

68

2oj.

11227



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACION ESTATAL EN PUEBLA
CENTRO MEDICO NACIONAL
"MANUEL AVILA CAMACHO"**



**DISTROFIA MUSCULAR DE BECKER:
TRATAMIENTO CON PREDNISONA**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:
MEDICINA INTERNA**

**P R E S E N T A :
EMMA VICTORIA PAUCAR CACERES**



PUEBLA, PUE.

1998

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

263646



Universidad Nacional
Autónoma de México



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 esta 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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL
MANUEL AVILA CAMACHO

**DISTROFIA MUSCULAR DE BECKER :TRATAMIENTO
CON PREDNISONA**

Tesis

Para obtener el grado de especialista en Medicina Interna

Presenta :

EMMA VICTORIA PAUCAR CACERES

Asesor :

Dr. Guillermo Enriquez Coronel

Médico Neurólogo : Clínica Neuromuscular

Servicio de Neurología CMN MAC , Puebla

Coasesor :

Dr. Bernardo Ortiz y Caso

Jefe de la División de Medicina Interna CMN MAC, Puebla

A mi hijo FRANCISCO OLLANTAY

CONTENIDO :

<u>Antecedentes</u>	<u>2</u>
<u>Planteamiento del problema</u>	<u>4</u>
<u>Objetivos</u>	<u>5</u>
<u>Hipótesis</u>	<u>6</u>
<u>Material y métodos</u>	<u>7</u>
<u>Resultados</u>	<u>8</u>
<u>Tablas</u>	<u>12</u>
<u>Gráfica</u>	<u>15</u>
<u>Discusión</u>	<u>16</u>
<u>Conclusiones</u>	<u>19</u>
<u>Bibliografía</u>	<u>20</u>

ANTECEDENTES :

Las distrofias musculares constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades primarias del músculo estriado genéticamente determinadas y de carácter progresivo (1) . Dentro de este grupo destacan las distrofinopatías en las cuales la etiología corresponde a mutaciones del gen que codifica la distrofina (2), esta es una proteína compuesta por 3600 aminoácidos que se sitúa en la parte interna de la membrana plasmática de la célula muscular, formando parte del citoesqueleto de la misma, su función es mantener las propiedades físicas de la membrana, su ausencia facilita que la célula muscular sufra fenómenos de necrosis que caracteriza la enfermedad (2). Las distrofinopatías son transmitidas por herencia recesiva ligada al cromosoma X específicamente en la región P21 del brazo corto, por lo tanto en su mayoría los pacientes son hombres y las mujeres son portadoras (1).

Los dos fenotipos principales de las Distrofinopatías lo constituyen la Distrofia muscular de Duchene (DMD) y la Distrofia muscular de Becker (DMB). La primera está asociada a una mutación que corta la lectura del mensaje de codificación de la distrofina, por lo tanto ésta proteína se encuentra ausente en la membrana muscular de los pacientes afectados, mientras que en la DMB se mantiene la lectura de la codificación pero la proteína se produce en concentraciones muy bajas y algunas veces es de configuración anormal (3).

La DMD es la de presentación más frecuente y afecta a todos los países del mundo, inicia antes de los 4 años de edad a diferencia de la DMB en la que el inicio es hacia los 11 años de edad, la afectación muscular es similar en ambas, presentándose debilidad muscular progresiva y quedando el paciente en pocos años incapacitado para la deambulacion, la muerte se produce en la mayoría de los casos por insuficiencia respiratoria e infecciones agregadas. En la DMB el curso es más benigno y la muerte ocurre hacia la quinta década de la vida (2).

La incidencia de la DMD se sitúa alrededor de tres casos por cien mil varones nacidos vivos, la incidencia en la DMB es variable (1). En la DMD la miocardiopatía se evidencia en el 15% de los pacientes y la severidad del involucramiento cardiaco muchas veces no

está relacionado con la severidad del cuadro muscular, en el caso de la DMB la miocardiopatía es menos acentuada(4).

Durante el curso de la enfermedad se presenta una hiperenzimemia que es muy marcada en los estadios tempranos de la enfermedad y decrece conforme avanza la degeneración muscular, la elevación de la CPK sérica es más marcada y resulta ser una de las pruebas más útiles en la vigilancia de la progresión de la enfermedad.

