

11222
13
30-



Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios de Postgrado
Secretaría de Salud
Instituto Nacional de Medicina de Rehabilitación

“Ventajas Clínicas del Diltiazem en la Distrofia Muscular Tipo Duchenne”

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

INVESTIGACION CLINICA
QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
Especialista en Medicina de Rehabilitación
P R E S E N T A
DR. ARMANDO LUEVANO ALVAREZ

Asesor de la Investigación:
DR. RAFAEL MORADO GUTIERREZ
Profesor Titular del Cuerpo
DR. LUIS GUILLERMO BALBUENA

MEXICO, D. F.





UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

C O N T E N I D O

INTRODUCCION	1
ANTECEDENTES	3
MATERIAL Y METODO	12
RESULTADOS	15
DISCUSION	19
CONCLUSIONES	22
REFERENCIAS	25

I N T R O D U C C I O N

La distrofia muscular tipo Duchenne, afecta a la población infantil entre 2 y 5 años de edad.

Generalmente 1:3000 nacidos vivos padece la enfermedad.

Considerando que nuestro país tiene una tasa de natalidad de 2.1% anual, nos damos cuenta que el problema reviste mayor importancia, por esto es necesaria la búsqueda de medidas terapéuticas que mejoren las condiciones y perspecti--vas de vida de nuestros pacientes.

Teniendo en cuenta que las alteraciones tan severas para - la marcha, la disminución de la fuerza en forma importan--te, según la etapa donde se encuentre, principalmente en - cinturón pélvico y escapular y finalmente los músculos de la respiración y cardiacos que lo llevan a la muerte.

Por lo tanto, se propone el fármaco calcio-antagonista - - Diltiazem como utilización terapéutica para pacientes con distrofia muscular tipo Duchenne para tratar de mejorar --clínicamente a estos pacientes, aumentar la sobrevida de - los mismos y mejorar las actividades de la vida diaria.

Se ha demostrado que los antagonistas del calcio bloquean la salida del mismo en el retículo sarcoplásmico hacia el interior de la célula, en donde se encuentran las protei--

nas contráctiles, la actina y miosina, interviniendo en el mecanismo de excitación-contracción, siendo ésta última de menor intensidad.

Al presentarse disminución de la entrada de calcio, se presenta estabilidad de la membrana celular y por lo tanto menor destrucción del músculo esquelético.

Preservándose mayor cantidad de fibras musculares esqueléticas, menor sustitución por tejido fibroso y adiposo y por lo tanto se retarda la evolución de la enfermedad en forma menos progresiva. Realizando por más tiempo y mejor las actividades de la vida diaria.

El objetivo es demostrar la eficacia del antagonista del calcio Diltiazem para lograr la mejoría clínica de los pacientes que padecen distrofia muscular tipo Duchenne tanto en la actividad funcional como en la potencia muscular de miembros superiores e inferiores.

A N T E C E D E N T E S

La enfermedad distrofia muscular tipo Duchenne o pseudohipertrófica, es la más frecuente de las miopatías y se calcula que existe en 0.3% de la población general y afecta a hombres de rasgo recesivo ligado al cromosoma X en el 60% de los casos, rasgo autosómico recesivo en el 30% de los casos y el 10% en mutaciones de novo recesivas ligadas al cromosoma X (13).

El gen responsable de la enfermedad, ha sido identificado en una porción de aproximadamente 2 millones de bases en la región Xp21 (22).

De todas las distrofias musculares, la de tipo Duchenne es la más maligna. Afectándose los músculos del cinturón pélvico al inicio del padecimiento y más tarde los músculos del cinturón escapular, con pseudohipertrofia de los músculos gemelos y menos frecuente de los músculos deltoides y cuádriceps (2, 7, 13).

En análisis bioquímico realizado en 1989 por Hoffman y cols. en estudio de biopsias musculares de pacientes con distrofia muscular tipo Duchenne, demostraron la deficiencia marcada de distrofina en el 99% de los casos (13, 8, 11).

En 1868, Duchenne publicó su tratado sobre "páralisis seudohipertrofica", señalando el aumento del tejido conjuntivo y adiposo en los músculos afectados y también la conservación de las estrias, demostrando que estos cambios existían solo en los tejidos intersticiales de los músculos, sin presentar cambios en el sistema nervioso (13).

Gowers, en 1879, reconoció en la distrofia muscular tipo Duchenne, la seudohipertrofia de los músculos gemelos por primera vez, así como la atrofia, las cuales podrían presentarse en porciones variables en la misma familia (13).

La afectación del músculo cardiaco es muy común, tanto que el 90% de los pacientes demuestran anomalías en el electrocardiograma. Lo más frecuentemente observado y como patrón distintivo, son las ondas precordiales R derechas altas, incremento en la amplitud R/S, ondas Q profundas en precordiales izquierdas. El sistema de conducción también se puede encontrar afectado con defectos intraatriales (13, 6 y 8).

El músculo liso del tracto gastrointestinal puede afectarse y presentarse como dilatación gástrica o seudobstrucción intestinal (13).

En los estudios de laboratorio, se han encontrado grandes anomalías, pero la enzima sérica CK elevada es la más

consistente en comparación con la Aldolasa, que se puede encontrar elevada en varias unidades. Elevaciones muy importantes en la CK pueden ser observadas en los primeros años de la vida, cuando la enfermedad no es clínicamente aparente.

Niveles de CK de 30 a 100 veces el valor normal son comunes alrededor de los 3 años de edad y después disminuyen 20% cada año (13).

Los hallazgos electromiográficos son indicativos de una miopatía y las velocidades de conducción motoras y sensitivas son normales. Los potenciales de unidad motora son de baja amplitud y corta duración. La fibrilación y ondas positivas se pueden presentar en etapa temprana de la enfermedad y más probablemente resulten de que las fibras musculares sean separadas de su inervación por segmentos de necrosis muscular. Cuando el músculo ha sido reemplazado por tejido conectivo y adiposo en las etapas tardías, el número de unidades motoras está disminuido y algunas áreas son eléctricamente silenciosas (13, 21).

En la biopsia muscular existe incremento en la variabilidad de fibras en su tamaño más a menudo pequeñas e hipertrofiadas.

La distribución en el tipo de fibras es anormal con predo-

minancia de fibras tipo I y deficiencia de las de tipo IIB. Se presenta necrosis celular con predominancia de células mononucleares, identificadas como células T citotóxicas y un 20% de macrófagos, aumento de tejido conjuntivo y adiposo que aumenta gradualmente hasta la etapa tardía de la enfermedad (13, 10).

No se presentan síntomas durante el primer año de vida pero la marcha puede retrasarse más allá de los 18 meses. Cuando el niño empieza la deambulaci3n suele observarse -- anormal y tiende a aumentar su base de sustentaci3n cuando camina en equino, se cae frecuentemente y tiene dificultad para levantarse, estos sntomas se hacen m3s evidentes -- cuando el ni1o crece (13, 8).

Cuando el ni1o crece, se observa una influencia que interfiere para realizar el diagn3stico: el crecimiento muscular esquel3tico puede compensar temporalmente la debilidad y -- la atrofia progresiva pero aumenta la dificultad para caminar.

