

Utilidad de los corticoides en la distrofia muscular de Duchenne

JAUME COLOMER

Unitat de Patologia Neuromuscular. Servei de Neurologia. Hospital Sant Joan de Déu. Esplugues de Llobregat. Barcelona. España.
colomer@hjsdbcn.org

El término distrofia muscular engloba a un conjunto de enfermedades con base genética caracterizadas por la afectación primaria de la fibra muscular. Si bien la mayoría la producen mutaciones que codifican proteínas estructurales componentes del sarcolema¹⁻³ (fig. 1), cada vez se identifican más etiologías causadas por alteraciones enzimáticas que actúan en los procesos posttranslacionales que experimentan algunas proteínas pertenecientes a la membrana basal⁴⁻⁶ (tabla 1). Debido a la implicación de estas proteínas en la formación de membranas, y en los procesos de migración neuronal^{7,8}, algunas pueden asociar retardo mental y alteraciones estructurales en for-

ma de displasias corticales. Generalmente presentan un carácter progresivo y conducen a la invalidez o a la muerte en un tiempo variable. Todas ellas carecen de un tratamiento etiológico. El uso de corticoides, hasta ahora restringido en la distrofia muscular de Duchenne (DMD), parece que puede modificar su evolución.

Distrofia muscular de Duchenne

La DMD⁹⁻¹⁴ es una de las distrofias musculares más frecuentes en la infancia y presenta una herencia recesiva ligada al cromosoma X que afecta uno de cada 3.500 varones. Las madres portadoras suelen ser asintomáticas. La clínica y la patología de esta entidad se ha descrito exhaustivamente en la literatura científica^{2,11}. Los varones afectados pueden presentar un discreto, o muchas veces inadvertido, retraso motor. A pesar de ello, la deambulación autónoma suele alcanzarse antes de los 16 meses. Un signo clínico fundamental y siempre presente en los primeros estadios de la enfermedad es la existencia de hipertrifias musculares. Si bien son manifiestas en la mayoría de los músculos, son especialmente relevantes en las pantorrillas. La enfermedad puede dividirse en 4 períodos: *a)* “presintomático”, si bien es cierto que un profesional con experiencia puede reconocer ya la enfermedad; *b)* el período “sintomático” se extiende aproximadamente desde los 3 años hasta los 6. Este período se caracteriza porque el paciente presenta manifestaciones de debilidad, y adopta una actitud en hiperlordosis a la bipedestación, tendencia a la marcha de puntillas y dificultades para levantarse del suelo, efectuando la clásica maniobra de Gowers. En este estadio la cintura escapular permanece mucho más conservada; *c)* el tercer estadio, o “progresión de la debilidad”, abarca desde los 6 años hasta la pérdida de la deambulación. Aunque es un período variable, la mayoría de niños pierden la deambulación antes de los 12 años. La progresión de la debilidad, conduce a una deambulación característica. La base de sustentación aumenta, la hiperlordosis se acentúa, y los pies adoptan una posición de rotación interna que favorece el desarrollo de un pie en posición de varo. Los brazos tienden a bascular hacia atrás para mantener el equilibrio. La deambulación se hace cada vez más difícil y llega un momento en que se pierde, y *d)* en el estadio cuarto, o período de “silla de ruedas”,

Puntos clave

- Un reducido número de trabajos científicos confirma que los corticoides mejoran la fuerza muscular y prolongan la deambulación, así como el aumento de la capacidad vital.
- El uso de los corticoides prednisona a 0,75 mg/kg/día o deflazacort a 0,90 mg/kg/día es un tratamiento opcional para el tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne. Sin embargo, no se ha ensayado en ningún otro tipo de distrofia muscular.
- Tanto la prednisona como el deflazacort parecen tener efectos parecidos y durante el período en que se ha usado no han demostrado efectos secundarios graves.
- No quedan bien establecidos los efectos beneficiosos o adversos a largo plazo, así como otros parámetros, como la edad ideal y el estado funcional al inicio del tratamiento, el régimen de corticosteroides más óptimo, estrategias para la prevención de osteoporosis, así como la edad de su supresión.
- Es necesario un ensayo amplio con un gran número de pacientes con distintos regímenes y pautas para establecer a largo plazo los efectos beneficiosos respecto a los adversos.

el paciente es totalmente dependiente de ella, aunque mantiene parte de la capacidad para la abducción de los brazos. En esta fase la norma suele ser el desarrollo de una escoliosis que coincide con la pubertad. Las atrofias musculares se generalizan, y se produce un deterioro importante de la musculatura respira-

toria. La presencia de una cardiompatía es muy frecuente en esta fase, que junto al deterioro respiratorio ya existente, manifestado por una tisis improductiva y deformidades torácicas secundarias a la escoliosis, suelen conducir a neumonías con pronóstico fatal.

