

# Efecto de los corticoides en el tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne

S. Rafia, S.I. Pascual-Pascual, M.A. Martínez-Granero e I. Pascual-Castroviejo

Servicio de Neurología Pediátrica. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España.

## Objetivo

Valorar la evolución clínica de los pacientes con distrofia muscular de Duchenne que recibieron tratamiento con corticoides, y compararla con la de los que no recibieron tratamiento esteroideo.

## Pacientes y métodos

Se incluyeron 20 pacientes pediátricos con diagnóstico de distrofia muscular de Duchenne a los que se ofreció tratamiento corticoideo: 10 casos recibieron deflazacort y 10, no. Fueron valorados clínicamente por medio de la escala *Medical Research Council's Grading System* (MRC) de fuerza muscular y la escala funcional de Vignos, comparando la evolución de ambos grupos.

## Resultados

Los pacientes que no recibieron tratamiento corticoideo evolucionaron con un deterioro progresivo. En el grupo que recibió esteroides se observó estabilización de la enfermedad tanto en fuerza muscular como en funcionalidad, además de una mejoría del balance muscular en el 70% de los casos, que sólo en el 2% se acompañó de mejoría funcional. El efecto positivo tuvo una duración media de 12 meses. La pérdida de la marcha autónoma se produjo a edades similares en ambos grupos (10,3 frente 10,5 años). En los casos en que se realizó tenotomía aquílea, los resultados fueron pobres.

## Conclusiones

Los corticoides produjeron estabilización clínica de los pacientes y mejoraron la fuerza muscular. La mejoría funcional no fue significativa, incluyendo el momento de pérdida de la marcha autónoma. Esto se debe a que la pérdida de la marcha autónoma depende también de las contracturas articulares. Es fundamental una buena coordinación entre los profesionales de distintas especialidades que atienden a estos pacientes, para lograr el máximo rendimiento de la terapia.

## Palabras clave:

*Corticoides. Distrofia muscular. Distrofinopatías. Duchenne.*

## EFFECTS OF CORTICOSTEROIDS IN THE MANAGEMENT OF DUCHENNE MUSCULAR DYSTROPHY: OUR EXPERIENCE

### Objective

To evaluate the clinical course in patients with Duchenne muscular dystrophy admitted to our department who received corticosteroid treatment and to compare their course with that in patients who did not receive corticosteroid treatment.

### Patients and methods

We performed a retrospective study of 20 pediatric patients with a diagnosis of Duchenne muscular dystrophy who were offered corticosteroid treatment: 10 patients received deflazacort and 10 refused the treatment. The MRC muscular strength scale and Vignos' functional scale were used to evaluate clinical course, which was compared in both groups.

### Results

Untreated patients showed progressive worsening. Corticosteroid-treated patients showed disease stabilization both in muscular strength and functional performance. In addition, muscular balance improved in 70% of these patients, but only 2% showed functional improvement. The positive effect of steroid treatment had a mean duration of 12 months. Loss of independent gait occurred at similar ages in both groups (10.3 vs. 10.5 years). The results of Achilles' tendon surgery were poor.

### Conclusions

Corticosteroids produced clinical stabilization and improved muscular strength. Functional improvement was not significant, including loss of gait, probably because this loss also depends on an increase in joint contracture. Good coordination among multiprofessional teams is essential to achieve optimal results.

### Key words:

*Corticosteroids. Dystrophinopathy. Duchenne. Muscular dystrophy.*

**Correspondencia:** Dr. S.I. Pascual-Pascual.  
Servicio de Neurología Pediátrica. Hospital Universitario La Paz.  
Pº de la Castellana, 261. 28046 Madrid. España.  
Correo electrónico: ipascualp@hulp.insalud.es

Recibido en junio de 2002.

Aceptado para su publicación en julio de 2002.