La debilidad de los m3sculos del tronco origina aumento de la lordosis lumbar y se presenta abdomen prominente (13, -- 11, 8).

Posteriormente, se presenta debilidad de los m3sculos del

cinturón escapular con debilidad para elevar miembros torácicos y levantar objetos pesados (13, 8).

Al inicio de la adolescencia, el niño no puede caminar y aparecen contracturas musculares, primero en los músculos sóleo y gemelos con tendencia al equino. Si el niño deja de caminar, las contracturas y la escoliosis aumentan, llegando a tener una curvatura de 120 grados, la respiración se vuelve superficial y el niño sufre de frecuentes infecciones pulmonares (13, 10).

Aunque los músculos estén afectados del cuello hacia abajo, los del cráneo quedan respetados (13, 11, 8).

Como la distrofia muscular tipo Duchenne es una enfermedad rápidamente evolutiva y mortal, se han utilizado múltiples tratamientos con fármacos con el fin de disminuir la gravedad de la misma. Se han utilizado los córticoesteroides -- con resultados variables; se han observado disminuidos los linfocitos T citotóxicos en pacientes tratados con este medicamento. Sugiriendo que el tratamiento con este medica--mento puede mejorar la fuerza muscular (9, 18).

En 1991, en un estudio efectuado por Bertorini y cols., -- utilizando un antagonista del calcio (Dantrolene) en pa---cientes con distrofia muscular tipo Duchenne, se demostró mejoría en el examen clínico muscular, la actividad funcional y disminución de la enzima sérica CK; en comparación - con un grupo control, quien recibió placebo y permaneció - sin cambio, siendo el seguimiento de 4 años en ambos.

Ultimamente el tratamiento médico a base de un antagonista del calcio, el Diltiazem, ha demostrado efectividad, observandose mejoría en la función motora de los pacientes, sin evitar el progreso de la enfermedad, en cambio se ha encontrado una disminución en el calcio y CK séricos, notándose además como característica un aumento en la potencia muscular (3, 4).

En 1988, Palmieri y cols., realizando estudios en pacien--tes con distrofia muscular tipo Duchenne y tratados con el

fármaco Diltiazem, notaron mejoría en la potencia muscular de miembros pélvicos en comparación de un grupo control -- que no recibió el medicamento sino únicamente placebo.

Sugirió que el tratamiento continuo con Diltiazem tiene mayores efectos benéficos en los pacientes con mejoría en la actividad funcional (3).

Bertorini y cols. en 1991, demostraron la capacidad del -- Diltiazem para reducir la entrada de calcio dentro de las células musculares con efectos benéficos en los pacientes con este tipo de distrofia muscular (4).

El mecanismo de acción del antagonista de calcio, Diltiazem, consiste en inhibir la liberación del calcio que se encuentra en el retículo sarcoplásmico hacia la célula muscular, lo cual ocasiona menor liberación de proteasas lisosomales y por lo tanto menor destrucción muscular (3, 4, - 5).

El estudio de Bertorini y colaboradores administrando este medicamento a pacientes con distrofia muscular tipo - - - Duchenne durante 4 años y edades entre 5 y 13 años, valorando trimestralmente el examen clínico muscular y la determinación sérica de CK y Aldolasa, demostraron mejoría - durante y al final del tratamiento en la actividad funcio-

nal, el examen clínico muscular y reducción del nivel sérico de la CK. El nivel sérico de la Aldolasa permaneció sin cambio (4).

En estudios realizados en animales (ranas), por Meshul y cols., se demostró que la administración de Diltiazem a estos animales disminuía la liberación de alfa-actinina y aumentaba su fijación en las bandas Z de las fibras musculares. Lo cual impedía la liberación de proteasas dependientes de calcio en la placa neuromuscular (23).

Tsao y colaboradores, en 1990, realizaron estudios en vivo en humanos y demostraron que la administración continua -- del Diltiazem aumenta la vida media del mismo de 50 a 100% comparada con la administración de una dosis única, resultando en la acumulación de 2 metabolitos: el desmetildiltiazem y el acetildiltiazem. Se acumulan significativamente en el plasma sanguíneo conforme aumenta la duración del tratamiento y se asocia con la inhibición de la biotransformación (26).

En 1990, en un estudio realizado en humanos, Fell y colaboradores demostraron que el calcio antagonista Diltiazem -- disminuye la actividad enzimática y hepática y acelera el flujo sanguíneo hepático (17).

Las enzimas séricas CK y Aldolasa en los pacientes con dis

trofia muscular tipo Duchenne se encuentran elevadas invariablemente en las etapas tempranas de la enfermedad y disminuyen a casi los valores normales en las etapas tardías, según un estudio efectuado por Vázquez e Ibarra (27).

MATERIAL Y METODO

MATERIAL

a) Material humano: se seleccionaron ocho pacientes con distrofia muscular tipo Duchenne en estadio III-VI de la escala de Vignos que acuden a la consulta diaria del Instituto Nacional de Medicina de Rehabilitación.

b) Recursos humanos: un médico residente del tercer año de la especialidad de Medicina de Rehabilitación, un médico especialista en Farmacología y Toxicología, un químico farmacobiólogo, una trabajadora social, un terapeuta físico, un terapeuta ocupacional y un médico especialista en Cardiología.

c) Recursos materiales: un electromiógrafo, electrodos de aguja monopolar para registro, electrodos de superficie, gel conductor, escala de valoración de Vignos (1-10), escala de valoración del examen clínico muscular de miembros superiores e inferiores, electrocardiógrafo, espectro fotómetro, estetoscopio, baumanómetro y Diltiazem tabletas de 60 miligramos.

METODO

Se incluyeron 8 pacientes de 4 a 10 años de edad y un promedio de 7 años \pm 3, con un peso promedio de 23.1 kg \pm 8.5 y una estatura promedio de 1.20 mt \pm 5.5, en estadios III a VI de la escala de Vignos, con diagnóstico comprobado de distrofia muscular tipo Duchenne realizado mediante historia clínica, concentraciones elevadas de enzimas séricas CK y aldolasa, electromiografía y biopsia muscular. Estos pacientes fueron captados de la consulta externa del Instituto Nacional de Medicina de Rehabilitación. A cada paciente en estudio, previa autorización de los padres, se les realizó historia clínica, determinaciones séricas de CK y aldolasa, examen clínico muscular, estudios electrofisiológicos, se valoraron las velocidades de neuroconducción motora y sensitivas y se realizó electromiografía con aguja monopolar para valorar cambios en la actividad eléctrica del músculo tanto en actividad de inserción como de reposo, voluntaria mínima y voluntaria máxima. Se les valoró cardiológicamente (incluyéndose electrocardiograma, tensión arterial y frecuencia cardiaca) y se les efectuó biopsia muscular. Todo esto antes de iniciar el tratamiento con el fármaco Diltiazem.

Se les midió peso y talla y se les suministró el medicamento Diltiazem a una dosis de 8 mg/Kg/día, valorando efectos in-

deseables y tolerancia durante su seguimiento.

