidianas y aumentó el dolor muscular en la enfermedad de McArdle.

Resumen en términos sencillos

Tratamiento con creatina para trastornos musculares

Las enfermedades musculares hereditarias conducen generalmente a una debilidad muscular progresiva. El tratamiento es principalmente sintomático porque no hay terapias curativas. La creatina, un suplemento nutritivo popular entre los deportistas, mejora el rendimiento muscular en los individuos sanos. La presente es una actualización de nuestra primera revisión, publicada en 2007, que evaluó el tratamiento con creatina en los trastornos musculares. Se identificaron dos estudios nuevos y se agregó "cambios en la actividades cotidianas" como medida de resultado. En esta revisión, el metanálisis de 14 ensayos controlados aleatorios del tratamiento con creatina (que incluyeron 364 participantes), mostró un aumento de la fuerza muscular en las distrofias musculares pero no en las miopatías metabólicas. Las actividades cotidianas mejoraron en las distrofias musculares y las miopatías inflamatorias. Se registraron eventos adversos significativos sólo en pacientes con enfermedad por almacenamiento de glucógeno tipo V, que se manifestaron como un aumento de los episodios de dolor muscular y un deterioro de las actividades cotidianas.

Antecedentes

Las miopatías afectan principalmente el músculo esquelético y pueden causar una amplia variedad de motivos de consulta: mialgias, fatiga temprana, calambres dolorosos, debilidad progresiva y emaciación del músculo esquelético. Las principales miopatías hereditarias se clasifican en distrofias musculares (p.ej. distrofinopatías ligadas al cromosoma X [distrofia muscular de Duchenne y Becker], distrofia muscular fascioescapulohumeral, distrofia muscular en cinturón, distrofias musculares congénitas), distrofias miotónicas (distrofia miotónica tipo 1 [enfermedad de Curschmann-Steinert]) y tipo 2 o miopatía miotónica proximal), trastornos del canal iónico (parálisis periódica, miotonías congénitas), miopatías metabólicas (enfermedades por almacenamiento de lípidos y glucógeno, miopatías mitocondriales), miopatías congénitas, miopatías distales y miopatías miofibrilares. Se han realizado avances importantes en el descubrimiento de las causas moleculares y patogenia de estas miopatías hereditarias. Sin embargo, las terapias curativas como el reemplazo de genes o proteico, el tratamiento de modulación de splicing, el tratamiento con células madre o la farmacoterapia específica todavía no están disponibles o se encuentran en etapa experimental con la excepción de la glucogenosis tipo II (enfermedad de Pompe), para la que existe un tratamiento de reemplazo enzimático desde 2006. El tratamiento está principalmente orientado a los síntomas e incluye la fisioterapia, ejercicios aeróbicos, correcciones ortopédicas, asistencia respiratoria para la insuficiencia respiratoria e intervenciones farmacológicas, por ejemplo corticosteroides para la distrofia muscular de Duchenne (DMD). Las miopa-

tías inflamatorias idiopáticas (MII) son un grupo heterogéneo de trastornos musculares adquiridos, caracterizados por la inflamación del músculo esquelético no causada por un agente patógeno. Las MII más frecuentes de origen autoinmunitario son la dermatomiositis (DM), la polimiositis (PM) y la miositis por cuerpos de inclusión esporádica. La DM y la PM son generalmente receptivas al tratamiento inmunosupresor pero los efectos secundarios son frecuentes.

La creatina es un compuesto natural que se encuentra en la carne de vaca y pescado en alta concentración. El hígado y los riñones son los encargados de su producción endógena. (Guthmiller 1994). La creatina es transportada en forma libre en la sangre y es captada principalmente por los músculos, los testículos y el cerebro (Guimbal 1993; Wyss 2000). La creatina cumple una función en la transferencia de grupos fosforilo de alta energía durante la contracción muscular esquelética mediante la reacción creatinquinasa. También desempeña una función en la transferencia de energía de la mitocondria al citosol en los tejidos con grandes necesidades energéticas como el cerebro y el músculo esquelético. (Wyss 1992). Por último, la creatina podría participar en la regulación del metabolismo proteico del músculo. (Parise 2001). La creatina ha sido propuesta como un posible tratamiento farmacológico para varias enfermedades neuromusculares.