## INTRODUCCIÓN

Desde hace algunos años, a raíz de las investigaciones de Drachman et al<sup>1</sup> en 1974 con prednisona, se conoce el efecto positivo de los esteroides en la distrofia muscular de Duchenne en enlentecer la progresión de la enfermedad, retrasando la pérdida de la deambulación independiente. Casi 20 años más tarde, la prednisona comenzó a ser reemplazada por el deflazacort, ya que se demostró que tenían la misma eficacia a igual dosis antiinflamatoria (1 mg de deflazacort/0,75 mg de prednisona), con menores efectos adversos, fundamentalmente a nivel de la mineralización ósea y del aumento de peso<sup>2</sup>. También se han realizado estudios piloto con esteroides anabolizantes<sup>3</sup>.

El objetivo de este estudio es valorar la evolución clínica de los pacientes con enfermedad de Duchenne atendidos en nuestro servicio y que recibieron tratamiento con corticoides, en relación a la fuerza muscular y a sus capacidades funcionales, y compararla con la de los pacientes que no recibieron tratamiento esteroideo.

## PACIENTES Y MÉTODOS

Se trata de un estudio retrospectivo en el que se incluyeron 20 pacientes pediátricos diagnosticados de distrofia muscular de Duchenne en un servicio de neurología pediátrica por sintomatología clínica, estudios neurofisiológicos, biopsia muscular y/o estudios de genética molecular, diez de los cuales recibieron tratamiento con deflazacort en dosis de 1 mg/kg/día durante el primer mes y, posteriormente, 0,75 mg/kg/día en dosis diarias o 1,5 mg/kg/día en días alternos, y diez que no recibieron esteroides y que constituyeron el grupo control que siguió la evolución natural de la enfermedad. Desde 1994, a todos los enfermos con distrofia muscular de Duchenne se les ofrece el tratamiento con corticoides cuando la marcha se va deteriorando, por lo habitual entre los 6 y 8 años, informándoles de los riesgos y beneficios. La aceptación o rechazo del mismo depende de los padres. Los pacientes incluidos en este estudio, tanto los del grupo tratado como los del grupo control, fueron todos los que tenían datos de seguimiento, con valoración clínica empleando las escalas que más adelante se exponen, con cumplimiento del tratamiento y revisiones periódicas bien documentadas. No forman parte del estudio los pacientes visitados en consulta esporádicamente o con revisiones irregulares ni aquellos en los que no constan las escalas aludidas. Se valoró la evolución clínica entre los 4 y los 12 años de edad, con tiempos de seguimiento variables entre 2 meses y 6 años, con una media de 26 meses, a través de la utilización de la escala *Medical Research Council's Grading System* (MRC) de fuerza muscular, modificada (tabla 1), tomando el promedio de los valores obtenidos en deltoides, bíceps y tríceps en miembros superiores, y de iliopsoas, glúteos y cuádriceps en miembros inferiores (por ser dichos músculos los más

demostrativos de la afectación en esta enfermedad, cuyo predominio es proximal), y la escala funcional de Vignos (tabla 2).

Con los datos obtenidos, se realizó una comparación de la evolución de los 2 grupos de pacientes. No se incluyó en este estudio la valoración de la función respiratoria.

La escala MRC es un método útil para evaluar la fuerza muscular en niños que colaboran, con una diferencia de sólo el 3% entre diferentes observadores<sup>4</sup>. Para evitar la desventaja de que los puntos 3 y 4 de la escala pueden cubrir un amplio espectro de deterioro en la fuerza muscular entre un músculo que se mueve contra la gravedad y uno con fuerza normal, se modificó la escala con la incorporación de subgrados (5-, 4+, 4-, 3+, 3-)<sup>5,6</sup> lo que la amplía a 11 puntos. La consistencia interobservador, de esta manera, es del 95%<sup>6</sup>. Con el objetivo de disminuir la complejidad en la valoración de los pacientes por la incorporación de estos subgrados y dadas las diferencias mínimas en los trazados de las curvas, en nuestro estudio, para la suma de valores, se le otorgó el mismo valor al 5- que al 4+, y al 4- que al 3+.