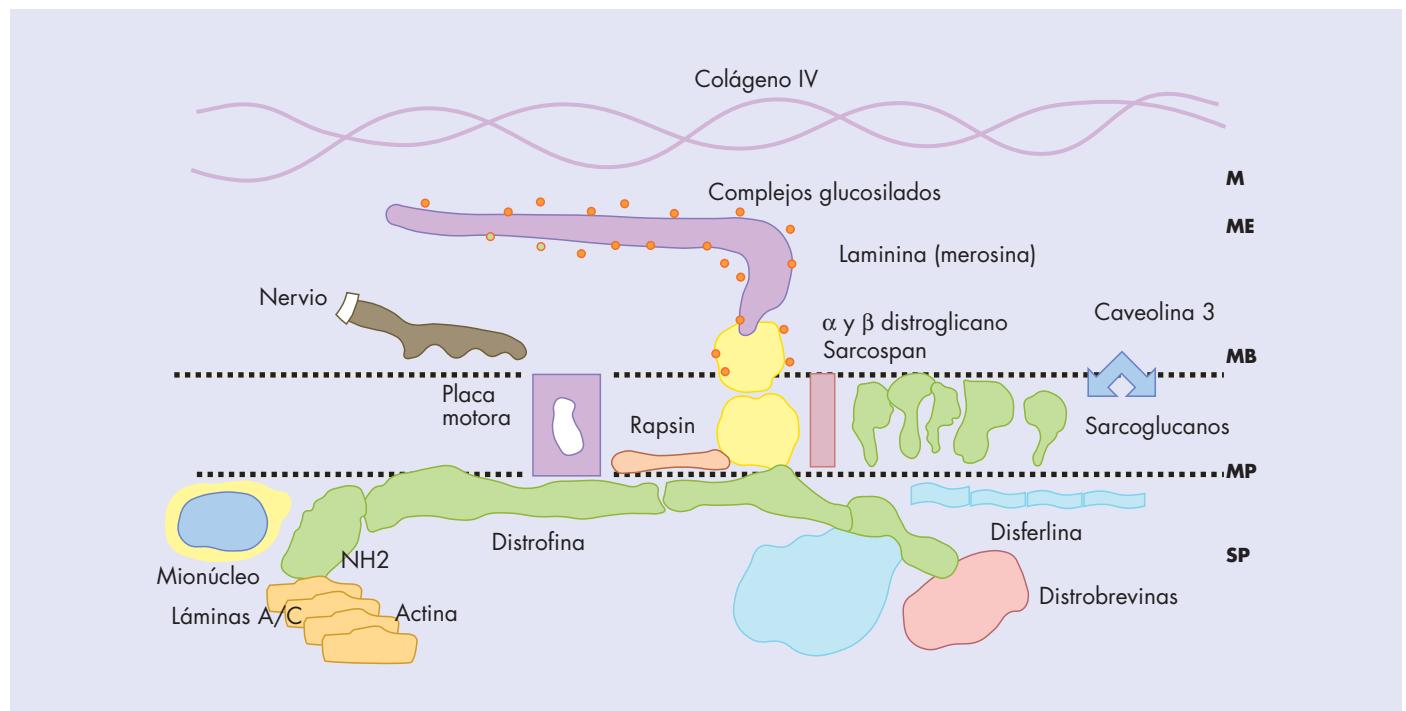


Figura 1. La figura esquematiza la estructura de la membrana de la fibra muscular. La distrofina se sitúa subsarcolémicamente en el sarcoplasma (SP) y presenta diversos dominios. El complejo distroglicano con 2 componentes: uno situado en la membrana plasmática (MP) y el otro en la membrana basal (MB), altamente glucosilados (representado en punteado rojo), es el puente de unión entre la distrofina y la merosina. Los diversos componentes del complejo sarcoglucano se hallan representados en verde en el sarcolema. También lo están la caveolina 3 y la disferlina. El colágeno VI forma parte de la matriz extracelular (ME) y se relaciona con la merosina o $\alpha 2$ laminina también altamente glucosilada. Las láminas A/C componentes de la membrana interna nucleares se hallan situadas en el extremo izquierdo de la imagen (subsarcolémicamente). Otras, como la utrofina (de localización en la placa motriz), no están representadas. Obviamente tampoco lo están las proteasas enzimáticas, como la calpaína 3.