A los 45 días de tratamiento se valoró nuevamente a la población en estudio, observándose cambios en las enzimas séricas (CK y Aldolasa), cambios en los estudios electrofisiológicos en las velocidades de conducción motoras y sensitivas y se registraron cambios en la electromiografía -- (si existen cambios de inestabilidad de membrana) en la valoración cardíaca, tensión arterial, frecuencia cardíaca en la actividad funcional y en la potencia muscular, - nuevamente se le realizan las valoraciones a los 90 días de tratamiento y se le efectúa biopsia muscular en el lado contraarterial a la anterior biopsia en el músculo cuádriceps, se captaron datos de los estudios realizados.

R E S U L T A D O S

La administración de Diltiazem durante 90 días no les causó a los pacientes efectos indeseables o complicaciones. Ninguno de los niños presentó hipotensión ortostática. Durante la realización del estudio, 5 pacientes presentaron disminución de la tensión arterial (62.5%), de 110/70 a 110/60, -- con 10 mmHg de disminución de la tensión arterial sistólica y diastólica; en 3 pacientes no cambió la tensión arterial (37.5%), permaneciendo en 110/70 a los 90 días de tratamiento. En el electrocardiograma solo 2 pacientes mostraron ondas precordiales R altas derechas, antes y a los 90 días de tratamiento (25%), en los otros 6 pacientes fue normal -- (75%), la frecuencia cardiaca disminuyó de 98.3 a 86.8 latidos por minuto, antes y a los 90 días de tratamiento, con una disminución total de 11% (ver cuadros 1, 2, 11 y 12).

El examen clínico muscular de los 8 pacientes con distrofia muscular tipo Duchenne, en miembros superiores, antes del tratamiento se encontraba la potencia muscular en 69% como promedio y en miembros inferiores en 62%; a los 45 días de tratamiento se encontraba en miembros superiores en 74% y - en miembros inferiores en 66%; a los 90 días de tratamiento con Diltiazem, la potencia muscular de miembros superiores se encontraba en 80% y en 70% para miembros inferiores, con un avance a los 90 días de tratamiento de 21% en miembros -

superiores y de 8% para miembros inferiores y un promedio en ambos de 14.5% (obsérvense cuadros 2, 3, 4 y 11).

En la actividad funcional, valorando su incapacidad mediante la escala de valoración funcional de Vignos (1-10), antes del tratamiento 7 pacientes se encontraban en estadio III (87.5%), y un paciente en estadio VI (12.5%); a los 45 días de tratamiento con Diltiazem, presentaron mejoría en la actividad funcional. Un paciente en estadio III ascendió al estadio II (12.5%), y un paciente en estadio VI ascendió a estadio V (12.5%), con mejoría de 12.5% en dos pacientes, siendo estos los de menor edad; en 6 pacientes que permanecieron en estadio III (75%) a los 45 días de tratamiento, ascendieron a estadio II a los 90 días de tratamiento. Se observó una mejoría en todos los pacientes de un 10% (cuadros 2, 5 y 11).

En los estudios electrofisiológicos, valorando las velocidades de neuroconducción motora y sensitiva, fueron normales en los nervios radial, mediano, cubital y peroneo, antes del tratamiento, a los 45 y a los 90 días de tratamiento. Los estudios de electromiografía con electrodo de aguja monopolar, valorando la actividad eléctrica del músculo en los músculos deltoides, glúteo mayor, cuádriceps y tibial posterior, fueron anormales en los 8 pacientes (100%), antes del tratamiento; a los 45 y 90 días de

tratamiento, presentaron actividad de inserción disminuida, actividad en reposo con fibrilaciones y ondas positivas en músculos menormente afectados, la actividad voluntaria mínima disminuida con potenciales de unidad motora disminuidos en amplitud y duración y aumentados en frecuencia, valorándolos como anormales (cuadros 6 y 12).

Los estudios histopatológicos de biopsia muscular antes -- del tratamiento y a los 90 días de tratamiento con Diltiazem, tomada del músculo vasto externo antes del tratamiento y del vasto interno a los 90 días del tratamiento, demostraron en ambas muestras de los 8 pacientes, en las fibras musculares, células con nucleación central con datos de degeneración muscular, necrosis y sustitución de fibras musculares por tejido fibroso y adiposo en el 100% de los pacientes (ver cuadros 7 y 12 como anormales).

Las enzimas séricas tomadas de muestras sanguíneas en los 8 pacientes, mostraron cambios significativos. Antes del tratamiento la CK presentó niveles de 3791 UI como promedio X/- 1,500, a los 45 días de tratamiento de 1790 UI +/- 1000 y a los 90 días de tratamiento de 1340 UI +/- 500 con una disminución del 35.5% en los niveles de CK.

En los estudios séricos de Aldolasa en los 8 pacientes, - con muestras tomadas antes del tratamiento con Diltiazem,

a los 45 y 90 días de tratamiento, se mostraron niveles de 25.5 UI +/- 2, 13.5 +/- 1.5, y 11.5 +/- 1, respectivamente, con una disminución del 44% a los 90 días de tratamiento, siendo ambos de valor significativo (obsérvense cuadros 8, 9, 10, 11 y 13).

CUADRO 1

VALORACION CLINICA Y ELECTROCARDIOGRAFICA DE 8 PACIENTES
CON DMD ANTES Y DESPUES DEL TRATAMIENTO CON DILTIAZEM

PACIENTES	VALORACION CARDIOLOGICA ANTES DEL TRATAMIENTO			VALORACION CARDIOLOGICA 45 DIAS DESPUES DEL TRATAMIENTO			VALORACION CARDIOLOGICA 90 DIAS DESPUES DEL TX		
	ELECTROCARDIOGRAMA	TA	FC	ELECTROCARDIOGRAMA	TA	FC	ELECTROCARDIOGRAMA	TA	FC
CASO 1	NORMAL	110/70	90x'	NORMAL	110/70	90x'	NORMAL	110/70	88
CASO 2	ONDAS PRECORDIALES R ALTAS DERECHAS	110/70	96x'	SIN CAMBIO	110/70	92x'	SIN CAMBIO	110/70	86
CASO 3	NORMAL	110/70	97x'	NORMAL	110/70	94x'	NORMAL	110/70	90
CASO 4	NORMAL	110/60	94x'	NORMAL	110/60	90x'	NORMAL	110/60	88
CASO 5	ONDAS PRECORDIALES R ALTAS DERECHAS	110/70	98x'	SIN CAMBIO	100/60	98x'	SIN CAMBIO	100/60	84
CASO 6	NORMAL	110/70	97x'	NORMAL	100/60	95x'	NORMAL	100/60	85
CASO 7	NORMAL	110/70	93x'	NORMAL	100/60	88x'	NORMAL	100/60	85
CASO 8	NORMAL	110/70	92x'	NORMAL	100/60	90x'	NORMAL	100/60	84