El diagnóstico de las distrofinopatías se realiza por las características clínicas, elevación de enzimas, electromiografía y hallazgos morfológicos en la biopsia de músculo. Desde el descubrimiento del gen de la distrofina los estudios del DNA y el análisis de la proteína por técnicas inmunohistoquímicas (immunoblot e immunostain) el diagnóstico de esta enfermedad resulta ser muy específico(5), asimismo el análisis por PCR o Southernblot provee una alta sensibilidad para confirmar el diagnóstico (2).

No existe un tratamiento efectivo que detenga la progresión de las distrofinopatías. Desde 1940 se han ensayado tratamientos inefectivos con vitamina E, andrógenos, esteroides anabólicos, adrenalina, agentes vasodilatadores, glicina y otros aminoácidos, penicilamina etc (2).

Numerosos estudios han demostrado que el tratamiento con prednisona mejora clínicamente a los pacientes con DMD aumentando la fuerza y la funcionalidad muscular, el mecanismo mediante el cuál se ejerce el efecto benéfico es desconocido. Se ha postulado efecto regulador a nivel de los genes promoviendo incremento en la transcripción de la distrofina (7,8), disminución de la actividad proteolítica muscular etc.

En la literatura encontramos dos estudios de pacientes con DMB tratados con esteroides (prednisona, metilprednisolona) con respuesta favorable (10, 12). In vitro se ha demostrado que la metilprednisolona incrementa la miogénesis en la mayoría de cultivos de músculos y que aumenta la expresión de la distrofina (7, 11). Así mismo se ha observado que la concentración sérica de CPK se incrementa en los niños con DMD tratados con prednisona y que ésta disminuye con la historia natural de la enfermedad en grupos controles(8).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA :

Es útil el tratamiento con prednisona en los pacientes con diagnóstico de Distrofia Muscular de Becker ?

OBJETIVOS :

1. OBJETIVO GENERAL :

- * Dar tratamiento con prednisona a los pacientes con Distrofia Muscular de Becker y evaluar el beneficio del tratamiento.

2. OBJETIVOS ESPECIFICOS :

- * Evaluar de forma clínica la mejoría o empeoramiento de la fuerza muscular de los pacientes afectados de la enfermedad mediante una escala de 0 a 5 puntos.
- * Determinar las variaciones de la CPK sérica durante el estudio en forma mensual.
- * Evaluar al paciente durante 6 meses después de suspender el tratamiento bajo los mismos parámetros anteriores.

HIPOTESIS :

HIPOTESIS ALTERNA

El tratamiento con prednisona en los pacientes con Distrofia muscular de Becker resulta útil.

HIPOTESIS NULA

El tratamiento con prednisona en los pacientes con Distrofia muscular de Becker no resulta útil.

MATERIAL Y METODOS :

El estudio se llevó a cabo en 4 pacientes con DMB diagnosticada en base a criterios clínicos, electromiográficos y elevación enzimática, pacientes que acuden en forma regular a control a la Clínica Neuromuscular del servicio de Neurología del CMN MAC Hospital de Especialidades de Puebla, con una evolución del padecimiento menor de 10 años, sin contraindicación para administración de esteroides.

Se les explicó personalmente en que consistía el estudio y se obtuvo su aprobación de participar en el mismo. Antes de iniciar el estudio se realizó una historia clínica exhaustiva y exploración física completa, además de exámenes de Laboratorio y Gabinete de rutina (BHC, QS, ES, Radiografía de torax).

Se inició tratamiento con prednisona 25 o 50mg al día, en una sola toma, durante 6 meses consecutivos. Se realizaron citas mensuales a la consulta externa de la Clínica Neuromuscular, evaluándose en cada visita la fuerza muscular según la escala de valoración que se describirá más adelante y la determinación sérica de CPK. Cada dos meses se solicitó también determinación de glucosa en ayunas. Se buscó en forma intencionada datos de efectos indeseables del tratamiento con prednisona .

Después de suspender el tratamiento se continuó valorando a los pacientes durante 6 meses más, bajo los parámetros ya mencionados.

Definición conceptual de variables : Escala de valoración de la fuerza muscular : 0.- ausencia de movimiento, 1.- esbozo de contracción, 2.- movimiento articular si se elimina la gravedad, 3.- movimiento contra la gravedad, 4.- movimiento contra la resistencia leve, 5.- movimiento de fuerza normal.