Tabla 1. Entidades en el síndrome de distrofia muscular congénita (DMC)

Nombre	Abreviatura	Localización gen	Símbolo gen	Proteína
DMC deficiente en merosina	MDC1A	6q2	LAMA2	Laminina $\alpha 2$
DMCF tipo Fukuyama	FCMD	9q3	FKT1	Fukitin
LARGE	DMC1D		LARGE	Glucosil transferasa?
HIMB			GNE	UDP-GlcNAc2 epimerasa/ N-acetil glucosamina cinasa
Deficiencia en integrín $\alpha 7$		12q	ITGA7	Integrín $\alpha 7$
Músculo-ojo-cerebro	MEB	1q3	POMGnt1	N-acetylglu-cosaminiltransferasa
Síndrome Walter-Warburg	WWS	9q34	POMT1	Glucosiltransferasa
Deficiencia de proteína relacionada con la fukitina	FKRP	19	FKRP	Fukitin related protein
Síndrome de Rigid Spine	SEPN1	1q35-36	SEPN1	Selenoproteína
DMC tipo Ulrich & Bethlem	UCMD1 UCMD2 UCMD3	21q2 21Q2 2q3	COL6A1 COL6A2 COL6A3	Colágeno 6 Colágeno 6 Colágeno 6

HIMB: *human inclusion body myositis*; LARGE: gen codificador de la acetilglucosaminiltransferasa similar a la proteína, causante de la DMC1C.

Uso de los corticoides en la distrofia muscular de Duchenne. Mecanismo de actuación

Actualmente, el uso de los corticoides en la DMD es opcional. Los corticoides presentan 2 funciones principales: *a)* favorecen la neoglucogenia (formación del glucógeno a partir de proteínas), y *b)* aumenta el catabolismo de las proteínas, así como la pérdida de nitrógeno en forma de ácido úrico, a la vez que se eleva la glucemia.

¿Cómo actúan los corticoides en la DMD? El mecanismo íntimo de actuación se desconoce. Sin embargo, se han propuesto varias hipótesis en relación con la experimentación animal y la escasa en humanos:

1. Modificar los genes que actuarían en la inmunidad
2. Reducir el efecto citotóxico de los linfocitos T
3. Reducir la entrada de calcio positivo a la célula
4. Incrementar la reparación muscular
5. Reducir la actividad inflamatoria
6. Reducir la necrosis muscular
7. Reducir la apoptosis

Evidencia de su efectividad

La evidencia de la mejoría de los pacientes afectados de DMD tratados con corticoides se basa en un pequeño número de trabajos. Estos trabajos demuestran un incremento de la fuerza durante el tratamiento y que, además, esta mejora se mantiene durante un cierto período. Su traducción en el aspecto clínico es la prolongación de la deambulación, así como evitar o retrasar la aparición de escoliosis, mejorar la función respiratoria y, probablemente, mejorar la función cardíaca. Todo ello a expensas de ciertos efectos secundarios.

Revisión Cochrane Neuromuscular Disease Group^{15,16}: objetivos

La finalidad de la revisión de la literatura médica fue: *a)* valorar si los glucocorticoides, corticosteroides estabilizaban o mejoraban la fuerza muscular y prolongaban la deambulación en niños con DMD; *b)* ver si su uso era tolerado por el tiempo suficiente para producir un cambio biológico evidente en la historia natural de la enfermedad; *c)* observar la dosis con mayor efectividad que a la vez incluyera los mínimos efectos secundarios, y *d)* valorar la duración del efecto terapéutico.

Estrategia de búsqueda: se analizaron las bases de datos siguientes: Medline, Embase, Cinahl y Lilacs y, además, se contactó con los autores de los ensayos.

Resultados

Sólo 5 trabajos especificaban las características requeridas para considerar el trabajo como válido: *a)* método (aleatorizado, doble ciego); *b)* número de pacientes incluidos, y *c)* tratamiento administrado (dosis, tiempo, etc.)¹⁷⁻²¹. Se excluyeron 30 trabajos por no cumplir los requisitos necesarios para considerarlos como válidos.