DMD=Distrofia muscular tipo DUCHENNE

TA=TENSION ARTERIAL

FC=FRECUENCIA CARDIACA

x'=POR MINUTO

CUADRO 2

EFECTOS DEL TRATAMIENTO CON DILTIAZEM EN LA DISTROFIA MUSCULAR TIPO DUCHENNE

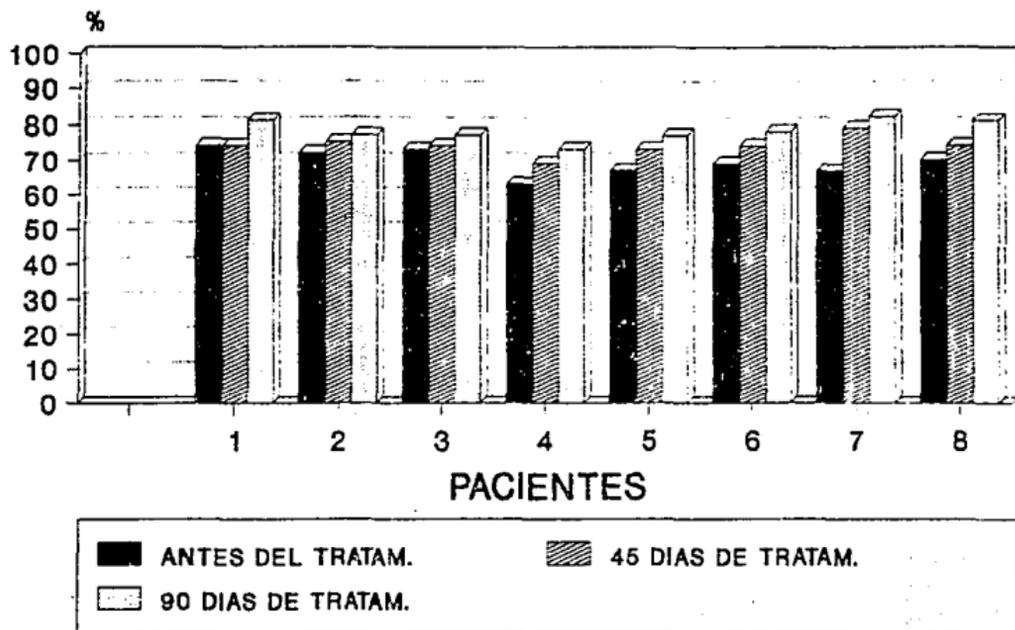
VARIABLE	ANTES DEL TX	45 DIAS DESPUES DEL TX	90 DIAS DESPUES TX	P
EXAMEN CLINICO MUSCULAR	65.5%± 3.5	70.0%± 4	75± 5	0.80
ACTIVIDAD FUNCIONAL	63.75%± 5.5	68.7%± 3	75± 5	0.75
CK SERICAS UI/L	3791± 1,500	1750± 1,000	1340± 1,000	0.29
ALDOLASA SERICA UI/L	25.5± 2	13.75± 1.5	11.5± 1	0.21
PRESION ARTERIAL SISTOLICA mmHg	110± 5	105± 5	105± 5	0.12
PRESION ARTERIAL DIASTOLICA mmHg	70± 5	64± 2	64± 2	0.76
EMG % ANORMAL	100	100	100	0.001
BIOPSIA ANORMAL %	100	100	100	0.001
FRECUENCIA CARDIACA r/min	98.3± 3.6	96.3± 4.6	86.8± 5.62	0.50

TX; TRATAMIENTO

r/min: REVOLUCIONES POR MINUTO

P=VALOR SIGNIFICATIVO

VALORACION DE LA POTENCIA MUSCULAR DE
M.S. EN 8 PACIENTES CON DMD ANTES Y
DESPUES DEL TRATAMIENTO CON DILTIAZEM

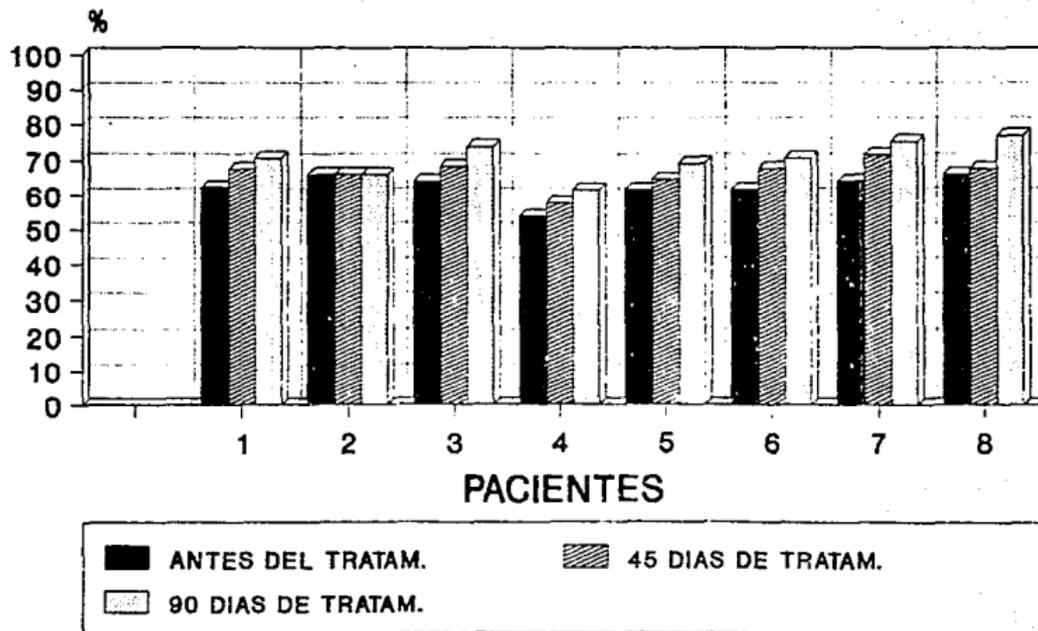


M.S.- MIEMBROS SUPERIORES

DMD - DISTROFIA MUSCULAR TIPO DUCHENNE

CUADRO 3

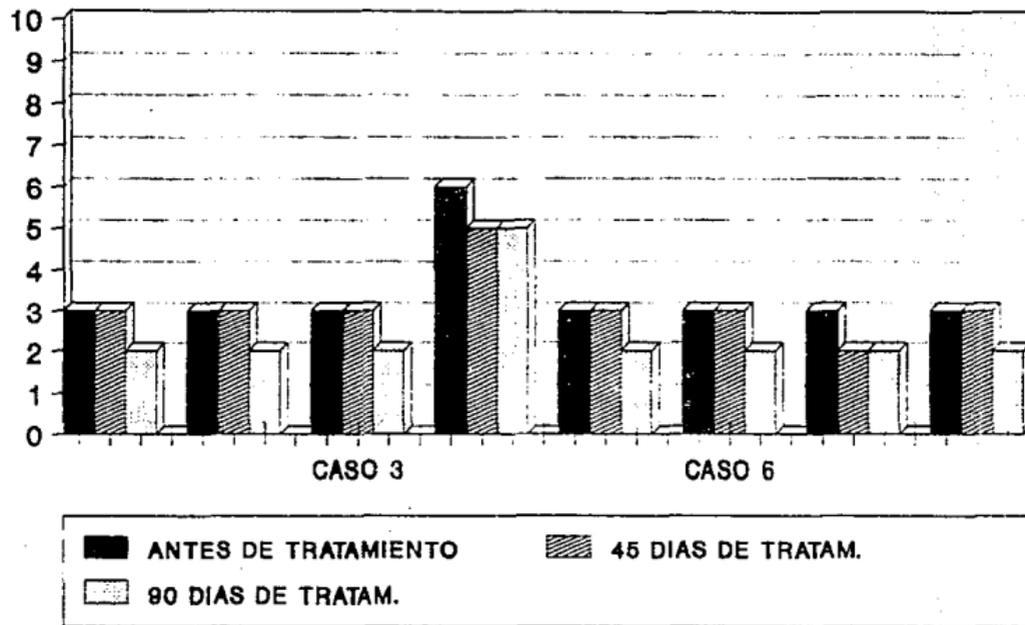
**VALORACION DE LA POTENCIA MUSCULAR DE
M.I. EN 8 PACIENTES CON DMD, ANTES Y
DESPUES DEL TRATAMIENTO CON DILTIAZEM**