TABLA 1. Escala MRC (modificada)

0	= Sin contracción
1	= Indicios de contracción
2	= Movimiento activo eliminando la gravedad
2,5	= Movimiento activo contra la gravedad con gran dificultad
3	= Movimiento activo en contra de la gravedad
3,5	= Movimiento activo contra gravedad, y con gran dificultad contra resistencia
4	= Movimiento activo contra resistencia
4,5	= Movimiento contra resistencia que no llega a ser completamente normal
5	= Normal

MRC: *Medical Research Council's Grading System*.

TABLA 2. Escala de Vignos

1	= Camina y sube escaleras sin ayuda
2	= Camina y sube escaleras con ayuda de la barandilla
3	= Camina y sube escaleras despacio con ayuda de la barandilla
4	= Camina sin ayuda y se levanta de una silla pero no puede subir escaleras
5	= Camina sin ayuda pero no puede levantarse de una silla ni subir escaleras
6	= Camina solo con ayuda o camina independientemente con un aparato ortopédico de piernas largas
7	= Camina con un aparato ortopédico de piernas largas, pero necesita ayuda para mantener el equilibrio
8	= Se aguanta de pie con un aparato ortopédico de piernas largas, pero es incapaz de caminar incluso con ayuda
9	= Está en silla de ruedas. Puede flexionar los codos contra la gravedad
10	= Está en una silla de ruedas o en la cama. No puede flexionar los codos contra la gravedad

## RESULTADOS

Los pacientes que no recibieron tratamiento con corticoides evolucionaron con un deterioro progresivo, más pronunciado entre los 9 y los 11 años. La pérdida de la marcha autónoma se produjo en promedio a los 10,3 años (fig. 1).

En el grupo que recibió tratamiento corticoideo, éste se inició entre los 6 y los 9 años, con una edad media de 8 años, y con un seguimiento medio de 26 meses (límites, 2 meses a 6 años); observándose estabilización de la enfermedad tanto en fuerza muscular como en funcionalidad en todos los casos. En la mayoría de los pacientes, además, se observó una mejoría del balance muscular (70% de los casos), que sólo en el 20% se acompañó de una mejoría funcional. El efecto positivo de los esteroides tuvo una duración muy variable, con un promedio de 12 meses, y con una duración máxima de 4 años (figs. 1 y 2). En el momento de realizar este estudio, 4 pacientes de este grupo habían perdido la marcha autónoma, a una edad promedio de 10,5 años. El resto de los pacientes no han llegado aún a los 10 años de edad.

En 4 pacientes que recibieron esteroides se indicó tenotomía aquilea bilateral por contractura fija a este nivel. Dos de ellos volvieron al equino bilateral en poco tiempo: uno a los 9 meses y el otro a los 4 meses de la intervención, perdiendo a los 7 meses de la cirugía la marcha autónoma. El tercer paciente sufrió un retroceso funcional a partir de la cirugía que no volvió a recuperar hasta la pérdida de la deambulación 16 meses después, y el cuarto paciente perdió la marcha autónoma a partir de la intervención.

Los efectos adversos a los esteroides fueron por lo general leves y consistieron en irritabilidad, epigastralgia, ligero aumento de la presión arterial y aspecto cushingoide. Sólo en un paciente debió suspenderse el tratamiento por desarrollar un síndrome de Cushing.

## DISCUSIÓN

La distrofia muscular de Duchenne es una enfermedad hereditaria ligada al cromosoma Xp21, producida por ausencia, disminución o alteración de la proteína estructural distrofina del músculo esquelético, en la cual se produce un deterioro muscular progresivo, conduciendo de forma inexorable a la pérdida de la marcha autónoma entre los 8 y los 11 años de edad. La escoliosis es una complicación que suele aparecer alrededor de los 8 años y también es progresiva. Estos pacientes padecen además una leve alteración cognitiva, que no es progresiva. Fallecen cerca de la adolescencia, generalmente por complicaciones respiratorias. La ausencia de distrofina no produce en sí misma debilidad, pero aumenta la vulnerabilidad de las fibras musculares a la necrosis por las fuerzas ordinarias. En la actualidad no existe un tratamiento curativo de la enfermedad, y la terapia de reemplazo génico constituye