Conclusiones del estudio

1. El tratamiento con glucocorticoides, corticoides en la DMD mejora la fuerza muscular durante 6 meses hasta 2 años.

2. También mejora la función respiratoria.
3. La prednisolona a dosis de 0,75 mg/kg/día parece ser el régimen más efectivo.
4. No hay datos suficientes para comparar la eficacia de la prednisona con el deflazacort.
5. Los efectos beneficiosos o adversos no están bien establecidos a largo plazo, así como otros parámetros como la edad ideal inicio y el estado funcional, el régimen de corticosteroides más óptimo, las estrategias para la prevención de osteoporosis, así como la edad de supresión de estos últimos.

El subcomité de Standard de Calidad de la American Academy of Neurology (AAN) en el uso de corticoides en la Distrofia muscular de Duchenne llegó a unas conclusiones parecidas

El estudio consistió en el análisis del efecto de los corticoides en la DMD²²: *a)* En 7 estudios “clase I” (prospectivo, aleatorizado y controlado) se concluye que la prednisona a dosis de 0,75 o 1,5 mg/día durante 6 meses mejora la fuerza muscular y prolonga significativamente la deambulación; *b)* 2 estudios “clase I” con dosis de 0,30 y 0,35 mg/kg/día demuestran una mejoría menor, pero presenta menos efectos secundarios; *c)* el deflazacort a dosis de 0-9 mg/kg/día también puede usarse, ya que posee efectos similares a la prednisona, y *d)* los efectos secundarios más importantes son el aumento de peso y aspecto cushingoides.

Propuesta de un ensayo internacional

En el ámbito mundial hay una gran variación en su uso. Mientras en algunos países su uso es más extendido, en otros su uso ha sido más reticente. Entonces, si se ha demostrado su eficacia en el tratamiento de la DMD, ¿por qué no se generalizado más su uso? Probablemente haya varias razones que lo expliquen, como la falta de trabajos a largo plazo o el desconocimiento de cuándo, cómo o cuánto tiempo se han de usar. Al ser un tratamiento paliativo convierte su uso como opcional. Otras explicaciones podría ser la existencia de tratamientos alternativos, como el uso de ortesis para la prolongación de la deambulación, así como los efectos secundarios a largo plazo.

Como consecuencia es necesario un estudio internacional amplio estandarizado con diversos protocolos de valoración para precisar la edad ideal y el estado funcional óptimo para su inicio, el régimen más adecuado, los aspectos respiratorios, los efectos en el miocardio, la calidad de vida, etc.

Con la finalidad de terminar con estas dudas, el European Neuromuscular Center, con sede en Naarden (Países Bajos) y encabezado por la Dra. K. Bushby de Newcastle (Reino Unido), se planteó realizar un ensayo terapéutico internacional. Previamente, se contactó con diversos países para verificar el grado de interés y de participación en el proyecto, así como los regímenes usados en 13 centros encuestados, el resultado de los cuales se expone a continuación: 4 centros no usaban corticoides rutinariamente; 3 centros, 0,75 mg/día prednisona; 2 centros utilizaban dosis de 0,9 mg/día deflazacort; 1 centro, deflazacort 10 días sí, 10 días no; un centro, 0,35 mg/kg/día de prednisona o 0,75 mg/día de deflazacort; un centro, deflazacort 20 días sí, 10 días no, y un centro, deflazacort en altas dosis los fines de semana.

Además, se solicitaba información diversa en relación con la experiencia de los centros en el uso de corticosteroides en otras enfermedades, posible número de pacientes propios y de otros centros con DMD deambulantes, diagnosticados anualmente, así como la disponibilidad y la adecuación de los centros para poder realizar el ensayo.

Se invitó a los países interesados a participar en la creación de un protocolo que incluía diversos puntos, como dosis y regímenes, prevención de la osteoporosis, talla y crecimiento, posibles efectos en la glucemia y la hipertensión, prevención de infecciones, así como su repercusión en la conducta y el comportamiento. El protocolo se consensuó mayoritariamente en espera de que la Administración diera su autorización para su realización. En espera de modificaciones finales, se establecieron una serie de conclusiones, entre ellas diferentes posibles pautas²³.

- 1. 0,75 mg/kg/día prednisona
- 2. 0,90 mg/día deflazacort
- 3. 0-50 mg/kg/día prednisona

En julio de 2006, y a pesar de los informes favorables de las diferentes comisiones evaluadoras, todavía no se ha autorizado el inicio del ensayo.