Valores normales para CPK sérica : 30-265 U/L

Se consideró que el tratamiento fue útil si hubo ascenso en la escala de valoración de la fuerza muscular.

RESULTADOS :

DESCRIPCION DE LOS CASOS

CASO No 1 :

Paciente masculino de 39 años de edad, casado, obrero, con antecedentes heredofamiliares : padre diabético, abuela materna con hipertensión arterial sistémica, antecedentes personales patológicos : Hipertensión arterial sistémica de 6 años de evolución, cardiomiopatía dilatada detectada por ecocardiografía hace 3 años.

Su padecimiento actual lo inició hace 4 años con debilidad muscular progresiva principalmente en miembros pélvicos.

La exploración física al inicio de tratamiento : Paciente con edad aparente igual a la cronológica, cardiopulmonar sin compromiso, abdomen negativo, exploración neurológica : funciones mentales superiores conservadas, pares craneales normales, sensibilidad normal, hipotrofia de masas musculares en cintura pélvica y escapular, pseudohipertrofia de gemelos bilateral, fuerza muscular en extremidades 3/5, arreflexia, signo de Gowers positivo.

Laboratorio y Gabinete : Biometría hemática, química sanguínea y electrolitos séricos en límites normales, electromiografía con datos de distrofia muscular, ecocardiografía con reporte de miocardiopatía dilatada, Cateterismo cardíaco se corroboró la miocardiopatía dilatada. Electrocardiograma con hemibloqueo fascicular anterior.

Inició tratamiento con Prednisona en Diciembre de 1995 y se suspendió en Junio 1996 a dosis de 25 mg diarios. Los resultados de la cuantificación de la enzima CPK sérica durante el tratamiento con prednisona y sin el medicamento se muestran en la tabla No I. Clínicamente se valoró la fuerza muscular en cada una de las entrevistas, el paciente no mostró mejoría ni empeoramiento con el tratamiento establecido. Después de los 6 meses de tratamiento hubo incremento de peso de 10 kgr. y en dos ocasiones presentó glucosa sérica en ayunas de 200 mg/dl situación que revirtió al suspender la prednisona.

CASO No 2 :

Paciente masculino de 41 años de edad, obrero textil con antecedentes heredofamiliares sin importancia, personales patológicos de úlcera péptica hace 5 años que remitió con tratamiento médico.

Su padecimiento actual lo inició hace 5 años con debilidad muscular de miembro torácico derecho y parestesias de miembro pélvico derecho.

Exploración física al inicio del tratamiento : Paciente con edad aparente igual a la cronológica, cardiopulmonar sin compromiso, abdomen negativo. Examen neurológico : funciones mentales superiores normales, pares craneales normales, sensibilidad conservada, cuadriparesia flácida, fuerza muscular 3/5, marcha miopática, hipotrofia de músculos de cintura pélvica, pseudohipertrofia de gemelos, arreflexia, signo de Gowers positivo.

Laboratorio y Gabinete : Biometría hemática, química sanguínea y electrolitos séricos en valores normales. Electromiografía : lesión de neurona motora inferior, velocidad de conducción normal.

El tratamiento con prednisona lo inició en Diciembre 1995 y se suspendió en Junio de 1996, a dosis de 50 mg al día. Los resultados de la cuantificación de la enzima CPK se muestran en la tabla No II.

Clínicamente el paciente manifestó mejoría de la fuerza muscular en el tercer mes de tratamiento con prednisona, en la escala de valoración ascendió un punto de 3/5 a 4/5. Se mantuvo en este parámetro durante el resto del estudio. No se presentaron efectos colaterales con el medicamento.

CASO No 3 :

Paciente masculino de 18 años de edad, soltero, estudiante, sin antecedentes heredofamiliares ni personales patológicos de importancia.

Su padecimiento lo inició a los 7 años de edad al notar disminución de la fuerza muscular en forma lentamente progresiva.