DMD- DISTROFIA MUSCULAR TIPO DUCHENNE
M.I.- MIEMBROS INFERIORES

CUADRO 4

ESCALA DE VALORACION FUNCIONAL (VIGNOS)
 EN 8 PACIENTES CON DMD ANTES Y DESPUES
 DEL TRATAMIENTO CON DILTIAZEM



DMD= DISTROFIA MUSCULAR TIPO DUCHENNE

CUADRO 5

CUADRO 6

VALORACION DE ESTUDIOS ELECTROFISIOLOGICOS EN 8 PACIENTES
CON DMD ANTES Y DESPUES DEL TRATAMIENTO CON DILTIAZEM

PACIENTES	ANTES DEL TRATAMIENTO		45 DIAS DESPUES DEL TRATAMIENTO		90 DIAS DESPUES DEL TX	
	VEL. CONduc.	EMG	VEL. CONduc.	EMG	VEL. CONduc.	EMG
CASO 1	NORMAL	ANORMAL	NORMAL	ANORMAL	NORMAL	ANORMAL
CASO 2	NORMAL	ANORMAL	NORMAL	ANORMAL	NORMAL	ANORMAL
CASO 3	NORMAL	ANORMAL	NORMAL	ANORMAL	NORMAL	ANORMAL
CASO 4	NORMAL	ANORMAL	NORMAL	ANORMAL	NORMAL	ANORMAL
CASO 5	NORMAL	ANORMAL	NORMAL	ANORMAL	NORMAL	ANORMAL
CASO 6	NORMAL	ANORMAL	NORMAL	ANORMAL	NORMAL	ANORMAL
CASO 7	NORMAL	ANORMAL	NORMAL	ANORMAL	NORMAL	ANORMAL
CASO 8	NORMAL	ANORMAL	NORMAL	ANORMAL	NORMAL	ANORMAL

DMD=DISTROFIA MUSCULAR TIPO DUCHENNE

EMG=ELECTROMIOGRAFIA

TX=TRATAMIENTO

VEL. CONduc.=VELOCIDADES DE CONDUCCION MOTORAS Y SENSITIVAS

CUADRO 7

VALORACION DE BIOPSIA MUSCULAR EN 8 PACIENTES
CON DMD ANTES Y DESPUES DEL TRATAMIENTO

PACIENTES	BIOPSIA MUSCULAR ANTES DEL TRATAMIENTO	BIOPSIA MUSCULAR 90 DIAS DESPUES DEL TRATAMIENTO
CASO 1	ANORMAL COMPATIBLE DMD	ANORMAL COMPATIBLE DMD
CASO 2	ANORMAL COMPATIBLE DMD	ANORMAL COMPATIBLE DMD
CASO 3	ANORMAL COMPATIBLE DMD	ANORMAL COMPATIBLE DMD
CASO 4	ANORMAL COMPATIBLE DMD	ANORMAL COMPATIBLE DMD
CASO 5	ANORMAL COMPATIBLE DMD	ANORMAL COMPATIBLE DMD
CASO 6	ANORMAL COMPATIBLE DMD	ANORMAL COMPATIBLE DMD
CASO 7	ANORMAL COMPATIBLE DMD	ANORMAL COMPATIBLE DMD
CASO 8	ANORMAL COMPATIBLE DMD	ANORMAL COMPATIBLE DMD

DMD=DISTROFIA MUSCULAR TIPO DUCHENNE

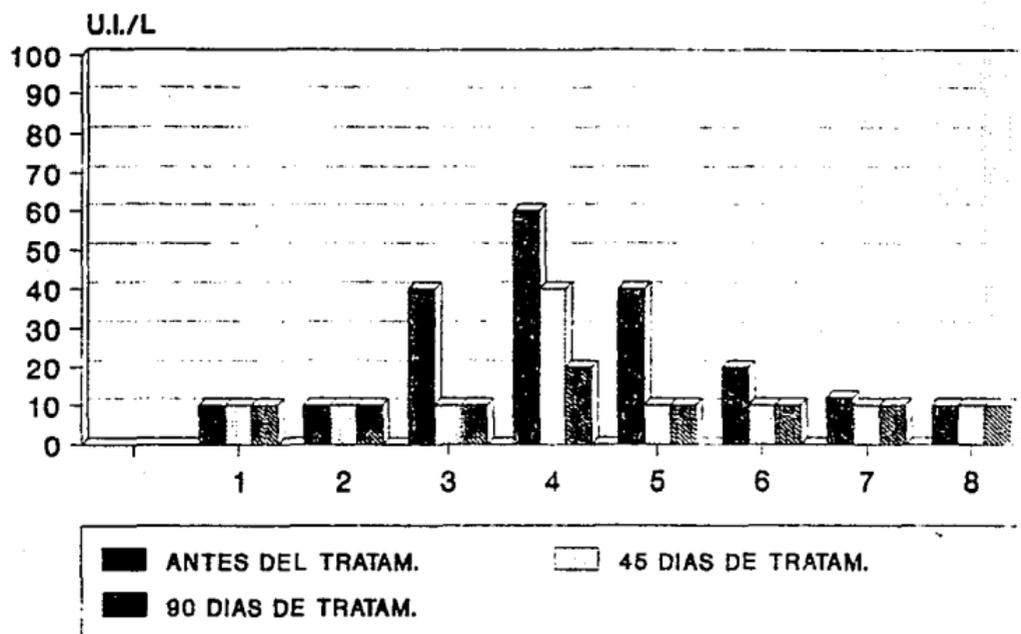
CUADRO 8

VALORACION DE ENZIMAS SERICAS CK Y ALDOLASA EN 8 PACIENTES
CON DMD ANTES Y DESPUES DEL TRATAMIENTO CON DILTIAZEM

PACIENTES	ENZIMAS ANTES DE TRATAM.		ENZIMAS 45 DIAS DESPUES DE TRATAMIENTO		ENZIMAS 90 DIAS DESPUES DE TRATAMIENTO	
	CK	ALDOLASA	CK	ALDOLASA	CK	ALDOLASA
1	1900 UI/L	10 UI	1000 UI/L	10 UI	1000 UI/L	10 UI
2	2000 UI/L	10 UI	1120 UI/L	10 UI	82.5 UI/L	10 UI
3	3075 UI/L	40 UI	1000 UI/L	10 UI	900 UI/L	10 UI
4	5655 UI/L	60 UI	4150 UI/L	40 UI	3455 UI/L	20 UI
5	5000 UI/L	40 UI	2100 UI/L	10 UI	1155 UI/L	10 UI
6	4000 UI/L	20 UI	2000 UI/L	10 UI	1800 UI/L	10 UI
7	4400 UI/L	12 UI	3000 UI/L	10 UI	2060 UI/L	10 UI
8	2100 UI/L	10 UI	600 UI/L	10 UI	500 UI/L	10 UI