Recientemente, Biggar et al²⁴ aportaron los resultados, que parecen ser beneficiosos, entre 2 grupos de pacientes homogéneos tratados y no tratados con deflazacort.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Metaanálisis

■■ Ensayo clínico controlado

1. Hoffman EP, Brown RH Jr, Kunkel LM. Dystrophin: The protein product of the Duchenne muscular dystrophy locus. *Cell*. 1987;51:919-47.
2. Engel AG, Franzini-Armstrong LC. Muscular Dystrophies. En: *Myology*. 3rd ed. New York: McGraw-Hill; 2004. p. 961-1166.
3. Tomé FM, Evangelista T, Leclerc A, Sunada Y, Manole E, Estournet B, et al. Congenital muscular dystrophy with merosin deficiency. *C R Acad Sci III*. 1994;317:351-7.
4. Brockington M, Blake DJ, Prandini P, Brown SC, Torelli S, Benson MA, et al. Mutations in the fukutin-related protein gene (FKRP) cause a form of congenital muscular dystrophy with secondary laminin $\alpha 2$ deficiency and abnormal glycosylation of α -dystroglycan. *Am J Hum Genet*. 2001a;69:1198-209.
5. Brockington M, Blake DJ, Brown SC, et al. The gene for a novel glycosyltransferase is mutated in congenital muscular dystrophy MDC1C. *Neuromuscular Disorders*. 2002;12:233-7.
6. Anderson LV, Davinson K, Moss JA, Richard I, Fardeau M, Tome FM, et al. Characterization of nonclonal antibodies to calpaine 3 and protein expression in muscle from patients with limb-girdle muscular dystrophy type 2A. *Am J Pathol*. 1998;153:1169-79.
7. Chiyonogi T, Sasaki J, Nagai Y, Takeda S, Funakoshi H, Nakamura T, et al. Effect of fukutin deficiency in the developing mouse brain. *Nuromuscular Disorders*. 2005;15:416-26.
8. Beltran-Valero de Bernabe D, Voit T, Longman CA, Steinbrecher A, Straub V, Yuva Y, et al. Mutations in the FKRP gene can cause muscle-eye-brain disease and Walker-Warburg syndrome. *J Med Genet*. 2004;41:e61.
9. Hoffman EP, Brown RH Jr, Kunkel LM. Dystrophin: The protein product of Duchenne muscular dystrophy locus. *Cell*. 1997;5:919-28.
10. Koenig M, Hoffman EP, Bertelson CJ, Monaco AP, Feener C, Unkel LM. Complete cloning of the Duchenne muscular dystrophy (DMD) cDNA and preliminary genomic organization of the DMD gene in normal and affected individuals. *Cell*. 1987;50:500-17.
11. Duwobitz V. Muscle Disorders in Childhood. En: *Major problems in clinical pediatrics*. London, Philadelphia, Toronto: WB Saunders Company Ltd; 1978. p. 19-40.
12. Nicholson LVB, Johnson M, Bushby KM, Gardner-Medwin D, Curtis A, Ginjarr IB. Integrated study of 100 patients with Xp21 linked muscular dystrophy using clinical, genetic immunochemical and histopathological data. part 1. Trends across the clinical groups. *J Med Genet*. 1993;30:728-36.
13. Nicholson LV, Johnson MA, Bushby KM, Gardner-Medwin D, Curtis A, Ginjarr IB, et al. Integrated study of 100 patients with Xp21 linked muscular dystrophy

using clinical, genetic, immunochemical, and histopathological data. Part 2. Correlation within individual patient. *J Med Genet*. 1993;30:737-44.