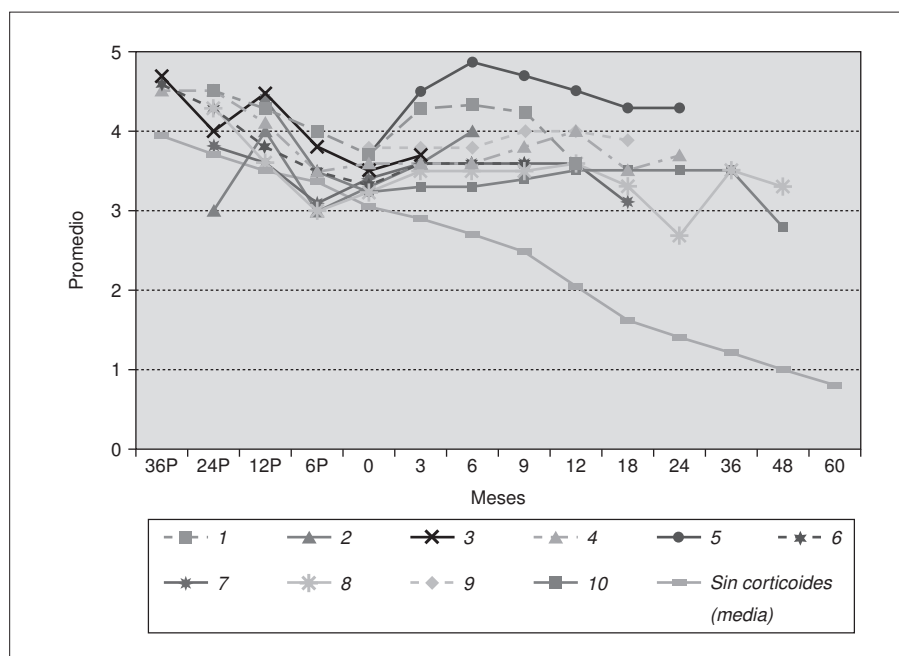
la opción terapéutica óptima, aunque no se estará disponible en un futuro cercano.

Desde hace varios años se conoce el efecto positivo de los esteroides en enlentecer la progresión de la distrofia muscular de Duchenne. Diversos estudios en los que se utilizaron corticoides para el tratamiento de esta enfermedad demostraron una mejoría en la fuerza muscular y en la funcionalidad, prolongando la marcha autónoma entre 1 y 3 años, así como en la función respiratoria<sup>7-9</sup>. Estos efectos beneficiosos no estaban influidos por la edad de comienzo de la terapia ni por el grado funcional de la enfermedad<sup>7,8</sup>. En contrapartida, no se encontró mejoría significativa de la función en los miembros superiores, ni en la presión media espiratoria<sup>7</sup>.