En personas sanas, la administración de suplementos con monohidrato de creatina ha dado lugar a un aumento en la concentración total de creatina y la fosfocreatina en el músculo esquelético (Harris 1992; Hultman 1996) y en el cerebro. (Dechent 1999). Tras una dosis de 0,3 g/kg/día durante seis días ó 0,04 g/kg/día durante 30 días, se observa un aumento de la concentración de creatina muscular en el músculo esquelético (Hultman 1996). La magnitud del aumento en el músculo esquelético parece óptima en personas con reservas endógenas bajas. (Harris 1992). Los estudios tanto prospectivos como retrospectivos en seres humanos no hallaron pruebas de efectos secundarios significativos a corto o a largo plazo asociados con el suplemento de monohidrato de creatina en las dosis recomendadas. (Mihic 2000; Poortmans 1999; Poortmans 2000; Poortmans 2005). La posibilidad de las reacciones idiosincrásicas al monohidrato de creatina deben tenerse en cuenta pero son poco frecuentes (Terjung 2000).

Los pacientes con trastornos neuromusculares pueden tener menores concentraciones de creatina y de fosfocreatina total en el músculo esquelético que los controles (Matthews 1990; Matthews 1991; Park 1994; Park 1995; Tarnopolsky 1999a; Tarnopolsky 2001; Banerjee 2010). Este hecho puede ser una función del menor contenido de transportador de creatina o de un deterioro de la carga energética (una medida de las cantidades relativas de trifosfato de adenosina [ATP], difosfato de adenosina [ADP] y de monofosfato de adenosina [AMP] en la célula) en estos grupos. (Tarnopolsky 1999a; Tarnopolsky 2001). Por consiguiente, el potencial del suplemento con monohidrato de creatina para mejorar el rendimiento podría ser mayor en las personas con reservas endógenas reducidas, como en el caso de quienes padecen una enfermedad neuromuscular. La dosificación y la magnitud de la respuesta al suplemento con monohidrato de creatina en personas con defectos secundarios en el transportador de creatina no han sido plenamente dilucidadas.

El suplemento con monohidrato de creatina demostró una mejoría de aproximadamente 10% en la producción de fuerza en los voluntarios sanos. (Casey 1996; Tarnopolsky 2000; Terjung 2000). Otra consecuencia informada acerca de la administración de suplementos con monohidrato de creatina es un aumento de la masa magra de aproximadamente un kilogramo (Harris 1992; Hultman 1996; Mihic 2000; Safdar 2008). Este

efecto parece resultar de la retención de líquido en los mio-citos, debidos al potencial osmótico tras la abundante creatina intracelular y una mayor expresión de los genes y proteínas relacionadas con la hipertrofia muscular (Deldicque 2008; Safdar 2008). En los modelos animales de enfermedad neurodegenerativa, el suplemento con monohidrato de creatina reveló un aumento de la carga energética cerebral, una reducción del estrés oxidativo y una atenuación de la degeneración neuronal (Andreassen 2001; Dedeoglu 2003; Ferrante 2000; Hersch 2006; Klivenyi 1999; Klivenyi 2004; Malcon 2000; Matthews 1998; Zhu 2004). Se ha demostrado una mejoría en la utilización del calcio (concentraciones intracelulares bajas) y un aumento de la supervivencia celular en células de cultivo de ratones mdx carentes de distrofina (un modelo animal de distrofinopatía) (Pulido 1998). También se ha observado una mejoría en la función muscular en los ratones mdx después del suplemento con creatina. (Passaquin 2002).

En teoría, el suplemento con monohidrato de creatina puede beneficiar a los pacientes con trastornos musculares de manera inespecífica, mejorando la producción de fuerza muscular (amortiguación de energía temporal) o el aumento de masa magra (asumiendo que es músculo), o más directamente al mejorar el traspaso de energía, con reducción de la acumulación de calcio intracelular y la apoptosis (Sullivan 2000), prevención del estrés oxidativo (efecto primario y secundario), activación de la glucólisis y la glucogenólisis, y reducción de la muerte celular (Gualano 2010; Klivenyi 1999; Klivenyi 2004; Passaquin 2002; Pulido 1998). Estas consideraciones, en forma conjunta, apoyan la realización de ensayos con personas con miopatías que dan lugar a una reducción en la carga energética.