DMD=DISTROFIA MUSCULAR TIPO DUCHENNE
UI/L=UNIDADES INTERNACIONALES LITRO
UI=UNIDADES INTERNACIONALES

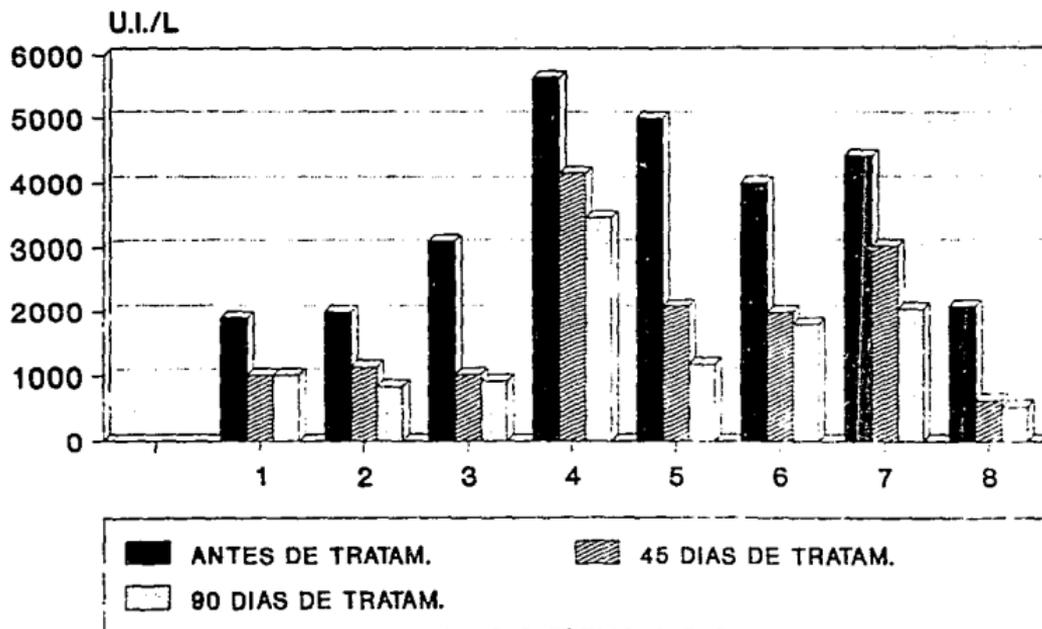
VALORES DE ALDOLASA EN 8 PACIENTES CON
DISTROFIA MUSCULAR TIPO DUCHENNE ANTES
Y DESPUES TRATAMIENTO CON DILTIAZEM



MET. CINETICO-ENZIMATICO
U.I./L - UNIDADES INTERNACIONALES/LITRO

CUADRO 9

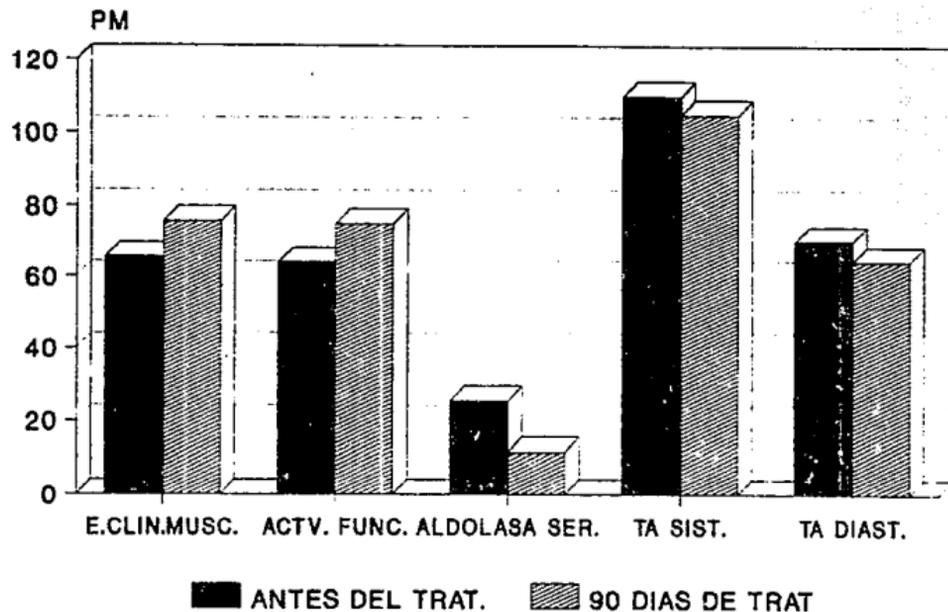
VALORACION DE CPK EN 8 PACIENTES CON
DISTROFIA MUSCULAR TIPO DUCHENNE ANTES Y
DESPUES DEL TRATAMIENTO CON DILTIAZEM