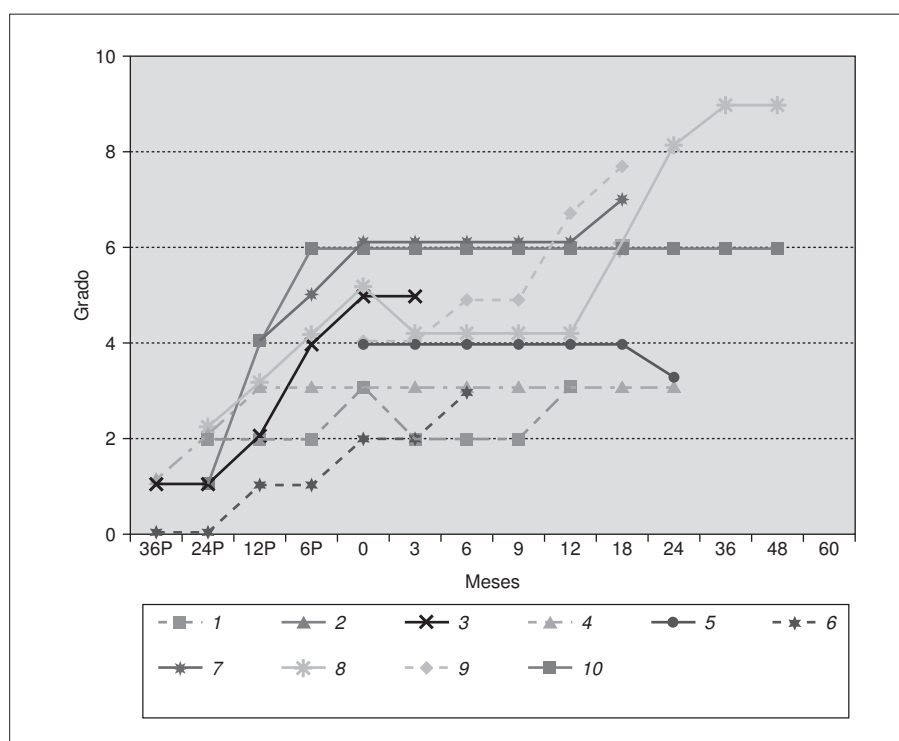
En nuestro estudio valoramos la evolución clínica de los pacientes tratados con deflazacort y del grupo que no recibió tratamiento farmacológico a través de la determinación de la fuerza muscular por medio de la escala MRC, que consta de 5 grados, otorgándole el mayor puntuación a la fuerza normal, modificándola a través de la incorporación de valores intermedios (v. tabla 1). La determinación de la mejoría a nivel funcional se llevó a cabo a través de la utilización de la escala de Vignos, que consta de 10 estadios, siendo el estadio 1 el de funcionalidad normal (v. tabla 2).

En nuestros pacientes el efecto de los esteroides se manifestó en una clara estabilización de la enfermedad, tanto en fuerza muscular como en funcionalidad con una duración variable a través del tiempo, siendo en promedio de un año. También se evidenció mejora de la fuerza muscular en la gran mayoría de los casos (fig. 1), que no se acompañó de mejoría en la funcionalidad con excepción de 2 casos, que aumentaron sólo 1 estadio en la escala de Vignos a partir de la introducción de los corticoides (fig. 2). Esta falta de mejoría funcional también fue evidente a nivel de la pérdida de la marcha autónoma, ya que no se observaron diferencias significativas entre el grupo control y los 4 pacientes que perdieron la marcha autónoma bajo tratamiento esteroideo (10,3 años frente a 10,5 años). Estos resultados contradicen lo publicado en otras series, y puede deberse a que la pérdida de la marcha autónoma depende no sólo de la debilidad muscular, sino también de las contracturas articulares, que son consecuencia del acortamiento muscular y de la inmovilidad prolongada, influidas por diferentes factores (fisioterapia, actividad física, peso, etc.) y que no son modificadas por los esteroides. En este sentido, se pueden comparar los efectos de los corticoides en un mismo paciente, pero es más difícil compararlos entre diferentes pacientes. Si bien en todos los niños se indicó fisioterapia, sus características, frecuencia, eficiencia, eficacia, son seguramente diferentes, no controlables. También deben ser tenidas en cuenta las intervenciones quirúrgicas realizadas, sobre todo la tenotomía aquilea cuando la contractura a este nivel es fija y entorpece gravemente la

**Figura 1.** Resultados del tratamiento en cada uno de los niños que recibieron corticoides valorados por la escala MRC, y evolución natural de los pacientes que no recibieron tratamiento (media de los 10 casos). El punto 0 (meses) representa el momento de inicio del tratamiento. Tras iniciar la terapia con deflazacort se observa mejoría y/o estabilización en la fuerza muscular.