El primer estudio aleatorio prospectivo que informaba el uso de monohidrato de creatina en una afección neurometabólica se publicó en 1997 (Tarnopolsky 1997). Este estudio informó un aumento del rendimiento energético de alta intensidad en la fuerza de prensión y dorsiflexión, sin aumento en la tolerancia al ejercicio (Tarnopolsky 1997). Si iniciaron numerosos estudios basados en estos resultados y en la aparente seguridad y eficacia en la mejoría del rendimiento energético en deportistas (Casey 1996; Poortmans 1999; Tarnopolsky 2000; Terjung 2000), y en los beneficios teóricos en personas con trastornos musculares (Klivenyi 1999; Park 1995; Passaquin 2002; Pulido 1998; Tarnopolsky 1999a; Tarnopolsky 2001; Wyss 1998). Hubo un interés significativo en los resultados de un estudio abierto (N = 81 participantes) y simple ciego (N = 21), que hallaron un aumento en el rendimiento energético de alta intensidad con la administración de suplementos con monohidrato de creatina en un grupo heterogéneo de pacientes con trastornos neuromusculares (Tarnopolsky 1999b). Dado que este estudio no fue aleatorio y los subgrupos no se definieron a priori, este estudio piloto sirvió de catalizador para futuros estudios.

La presente es una actualización de nuestra primera revisión (Kley 2007), que evaluó los beneficios del tratamiento con creatina en los trastornos musculares.

Objetivos

El objetivo era evaluar la eficacia del suplemento oral con creatina en las enfermedades musculares.

Métodos

Crterios para la inclusión de los estudios para esta revisión

Tipos de estudios

Se buscaron todos los ensayos controlados aleatorios (ECA) o ensayos controlados cuasialeatorios del tratamiento con creatina para enfermedades musculares hereditarias y miopatías inflamatorias idiopáticas.

Tipos de participantes

Se incluyeron participantes de todas las edades con un diagnóstico comprobado de trastorno muscular hereditario (incluidas las distrofias musculares y las miopatías metabólicas) o la miopatía inflamatoria idiopática. Los criterios para el diagnóstico dependían del tipo de enfermedad muscular. Incluyeron características clínicas, electromiográficas, hallazgos de biopsias musculares y la confirmación genética. Se excluyeron los pacientes con enfermedad de la motoneurona o degeneración (espino)cerebelar (p.ej. ataxia de Friedreich).

Tipos de intervenciones

Se tuvieron en cuenta los tratamientos de suplemento oral con creatina de al menos 0,04 g/kg de peso corporal/día. Si la dosis de inicio era de al menos 0,3 g/kg/d durante dos días, se aceptó una dosis de mantenimiento de al menos 0,03 g/kg/d. Los ensayos cruzados con períodos de lavado menores de 28 días requirieron un examen estadístico de los efectos de arrastre para su inclusión. Estos criterios de inclusión tuvieron en cuenta el conocimiento acerca de la farmacología clínica de la creatina. (Harris 1992; Hultman 1996; Persky 2003; Rawson 2004).

Tipos de medida de resultado

La duración del suplemento duró entre tres semanas y seis meses. En base a los estudios en personas sanas, se asume que todos los ensayos alcanzaron la concentración intramuscular máxima de creatina. No se clasificaron los ensayos de suplementos a corto y largo plazo debido a la ausencia de pruebas sobre diferencias de eficacia, y se aceptaron todos los puntos temporales de las mediciones.

Medidas de resultado principales

- Cambios en la fuerza muscular medidos con pruebas musculares cuantitativas.

Medidas de resultado secundarias

- Cambios en las actividades cotidianas evaluados con cuestionarios o pruebas funcionales.
- Cambios en la fuerza muscular medidos con pruebas musculares manuales.
- Cambios en los parámetros de energía muscular evaluados con la espectroscopía por resonancia con fósforo 31.
- Cambio porcentual en la masa muscular o en el sustituto de masa muscular.
- Eventos adversos durante la administración de suplementos.