METODO CK-NAC ACTIVADO
U.I./L- UNIDADES INTERNACIONALES/LITRO

CUADRO 10

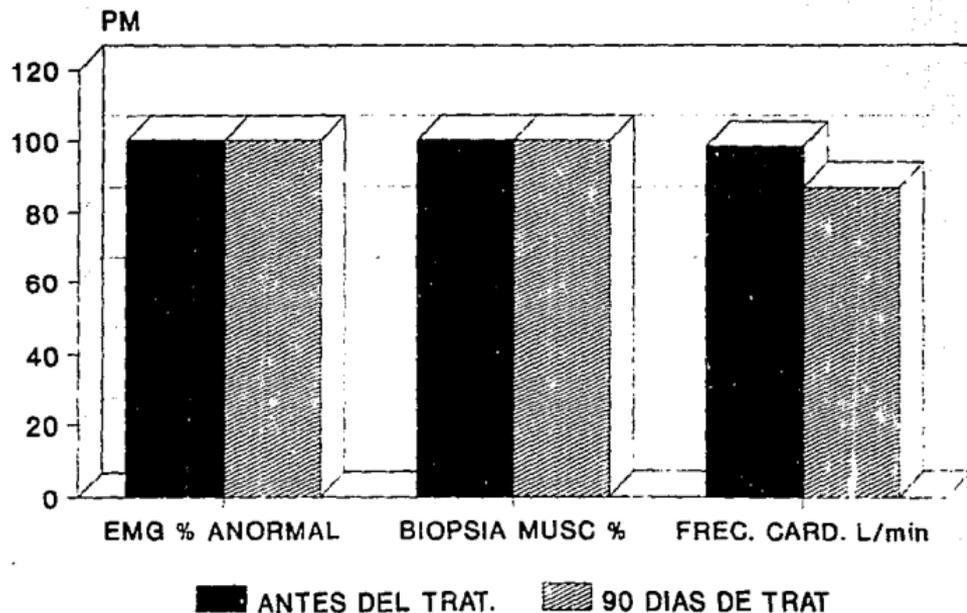
EFFECTOS DEL DILTIAZEM EN 8 PACIENTES CON DISTROFIA MUSCULAR TIPO DUCHENNE



PM - PROMEDIO

CUADRO 11

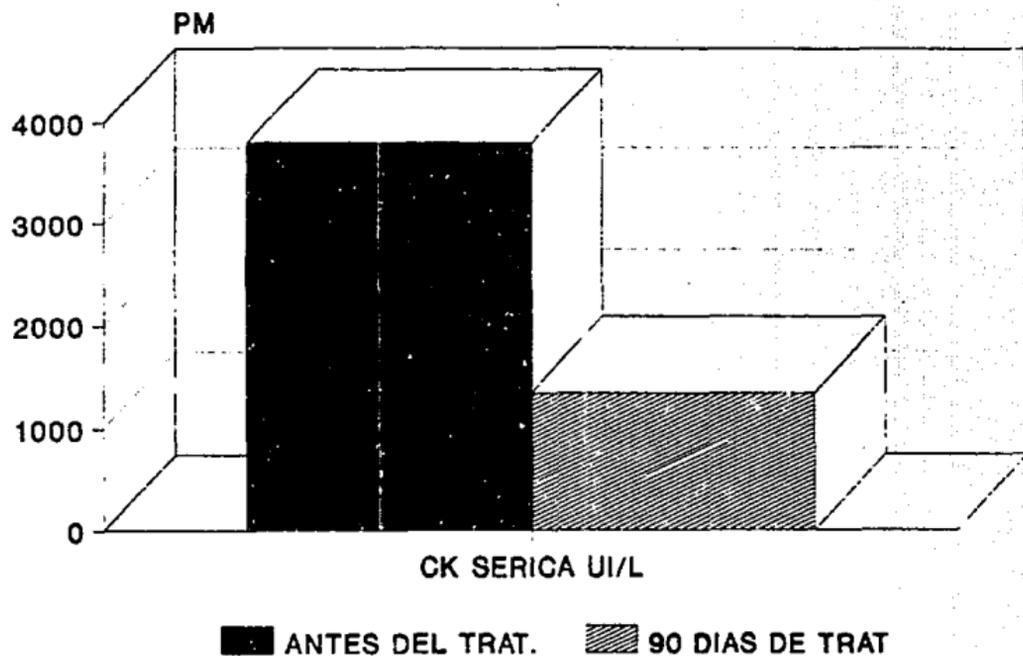
EFFECTOS DEL DILTIAZEM EN 8 PACIENTES CON DISTROFIA MUSCULAR TIPO DUCHENNE



PM - PROMEDIO

CUADRO 12

EFFECTOS DEL DILTIAZEM EN 8 PACIENTES CON
DISTROFIA MUSCULAR TIPO DUCHENNE



PM - PROMEDIO

CUADRO 13

D I S C U S I O N

Este estudio prospectivo, en pacientes con distrofia muscular tipo Duchenne y tratados con el fármaco Diltiazem durante 90 días, en una dosis considerada adecuada para la insuficiencia coronaria e hipertensión arterial, disminuye significativamente la CK sérica y la aldolasa.

Cuando los pacientes fueron valorados antes, a los 45 días de tratamiento y a los 90 días de tratamiento, nos dimos cuenta de la mejoría en la actividad funcional y en la potencia muscular de todos los pacientes, tanto de los miembros superiores como de los inferiores, así como disminución de las enzimas séricas CK en un 35.5% y la aldolasa en 44% con gran valor significativo en estos pacientes con distrofia muscular tipo Duchenne. Una diferencia significativa en comparación de antes del inicio del tratamiento y a los 90 días del mismo, a favor de esta última etapa.

Se presentó una disminución de la tensión arterial no muy significativa, 5mmHg, de la sistólica y 6mmHg de la diastólica a los 90 días de tratamiento, esta disminución de la tensión arterial no cae dentro de los promedios normales.

No se registró diferencia significativa en los valores obtenidos en el electrocardiograma, antes y a los 90 días de tratamiento. Los dos pacientes con ondas precordiales derechas R altas, continuaron con la alteración y los seis pacientes restantes siguieron con electrocardiogramas normales.

Aunque el Diltiazem se ha usado mucho en adultos con el objeto de controlar la hipertensión arterial, este es el segundo estudio en niños con distrofia muscular tipo Duchenne hasta donde nosotros sabemos.

Palmieri y colaboradores, en 1988, demostraron que la administración prolongada (32 meses) del fármaco, mejoran la actividad funcional y la potencia muscular, principalmente de miembros pélvicos, no presentando cambios en las enzimas séricas CK y aldolasa a los 90 días de tratamiento, todo esto comparando un grupo control con placebo y un grupo testigo con Diltiazem, todos con padecimiento de distrofia muscular tipo Duchenne (3).

Emery y colaboradores, observaron un incremento súbito en el intervalo PR en 3 de 7 pacientes con distrofia muscular tipo Duchenne, los cuales recibieron el antagonista del calcio Verapamil, lo que ocasionó la discontinuación del medicamento por el riesgo de bloqueo cardiaco severo (3).

Bertorini y colaboradores, en 1991, utilizando el fármaco antagonista del calcio Dantrolene en pacientes con distrofia muscular Duchenne, demostraron mejoría en el examen - clínico muscular en la actividad funcional y disminución de la CK sérica sin detener el progreso de la enfermedad (4, 5).

El presente estudio demuestra un efecto benéfico del Diltiazem en la distrofia muscular tipo Duchenne a pesar del corto periodo de tratamiento, en comparación de estudios anteriores que se realizaron a largo plazo (hasta 4 años), y otros estudios con diferentes antagonistas del calcio - han demostrado menos efectos benéficos (5).

CONCLUSIONES

- 1.- Se demostró en la actividad funcional, en los ocho pacientes valorados por medio de la escala de Vignos, ascenso de un estadio (12.5%), y teniendo como promedio 75% de la actividad funcional a los 90 días de tratamiento y un avance desde el inicio del tratamiento de 10% y una P mayor a 0.05.
- 2.- La potencia muscular valorada a los 90 días de tratamiento de miembros superiores e inferiores registró un promedio de 75% y un avance desde el inicio del tratamiento de 14.5%, siendo mayor el aumento de la potencia muscular en los niños de menor edad, teniendo una P > 0.05.
- 3.- En cuanto a la valoración cardiológica, la tensión arterial sistólica y diastólica, disminuyeron 5mmHG y - - - 6mmHg, a los 90 días de tratamiento, respectivamente. En el electrocardiograma, los dos pacientes con ondas precordiales R altas derechas se mantuvieron sin cambio. La frecuencia cardíaca disminuyó de 98.3 a 86.8 latidos -- por minuto y un porcentaje de disminución de 8.7% a los 90 días de tratamiento con el fármaco Diltiazem, con una P > - - 0.05.
- 4.- Las enzimas séricas (CK y aldolasa), la CK disminuyó - de 3791 UI antes del tratamiento a 1340 UI, a los 90 días

del tratamiento y un porcentaje de disminución de 35.5%.