**Figura 2.** Evolución de los pacientes con tratamiento corticoide a nivel funcional, valorados por la escala de Vignos. El punto 0 (meses) representa el momento de inicio del tratamiento. En la mayoría de los casos se observa estabilización de duración variable, pero raramente mejoría.



marcha. En estos casos, el tiempo de reposo en cama debe ser el mínimo posible, ya que períodos de inactividad prolongados producen un grave retroceso en la ganancia funcional de estos pacientes. Nuestra experiencia en la cirugía del tendón de Aquiles no mostró resultados satisfactorios, volviendo a la posición de equino rápidamente en 2 casos, y llevando al deterioro del paciente en

los otros 2 casos en los que se realizó esta intervención. Esto puede deberse principalmente a la inmovilización prolongada, a insuficiente tratamiento rehabilitador o a la incompleta coordinación de los diversos tratamientos utilizados.

La base biológica del efecto de los corticoides aún no se conoce. Se sabe que estos fármacos poseen un efec-

to estabilizador en las membranas plasmáticas, incluyendo a las membranas de los lisosomas. Puesto que los mecanismos lisosomales se han implicado en la degradación proteica tanto normal como patológica en el músculo esquelético, esta estabilización podría inhibir la destrucción de las células musculares. Otra hipótesis alternativa es que la acción antiinflamatoria de los corticoides puede disminuir los efectos destructivos secundarios que están bien documentados en la distrofia muscular de Duchenne<sup>10</sup>. En un estudio en que se realizó la biopsia muscular después del tratamiento con corticoides, ésta no mostró diferencias en la distrofina comparado con el grupo control<sup>11</sup>; sin embargo, el análisis de las células mononucleares en la biopsia muscular de pacientes tratados mostró un número significativamente menor de células T, células T citotóxicas/supresoras (CD8), y fibras musculares localmente invadidas por células inflamatorias<sup>12</sup>. Estos datos son consistentes con el aumento inducido por la prednisona de la excreción urinaria de creatinina, que puede representar un aumento en la masa muscular relacionado con disminución de su destrucción.

Los efectos adversos de los corticoides incluyen aumento de peso, aspecto facial cushingoide, cambios de conducta con aumento del apetito, hiperactividad, insomnio, cambio de carácter, acné en cara y hombros, cataratas, gastritis, úlcera péptica, fracturas patológicas, hipertensión arterial, hipertricosis, estrías cutáneas y glucosuria, o un síndrome de Cushing completo. Estos hallazgos son poco frecuentes con el deflazacort, a diferencia de lo que ocurría con el uso de la prednisona y, sobre todo, son de menor intensidad en dosis antiinflamatorias equivalentes, con igual eficacia terapéutica<sup>2,13,14</sup>. La presencia de efectos adversos con deflazacort, por otra parte, es dependiente de la dosis<sup>15</sup>, por lo que es aconsejable administrarlo en días alternos<sup>2</sup>, siempre que no se produzca una disminución de su eficacia.

La ocurrencia de un menor número de efectos adversos y su menor intensidad tiene particular importancia a nivel del aumento de peso y la mineralización ósea<sup>13</sup>. En los niños que no deambulan, el aumento de peso reduce el beneficio de los esteroides en la función motriz, lo que también aumenta la deformidad espinal. Estudios realizados acerca de la diferencia entre ambos esteroides sobre la masa ósea y la composición corporal en pacientes trasplantados<sup>16</sup> sugieren que el uso de deflazacort en lugar de prednisona se asocia a menor pérdida de la densidad mineral del hueso del esqueleto total y de la columna lumbar, pero no altera la pérdida de hueso en el fémur superior. El deflazacort también ayuda a prevenir la acumulación de grasa.

En conclusión, si bien la enfermedad de Duchenne es una entidad grave y progresiva, sin que exista hasta el momento un tratamiento curativo, no existen dudas acerca del efecto positivo de los esteroides, que fue eviden-

te en nuestra serie en la estabilización clínica de los pacientes, prolongando en el tiempo el estadio funcional de la enfermedad y aún mejorando la fuerza muscular. La mejoría funcional no fue significativa, y no hay una diferencia importante en nuestra serie en el momento de pérdida de la marcha autónoma en relación a los pacientes que no recibieron tratamiento, lo que se opone a lo publicado previamente.