La exploración física al inicio del tratamiento : Paciente masculino con edad aparente a la cronológica, cardiopulmonar sin compromiso, abdomen negativo. Examen neurológico : funciones mentales superiores conservadas, marcha miopática, pares craneales normales, sensibilidad conservada, paraparesia de miembros pélvicos con fuerza muscular de 3/5 , miembros torácicos con fuerza muscular normal, hiporreflexia generalizada, pseudohipertrofia de gemelos , hipotrofia de músculos de cintura escapular, signo de Gowers positivo.

Laboratorio y Gabinete : Biometría hemática, química sanguínea y electrolitos séricos normales. Electromiografía : Distrofia muscular.

Inició tratamiento con prednisona en Abril de 1996 hasta la actualidad, a dosis de 25mg diarios. Los resultados de la cuantificación de la CPK sérica se muestran en la tabla No 3. El paciente ha referido mejoría con el tratamiento, incrementando la fuerza muscular un punto de 3/5 a 4/5, motivo por el que se ha continuado con la administración del medicamento, para fines del estudio se tomaron en cuenta los cambios ocurridos durante los 6 primeros meses del tratamiento con prednisona . No se reportaron efectos colaterales con el tratamiento.

CASO No 4 :

Paciente masculino de 22 años de edad, sin ocupación definida, soltero, sin antecedentes heredofamiliares importantes, antecedentes personales patológicos de hepatitis a los 7 años con resolución satisfactoria.

Inició su padecimiento hace 5 años con disminución de la fuerza muscular principalmente en miembros pélvicos manifestado predominantemente al subir escaleras y correr.

La exploración física al inicio del tratamiento : Paciente con edad aparente igual a la cronológica, cardiopulmonar sin compromiso, abdomen negativo. Exploración neurológica : funciones mentales superiores conservadas, pares craneales normales, cuadriparesia con fuerza muscular 4/5, hiporreflexia, pseudohipertrofia de gemelos, sensibilidad normal, signo de Gowers positivo.

Laboratorio y Gabinete : Biometría hemática, química sanguínea y electrolitos séricos normales.

Electromiografía : potenciales de baja amplitud y corta duración.

Inició tratamiento con prednisona en Mayo de 1995 a dosis de 50 mg diarios y suspendió el medicamento en Diciembre 1995. Los resultados de la cuantificación de CPK sérica se muestran en la tabla No IV.

El paciente mostró deterioro de la fuerza muscular durante el tiempo de estudio, independientemente de la administración o no de prednisona, al final del estudio la fuerza muscular disminuyó en un punto en la escala de valoración de 4/5 a 3/5. Hace un año que no acude a control al servicio por haber perdido el derecho al Seguro Social .

TABLAS :

Tabla I : CPK U/L

Meses	Con Tx	Sin Tx
1	912	1692
2	1431	1452
3	5450	1347
4	1443	1211
5	1467	1327
6	1322	1240
Promedio mensual	2004	1378

Tabla II : CPK U/L

Meses	Con Tx	Sin Tx
1	776	662
2	891	549
3	642	
4		402
5	338	532
6	432	472
Promedio mensual	615	523

Tabla III : CPK U/L

Meses	Con Tx	Sin Tx
1	5080	400
2	4530	512
3	4963	
4	6500	
5	5959	
6	13800	
Promedio mensual	6804	456

Tabla IV : CPK U/L

Meses	Con Tx	Sin Tx
1	1372	1324
2	2306	5592
3	1611	2644
4	1192	3396
5	1474	2850
6	2071	2450
Promedio mensual	1440	3042

Tabla V : Escala de valoración de fuerza muscular

Casos	Con Tx	Sin Tx	Valoración
1	3/5	3/5	Igual
2	4/5	3/5	Mejor
3	4/5	3/5	Mejor
4	3/5	4/5	Peor

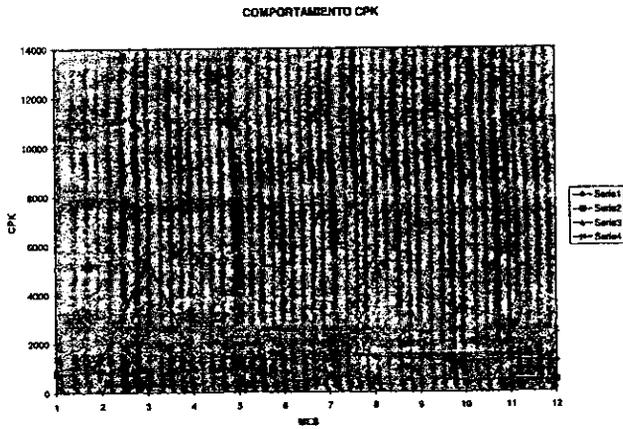
Tabla VI : CPK promedio mensual

Casos	Con Tx	Sin Tx	Valoración
1	2004	1378	igual
2	615	523	mejor
3	6804	456	mejor
4	1440	3042	peor