Resultados y Discusión

El análisis de los datos revela que existen pruebas de alta calidad de que la administración a corto y medio plazo de suplementos con monohidrato de creatina en pacientes con distrofia muscular ocasionó un aumento discreto pero significativo de la fuerza isométrica máxima de aproximadamente 8,5%, medida con una prueba muscular cuantitativa. La mejoría observada fue menos consistente al usar puntuaciones de pruebas musculares manuales MRC (1,1%) (Resumen de los resultados para la comparación principal). Estos resultados se asociaron con un aumento significativo de la masa magra de 0,63

kg. El metanálisis de los cambios en las actividades cotidianas se complicó porque se usaron distintas pruebas para evaluar este resultado. Los datos agrupados de la evaluación global de los participantes en cuanto a la mejoría indicaron que un 44% se sintió mejor durante el tratamiento con creatina comparado con menos de 10% en los grupos de placebo. La mejoría en las pruebas funcionales y la evaluación por los participantes de las actividades cotidianas también indican que la creatina aumenta el rendimiento funcional en las distrofias musculares. Los cambios en la puntuación de síntomas neuromusculares no fueron significativos pero es posible que esta puntuación no sea muy sensible para detectar efectos de la administración de suplementos de creatina.

La mayoría de los efectos clínicamente relevantes se observaron en la distrofinopatía y la distrofia miotónica tipo 2, pero en la distrofia miotónica tipo 1 no fueron consistentes. Este último resultado indica que puede haber heterogeneidad clínica en la respuesta y en los resultados en un tipo de distrofia (es decir distrofinopatía) que pueden no aplicarse directamente a otro (es decir la distrofia fascioescapulohumeral). Si bien no se ha realizado ningún ensayo específico con creatina en esta última patología, 12 de los 32 pacientes con distrofia muscular estudiados por (Walter 2000) la presentaban, y otra revisión Cochrane extrajo datos sobre ella (Rose 2004). Estos datos no parecían mostrar ningún beneficio para el tratamiento con creatina en la FSHD, pero el número fue pequeño y los datos no se analizaron de la misma manera que en esta revisión.

Debe considerarse la diferente duración de los periodos de seguimiento entre los ensayos incluidos en este metanálisis. Si bien no se detectó una heterogeneidad significativa, no se pudieron excluir los cambios en los efectos del tratamiento que dependían de la duración del suplemento. Es posible que exista una disminución en la respuesta con una ingesta más prolongada. Sería útil estudiar los efectos de la administración de suplementos con creatina a largo plazo y es interesante comparar una ingesta continua a largo plazo con una ingesta cíclica.

También hay pruebas de que la creatina mejora el rendimiento funcional en la dermatomiositis y la polimiositis. En las miopatías metabólicas (incluidas las miopatías mitocondriales), hubo pruebas de alta calidad, pero de sólo tres estudios diversos, de que la creatina no tiene ningún efecto sobre el aumento de la fuerza mediante cualquier medición (Resumen de resultados 2), aunque el consumo de ATP durante el ejercicio se redujo levemente. Además, existen pruebas de que la creatina mejoró el rendimiento funcional en la miopatía inflamatoria idiopática (Resumen de resultados 3). No puede explicarse del todo la discrepancia entre los efectos bastante coherentes observados en la distrofia muscular y los efectos posibles en la miopatía inflamatoria idiopática en comparación con las miopatías metabólicas. Sin embargo, es posible que el tener menos participantes llevara a un error estadístico de tipo 2 (no detectar un efecto cuando existe alguno).

En términos generales, el resultado de un aumento de la masa magra y de la fuerza máxima, es coherente con el balance de los datos en individuos jóvenes sanos (Casey 1996; Harris 1992; Hultman 1996; Mihic 2000; Tarnopolsky 2000) y en adultos mayores (Brose 2003; Burke 2003; Chilibeck 2004; Chrusch 2001). Las pruebas musculares cuantitativas parecen ser más sensibles para detectar cambios moderados en la fuerza que las manuales. Esta conclusión es congruente con los resultados en la distrofia muscular de Duchenne: en un ensayo de seis meses de Fenichel y cols. (Fenichel 2001), QMT reveló un deterioro significativo en la fuerza de cerca del -11% en el grupo de placebo mientras que MMT mostró un cambio no significativo de cerca del -2%. Se informaron cambios similares en el ensayo de Escolar y cols. (Escolar 2005). El au-

mento de la creatina muscular y la fosfocreatina documentada a través de espectroscopía por resonancia magnética parece ser algo menor en personas con distrofia muscular y miopatías metabólicas comparado con los individuos sanos. (Brose 2003; Casey 1996; Harris 1992; Hultman 1996). Sin embargo, el número de participantes fue bastante pequeño y no se completaron los estudios con mediciones directas de biopsias musculares.