14. Nicholson LV, Johnson MA, Bushby KM, Gardner-Medwin D, Curtis A, Ginjarr IB, et al. Integrated study of 100 patients with Xp21 linked muscular dystrophy using clinical, genetic, immunochemical, and histopathological data. Part 3. Differential diagnosis and prognosis. *J Med Genet*. 1993;30:745-51.
15. ●● Manzur AY, Kuntzer T, Pike M, et al. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;CD003725.
16. ●● Manzur A, Kuntzer T, Pike MG, et al. Glucocorticoid corticosteroids for Duchenne muscular dystrophy (Cochrane Review). The Cochrane Library. Chichester UK: John Wiley and Sons Ltd; 2004.
17. ● Angelini C, Pegoraro E, Turella E, Intino MT, Pini A, Costa C. Deflazacort in Duchenne dystrophy: study of long-term effect. *Muscle & Nerve*. 1994;17:386-91.
18. ● Backman E, Henriksson KG. Low-dose prednisolone treatment in Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Neuromuscular Disorders*. 1995;5:233-41.
19. ● Griggs RC, Moxley RT, Mendell JR, Fenichel GM, Brooke MH, Pestonk A, et al. Prednisone in Duchenne dystrophy. A randomized controlled trial defining the course and dose response. *Clinical Investigation of Duchenne Dystrophy Group*. *Arch Neurology*. 1991;48:383-8.
20. ● Mendell JR, Moxley RT, Griggs RC, Brooke MH, Fenichel GM, Miller JP, et al. Randomized, double-blind six-month trial of prednisone in Duchenne's muscular dystrophy. *N Eng J Med*. 1989;320:1592-7.
21. ● Rahman MM, Hannan MM, Mondol BA, et al. Prednisolone in Duchenne muscular dystrophy. *Bangladesh Medical Research Council Bulletin*. 2001;27:38-42.
22. ●● Moxley III RT, Ashwal S, Pandya S, Connolly A, Florence J, Mathews K, et al. Practice Parameter: Coticosteroid treatment of Duchenne dystrophy. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology*. 2005;64:13-20.
23. ●● Bushby K, Muntoni F, Urtizberea A, et al. Report on the 124th ENMC International Workshop. Treatment on Duchenne muscular dystrophy; defining the gold standard management in the use of corticosteroids 2-4 April 2004, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscular Disorders*. 2005;8-9:526-34.
24. ●● Biggar WD, Harris VA, Eliasoph L, et al. Long-term benefits of deflazacort treatment for boys with Duchenne muscular dystrophy in their second decade. *Neuromuscular Disorder*. 2006;16:249-55.

Bibliografía recomendada

Manzur A, Kuntzer T, Pike MG, Swan D. Glucocorticoid corticosteroids for Duchenne muscular dystrophy (Cochrane Review). The Cochrane Library. Chichester UK: John Wiley and Sons Ltd; 2004.

Se establece una valoración de varias bases de datos teniendo como objetivo analizar si el uso de los corticoides mejoraban la fuerza muscular en la distrofia muscular de Duchenne, ver si su uso era bien tolerado y valorar los efectos secundarios producidos por el tratamiento.

Moxley III RT, Ashwal S, Pandya S, Connolly A, Florence J, Matheus K, et al. Practice Parameter: Coticosteroid treatment of Duchenne dystrophy. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology*. 2005;64:13-20.

Se establece un análisis del efecto de los corticoides en la distrofia muscular de Duchenne, y se valora su uso en relación con la dosis y efectos secundarios. Se concluye el efecto beneficioso y la relativa falta de complicaciones graves.

Biggar WD, Harris VA, Eliasoph L, Alman B. Long-term benefits of deflazacort treatment for boys with Duchenne muscular dystrophy in their second decade. *Neuromuscular Disorders*. 2006;16:249-55.

Se establece un análisis de valoración entre 2 grupos de pacientes con distrofia muscular de Duchenne mayores de 15 años tratados o no con deflazacort. El grupo tratado estaba compuesto por 40 pacientes frente al no tratado, por 34. Se valora el uso de la respiración asistida nocturna, necesidad de ayuda alimentaria, grado de escoliosis, pérdida de masa corporal y efectos secundarios. Todos los pacientes tratados eran capaces de pasar de la posición de supino a posición de pie, subir escaleras, caminar 10 m sin ayuda 3-5 años más tarde que los no tratados. Un porcentaje elevado de pacientes tratados presentaron cataratas asintomáticas. El porcentaje de fracturas óseas fue similar en ambos grupos.

Bushby K, Muntoni F, Urtizberea A, Hughes R, Groggs R. Report on the 124th ENMC International Workshop. Treatment od Duchenne muscular dystrophy; defining the gold standard management in the use of corticosteroids 2-4 April 2004, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscular Disorders*. 2005;8-9:526-34.

Se concluye la necesidad de establecer un ensayo terapéutico multicéntrico con un protocolo de actuación con distintos regímenes para un mejor conocimiento de los beneficios y efectos secundarios en el uso de los corticoides en la distrofia muscular de Duchenne.