Tabla VII : Dosis de prednisona

Casos	Mg/día	Valoración
1	25	igual
2	50	mejor
3	25	mejor
4	50	peor

GRAFICA 1



DISCUSION :

Primeramente destaca la característica que nuestros 4 pacientes no tengan antecedentes heredofamiliares con enfermedades de tipo muscular, por definición las distrofinopatías son enfermedades de transmisión genética ligada al sexo, sin embargo se cita en la literatura que hasta un tercio de los casos pueden ser presentaciones esporádicas (2). El promedio de edad de los pacientes fue de 30 años y el promedio de evolución del padecimiento al inicio del estudio fue de 6.2 años. En todos los casos se estableció el diagnóstico de DMB basados en : a) manifestaciones clínicas b) elevación de CPK sérica c) hallazgos electromiográficos específicos. En ninguno de los casos se realizó biopsia de músculo, el diagnóstico de la enfermedad fue básicamente clínico, actualmente existen métodos sofisticados inmunocitoquímicos que detectan directamente la proteína distrofina en el músculo, la ausencia de la misma o anomalías en su configuración, que es el método ideal de diagnóstico como se mencionan en varios artículos (2,3,15), sin embargo en nuestro Hospital no contamos con los recursos necesarios para este tipo de análisis.

Tres pacientes se encontraban en la escala de valoración de fuerza muscular 3/5 y uno 4/5 antes del inicio del estudio (tabla No V), es una etapa de estadio intermedio de progresión de la enfermedad en la que aún hay bastante masa muscular en buen estado y en donde la terapia con esteroides tiene mejor efecto según se menciona en estudios en pacientes con DMD (8,9).

Durante el tratamiento con prednisona se observó mejoría clínica en dos casos, con aumento de un punto en la escala de valoración (tabla No V), el aumento de la fuerza muscular permaneció sin cambios durante los 6 meses de valoración después de haber suspendido el tratamiento, encontramos en la literatura un artículo donde se trató a 49 niños con DMB y DMD con prednisolona a dosis bajas (0.35 mg/Kgr/ día) durante un año con mejoría de la fuerza muscular en el 100% de los casos, específicamente sobre prednisona sólo encontramos en la literatura revisada el caso de un paciente con DMB tratado con prednisona por presentación de mialgia intensa, con respuesta favorable y remisión importante del cuadro doloroso, pero no se valoró incremento de la fuerza muscular ni enzimas séricas.

En los pacientes que presentaron mejoría de la fuerza muscular se observó un incremento de la CPK sérica mientras estaban tomando la prednisona (tabla No VI), este hallazgo concuerda con otros estudios en niños con DMD tratados con prednisona (8,9) se menciona como posible explicación que la prednisona actuaría incrementando la síntesis y conservación de las proteínas estructurales del músculo, sin embargo los mecanismos por los cuales la prednisona mejora la fuerza muscular y evita la progresión de la enfermedad en pacientes con DMD y DMB es aún desconocido(7,8,9) . Existen otras investigaciones principalmente en animales donde se ha estudiado el efecto de la prednisona como reguladora de la actividad proteolítica muscular y/o estimulante de la síntesis proteica , concluyéndose que la prednisona actúa principalmente disminuyendo la actividad de la acción de las proteasas y no a través del incremento de la síntesis proteica (13,14) lo cual estaría en controversia con la relación entre mejoría y elevación de CPK sérica en el tratamiento con esteroides, sin embargo aún queda mucho por dilucidar acerca del mecanismo exacto de acción de la prednisona (13,14).

En un paciente se detectó miocardiopatía dilatada por Ecocardiografía sin datos de falla cardíaca clínica, lo que concuerda con la literatura en que el involucramiento cardíaco es menos frecuente en la DMB.