La aldolasa sérica disminuyó de 25.5 UI a 11.5 UI, con una disminución promedio a los 90 días de tratamiento de 44% - teniendo ambas una $P > 0.05$.

5.- En los estudios electrofisiológicos, las velocidades de neuroconducción motoras y sensitivas fueron normales a los 90 días de tratamiento en el cien por ciento de los casos.

La electromiografía con electrodo de aguja monopolar en los ocho pacientes antes y a los 90 días de tratamiento, mostraron inestabilidad de membrana en los músculos estudiados, con ondas + y fibrilaciones en los músculos menormente afectados, teniendo una $P > 0.05$.

6.- En la biopsia muscular para estudios histopatológicos antes y a los 90 días de tratamiento muestran alteraciones en las células musculares, con nucleación central; datos de degeneración celular y sustitución de tejido adiposo y fibroso intersticial en los ocho pacientes, $P > 0.05$.

7.- Se concluye que la administración de Diltiazem a pacientes con distrofia muscular tipo Duchenne, favorecen la mejoría funcional de los pacientes así como aumento de la potencia muscular y disminución de las enzimas séricas CK

y aldolasa.

Se sugiere la administración de este medicamento en forma adecuada y con valoraciones trimestrales para seguir valorando efectos indeseables ya que hasta el momento no se han demostrado los mismos.

Probablemente el Dilatiazem sea de mayor efectividad en pacientes de menos de tres años de edad, en los cuales la destrucción muscular y la sustitución por tejido adiposo y fibroso no es tan grande.

R E F E R E N C I A S

- 1.- Angelini, C. et al. Enormus dystrophin in a patient - with Becker muscular dystrophy. *Neurol.* 1990; 40: 808-12.
- 2.- Bauback, L. et al. Molecular and clinical correlation of delation leading to Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Neurol.* 1989; 39: 405-74.
- 3.- Bertorini, T. et al. Effect of Chronic Treatment with - the calcium antagonist diltiazem in Duchenne Muscular Dystrophy. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 1990; 71: 558-61.
- 4.- Bertorini, T. et al. Calcium and magnesium content in fetuses at risk and pre necrotic Duchenne Muscular Dystrophy. *Neurol.* 1984; 34: 1486-40.
- 5.- Bertorini, T. et al. Effect of Dantrolene in Duchenne Muscular Dystrophy Muscle Nerve. 1991; 14. (6): 503-7.
- 6.- Bigger, J. et al. Effect of Diltiazem on Cardiac rate and Rhythm after Myocardial Infartion. *Am. J. Card.* 1990; 65: 539-46.
- 7.- Bodensteiner, J. et al. Intracelular Calcium Acumulation in Duchenne Dystrophy and other Myopathies: a study of 567,000 muscle fibers in 114 biopsies. *Neurol.* 1978; - 28: 439-46.
- 8.- Brook, M. et al. Duchenne Muscular Dystrophy: Patterns of clinical progression and effects of supportive - therapy. *Neurol.* 1989; 39: 475-81

- 9.- Burrow, K. et al. Dystrophin expression and domatis reversion in prednisone-treated and untreated Duchenne Dystrophy. *Neurol.* 1991; 41: 661-66.
- 10.- Engel, A. et al. Complement activation in muscle fiber necrosis: Demostration of the membrane attack complex of -- complement in necrotic fibers. *Ann. Neurol.* 1982; 12(3): -- 289-96.
- 11.- Fischbeck, E. et al. The difference between Duchenne - and Becker dystrophies. *Neurol.* 1989; 39: 584-5.
- 12.- Hoffman, E. et al. Improved diagnosis of Becker muscular dystrophy by dystrophin testing. *Neurol.* 1989; 39: 1011 17.
- 13.- Hyser, C. et al. Recent Advances in Duchenne and Becker Muscular Dystrophy. *Neurol. Clin.* 1988; 6(31): 429-53.
- 14.- Jelioun, B. et al. Presence of normal dystrophin in Tunisian serve childhood autosomal recessive muscular dystrophy. *Neurol.* 1990; 40: 903-6.
- 15.- Kenneth, M. et al. Gastrointestinal dysfunction in Duchenne Muscular Dystrophy: Case control study. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 1990; 71: 742-4.
- 16.- KE, K. Comparative clinical pharmacology of calcium -- channel bloquers. *Am. Fam. Phys.* 1991; 43(2): 583-8.
- 17.- Kirch, W. et al. Drug interactions with calcium antago nists. *Pharm. Ther.* 1990; 45: 109-36.

- 18.- Kissel, J. et al. Mononuclear celular analysis of muscle biopsies in prednisone-treated and untreated in Duchenne Muscular Dystrophy. *Neurol.* 1991; 41: 667-72.
- 19.- Klockowski, P. et al. Comparative evaluation of the effects of Isradipine and Diltiazem on antipyrine and indocyanine green clearances in elderly volunteers. *Clin. Pharm. Ther.* 1990; 48(4): 365-80.
- 20.- Lord, J. et al. Scoliosis Associated with Duchenne Muscular Dystrophy. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 1990; 71: 13-17.
- 21.- Martínez, A. et al. Conduction velocity along muscle-fibers in situ in Duchenne Muscular Dystrophy. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 1990; 71: 558-61.
- 22.- Medori, R. et al. Genetic abnormalities in Duchenne and Becker dystrophies. *Neurol.* 1989; 39: 461-65.
- 23.- Meshul, C. et al. Calcium channel blocker influences the density of alfa-actinin labeling at rat neuromuscular junction. *Muscle Nerve.* 1990; 13(4): 348-54.
- 24.- Rostler, S. et al. Metabolic stabilization of end plate acetylcholine receptors regulated by Ca^{2+} influx associated with muscle activity. *Nature.* 1991; 349: 337-39.
- 25.- Reb, A. et al. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of Diltiazem and its metabolites in healthy adults after a single oral dose. *Clin. Pharm. Ther.* 1989; 46(4): 408-19.

26.- Tsao, S. et al. Metabolite inhibition of parent drug - Biotransformation: Studies of Diltiazem. Am. Pharm. Ther. - 1989; 18(2): 180-2.

27.- Vázquez, V.; Ibarra, L.G.; Castillo, A.; Kumate, J. - Niveles enzimáticos séricos de creatina-fofoquinasa y Aldolasa en enfermos con distrofia muscular progresiva tipo Duchenne. Bol. Med. Hosp. Inf. Mex. 1967; (1): 831-47.