Esto parece deberse a que la pérdida de la marcha autónoma depende no sólo de la debilidad muscular, sino también de las contracturas articulares que son consecuencia del acortamiento muscular y de la inmovilidad prolongada, que no son modificadas por los esteroides. Es preciso destacar la importancia de la fisioterapia preventiva y de las ortesis, así como de cirugías ortopédicas lo menos traumáticas posibles y con períodos de inmovilización muy breves en forma simultánea al tratamiento farmacológico. Es fundamental una buena coordinación entre los profesionales de distintas especialidades que trabajan con estos pacientes, potenciándose así los diferentes tratamientos para lograr su máximo rendimiento.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Drachman DB, Toyka KV, Myer E. Prednisone in Duchenne muscular dystrophy. *Lancet* 1974;2:1409-12.
2. 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.
3. Fenichel G, Pestronk A, Florence J, Robinson V, Hemelt V. A beneficial effect of oxalondrone in the treatment of Duchenne muscular dystrophy: A pilot study. *Neurology* 1997; 48:1225-6.
4. Ziter FA, Allsop KG, Tyler FH. Assessment of muscle strength in Duchenne muscular dystrophy. *Neurology* 1977;27:981-4.
5. Brooke MH, Griggs RC, Mendell JR, Fenichel GM, Shumate JB, Pellegrino RJ. Clinical trials in Duchenne muscular dystrophy: 1. The design of the protocol. *Muscle Nerve* 1981;4:186-97.
6. Florence JM, Pandya S, King WM, Robinson JD, Signore LC, Wetzell M, et al. Clinical trials in Duchenne dystrophy: Standardisation and reliability of evaluation procedures. *Phys Ther* 1984;64:41-5.
7. Brooke MH, Fenichel GM, Griggs RC, Mendell JR, Moxley III RT, Miller JP, et al. Clinical Investigation of Duchenne Muscular Dystrophy. Interesting Results in a Trial of Prednisone. *Arch Neurol* 1987;44:812-7.
8. DeSilva S, Drachman DB, Mellits D, Kunel RW. Prednisone Treatment in Duchenne Muscular Dystrophy. Long-term Benefit. *Arch Neurol* 1987;44:818-22.
9. Fenichel GM, Florence JM, Pestronk A, Mendell JR, Moxley III RT, Griggs RC, et al. Long-term benefit from prednisone therapy in Duchenne muscular dystrophy. *Neurology* 1991; 41:1874-7.
10. Arahata K, Engel A. Monoclonal antibody analysis of mononuclear cells in myopathies: 1. Quantitation of subsets according to diagnosis and sites of accumulation and demonstration and counts of muscle fibers innervated by T cells. *Ann Neurol* 1984;16:193-208.

11. Burrow KL, Coovert D, Klein CJ, Bulman DE, Kissel JT, Rammohan KW, et al. Dystrophin expression and somatic reversion in prednisone-treated and untreated Duchenne dystrophy. CIDD Study Group. *Neurology* 1991;41:1708.
12. Kissel JT, Burrow K, Rammohan KW, Mendell JR. Mononuclear cell analysis of muscle biopsies in prednisone-treated Duchenne muscular dystrophy. CIDD Study Group. *Neurology* 1991;41: 667-72.
13. Bonifati MD, Ruzza G, Bonometto P, Berardinelli A, Gorni K, Orcesi S, et al. A multicenter, double-blind, randomized trial of deflazacort versus prednisone in Duchenne muscular dystrophy. *Muscle Nerve* 2000;23:1344-7.
14. Biggar WD, Gingras M, Fehlings DL, Harris VA, Steele CA. Deflazacort treatment of Duchenne muscular dystrophy. *J Pediatr* 2001;138:45-50.
15. Dubrowski AL, Mesa L, Corderi J, Marco P, Flores D. Deflazacort in Duchenne dystrophy dose-dependent effect. *Neurology* 1992;42:227.
16. Lippuner K, Casez JP, Sorber FF, Jaeger P. Effects of deflazacort versus prednisone on bone mass, body composition and lipid profile: A randomized, double blind study in kidney transplantation patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83: 3795-802.