El caso No 3 el paciente más joven del grupo mostró mejoría importante desde el tercer mes de tratamiento por lo que se decidió continuar con la dosis de prednisona, en el estudio mencionado anteriormente en el que se reporta un éxito del 100% de los casos(12), las edades de los niños tratados fue de 5 a 19 años, es posible que la edad sea factor importante para que se presente la respuesta favorable al tratamiento.

El caso No 4 fue el único paciente que persistió con deterioro de la fuerza muscular en forma lentamente progresiva durante el tratamiento y al suspenderlo, no encontramos alguna variable que influyera en forma independiente para este resultado adverso y en la literatura no encontramos reportes con pacientes que no respondieran al manejo con esteroides.

La dosis de prednisona no influyó en los casos en los que hubo mejoría (tabla No VII), en la referencia No 8 los autores concluyen que la dosis óptima de prednisona no es mayor a 0.75 mg /Kg / día para obtener efectos beneficiosos en el tratamietno de la DMD.

Los efectos colaterales del uso de esteroides fueron mínimos y revirtieron al suspender el tratamiento, en contraste con otros estudios donde se encontró efectos indeseables en forma común, principalmente el aspecto cushinoide (7,8,9).

CONCLUSIONES :

- 1.- En nuestro estudio el tratamiento con prednisona en pacientes con Distrofia Muscular de Becker mejoró la fuerza muscular en el 50% de los casos.
- 2.- En los pacientes que mejoraron clínicamente, se observó elevación de la CPK sérica durante el tratamiento con prednisona.
- 3.- En el caso en que hubo deterioro de la funcionalidad muscular la CPK sérica disminuyó a pesar del tratamiento con prednisona.
- 4.- Los efectos colaterales observados en el tratamiento con prednisona fueron mínimos y revirtieron al suspender el medicamento.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

BIBLIOGRAFIA :

1. Bautista J. Las Miopatías. 1990 ;63 :2531-2545
2. Engel A, Frantzi-Armstrong C. Myology. Internacional Edition. McGraw Hill INC, 1994 :875-940
3. Saito K, Ikya K, Kondo E. Molecular genetics of Duchenne and Becker Dystrophies. Nippon Rinsho 1993 ;51 :2420-2427
4. Nigro G, Politaron L, y cols. Evaluation of the cardiomiopathy in Becker muscular Dystrophy. Muscle-Nerve 1995 ;18 :283-291
5. Bushby K. The muscular Dystrophies. Bailliers Clin Neurol 1994 ;3 :407-450
6. Morgan J, Patridge T. Cell transplantation and gene therapy in muscular dystrophy. Bioessays 1992 ;14 :641-645
7. Burrow K, Coovert B, Klein D. Dystrophyn expression and somatic reversion in prednisone trated and untreated Duchenne dystrophy. Neurology 1991 ;41 :661-666
8. Fenichel G, Florence A, Pestrook J. Long term benefit from prednisone therapy in Duchenne muscular dystrophy. Neurology 1991 ;41 :1874-1877
9. Griggs R, Moxley, Mendell J, y cols. Duchenne dystrophy : randomized controled trial of prednisone (18 months) and azathioprine. Neurology 1993 ;43 :520-527
10. Higuchi I, Nakamura K, Nagakowa M. Steroid responsive myalgia in a patient with Becker muscualr dystrophy. J Neurol Sci 1993 ; 115 : 219-222
11. Hardiman O, Oklar R, Brow R. Methylprednisolone selectively afeccts dystrophyn expression in human muscle culture. Neurology 1993 ; 43 :342-345
12. Backman E, Herikson K. Low dose prednisolone treatment in Duchenne and Becker muscular dystrophy. Neuromuscul-Disord 1995 ;5 :133-241
13. Haycock J, Falkous G, Delday M. Effect of prednisone on protease activities and structural protein in rat muscles in vivo. ClinChim Acta 1996 ;30 :47-58
14. Rifait Z, Welle S, Moxlet R. Effect of prednisone on protein metabolism in Duchenne dystrophy. Am J Physiol 1995 ;268 :E67-74

15. Muntoni F, Mateddu A, Cianchetti C, y cols . Dystrophin analysis using a panel of anti-dystrophin antibodies in Duchenne and Becker muscular dystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993 ;56 :26-31