En la actualidad, no se dispone de estudios a largo plazo (mayores a un año) como para evaluar la seguridad de la administración de suplementos con monohidrato de creatina en pacientes con trastornos musculares. Sin embargo, los estudios de hasta seis meses de duración no parecieron mostrar efectos secundarios significativos salvo un aumento significativo del dolor muscular y deterioro de las actividades cotidianas en pacientes con glucogenosis tipo V (Vorgerd 2002). La razón de esta exacerbación del dolor aún no ha sido dilucidada. La mayoría de los estudios en participantes sanos no informaron ningún aumento significativo de los síntomas sobre el placebo. (Greenwood 2003; Kreider 2003; Mihic 2000; Poortmans 1999; Poortmans 2000; Shao 2006; Terjung 2000). Un aumento de la creatinina sérica de aproximadamente 10 a 15% es un indicador probable de una mayor tasa de aporte de creatinina a la nefrona sin muestras de alteraciones en la tasa de depuración de creatinina. (Brose 2003; Poortmans 1999; Poortmans 2005). Estos resultados de seguridad son muy similares a los que informaban pocos efectos secundarios en los ensayos en personas con trastornos neurológicos (esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad Charcot-Marie-Tooth y la enfermedad de Huntington). (Chetlin 2004; Groeneveld 2005; Hersch 2006; Shefner 2004; Verbessem 2003).

Dado que la reducción en la masa muscular total y en la fuerza son los sellos distintivos de la distrofia muscular, una leve mejoría en estas variables, como la observada con el suplemento con creatina, podría tener una importancia funcional. Los corticosteroides, por ejemplo, son el pilar del tratamiento en la distrofinopatía a pesar de los efectos secundarios comprobados, debido a que escasos aumentos de fuerza parecen traducirse en una mejoría a más largo plazo del estado funcional y de los resultados (Manzur 2004). Las pruebas preliminares sugieren que la suplementación con monohidrato de creatina aumentó la fuerza y la masa magra en niños con distrofinopatía que ya tomaban corticosteroides (Tarnopolsky

2004a). La presencia de un efecto protector del monohidrato de creatina sobre la masa ósea (Chilibeck 2005; Roy 2002; Tarnopolsky 2004a), o de distrofia de fibras musculares tipo II (Roy 2002) en ensayos clínicos con participantes que presenten distrofia muscular y tomen corticosteroides sigue siendo posible, aunque no está comprobado. Por el momento, las consecuencias funcionales de los aumentos a corto plazo de la fuerza y de la masa magra que resultan de la administración de suplementos con creatina no fueron investigadas en ensayos a más largo plazo. Se necesitan estudios a más largo plazo sobre la eficacia y los efectos secundarios de la creatina en las enfermedades musculares.

Conclusiones de los autores

Implicaciones para la práctica

Hay pruebas de alta calidad de ECA de que el tratamiento a corto y medio plazo con creatina puede mejorar de manera significativa la fuerza muscular en pacientes con distrofias musculares. También hay pruebas de que la creatina mejora el rendimiento funcional en la distrofia muscular y la miopatía inflamatoria idiopática. La creatina fue bien tolerada por estos pacientes. Las pruebas limitadas pero de alta calidad de los ECA no mostraron mejorías significativas en la fuerza muscular de las miopatías metabólicas. El tratamiento con creatina en dosis alta deterioró las actividades cotidianas y aumentó el dolor muscular en la glucogenosis tipo V.

Implicaciones para la investigación

Se necesitan estudios de creatina a largo plazo para el tratamiento de enfermedades musculares. Debe prestarse especial atención al tipo específico de miopatía. Enfermedades como la distrofia muscular fascioescapulohumeral o las miopatías miofibrilares todavía no han sido objeto de investigación. Se necesitan más estudios sobre las miopatías metabólicas ya que se observaron efectos paradójicos dependientes de la dosis en la enfermedad de McArdle, y no se ha realizado ningún estudio en otros trastornos metabólicos como los defectos de oxidación del ácido graso. Es necesario estandarizar las medidas de resultado, en particular con respecto a las actividades cotidianas. Con respecto a la medición de la fuerza, deben preferirse las pruebas musculares cuantitativas en lugar de las manuales.