

11222
26



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
SECRETARÍA DE SALUD
CENTRO NACIONAL DE REHABILITACIÓN
MEDICINA DE REHABILITACIÓN**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

**" USO DE SUPLEMENTOS DE CARNITINA EN PACIENTES CON
DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE"**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA
EN MEDICINA DE REHABILITACIÓN**

**PRESENTA:
DRA. MARÍA GUADALUPE MARTÍNEZ CASTRO**

Guillermo Ibarra

**PROFESOR TITULAR:
DR. LUIS GUILLERMO IBARRA**



**C. N. R
DIVISION DE ENSEÑANZA
E INVESTIGACION**

**ASESORES:
DRA. ROSA ELENA ESCOBAR CEDILLO
DR. ANTONIO MIRANDA DUARTE**

Trabajo a la Dirección General de Bibliotecas:
UNAM a difundir en formato electrónico e impreso
contenido de mi trabajo recepción:
NOMBRE: Trabajo de Investigación
María Guadalupe Martínez Castro
FECHA: 24 febrero 2003
FIRMA: [Firma]



MÉXICO, D. F.

FEBRERO DE 2003



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
AUTÓNOMA DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
SECRETARÍA DE SALUD
CENTRO NACIONAL DE REHABILITACIÓN
MEDICINA DE REHABILITACIÓN

DR. LEOBARDO C. RUIZ PÉREZ
JEFE DE SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIDADES MÉDICAS
FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.

DRA. MATILDE ENRIQUEZ SANDOVAL
DIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

MC JORGE LETECHIPIA
JEFE DE DIVISIÓN DE INVESTIGACIÓN EN REHABILITACIÓN

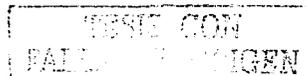
ASESORES:
DRA. ROSA ELENA ESCOBAR CEDILLO
JEFE DEL SERVICIO DE ELECTRODIAGNÓSTICO CNR

DR. ANTONIO MIRANDA DUARTE
MÉDICO ADSCRITO SERVICIO GENÉTICA CNR



MÉXICO, D. F.

FEBRERO DE 2003



AGRADECIMIENTOS.

*A Dios le pedí fuerza, para poder alcanzar mis objetivos.
Fui hecho débil, para poder humildemente aprender a obedecer..
Pedí salud para poder hacer cosas grandiosas.
Se me dio enfermedad, para poder hacer cosas mejores...
Pedí riquezas, para poder ser feliz.
Se me dio pobreza, para poder ser sabio...
Pedí poderío, para poder ser alabado por los hombres.
Se me dio debilidad, para poder sentir la necesidad de Dios...
Pedí todas las cosas, para poder disfrutar de la vida.
Se me dio la vida, para poder disfrutar todas las cosas...
No se me dio nada de lo que pedí, pero sí todo lo que había esperado.
Casi a pesar de mí mismo, fueron atendidas las plegarias que nunca pronuncié.
¡Entre los hombres son el más ricamente bendecido!*

Roy Campanella.

Esto es sólo una pequeña forma de agradecer a la gente que me ayudo a cumplir con esta meta:

A mi familia: mi mamá, y hermanos, Antonio, Maribel, Angélica y Víctor, por su apoyo incondicional, que se, siempre tendré.

Y allá donde se que están cuidando de nosotros y los encontraré un día: mis abuelos: Lucina, Flora y Benito.

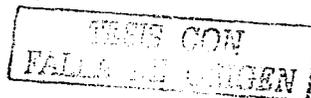
A mis compañeras y amigas por su unión en las buenas y en las malas...
¡ finalmente completamos nuestro objetivo ¡. Y Seguimos juntas: Pina, Mónica, Carmen, Elizabeth, Gladis, Fabiola y Judith.

A mis profesores en especial a aquellos que no sólo me dieron sus enseñanzas, sino su amistad y ayuda incondicional: Dra. Paula Campos, Dra. Rosa. E. Escobar, Dr. Antonio Miranda y Dr. Jorge Arrieta.

Y finalmente a algunas personas especiales: Angeles, Lety, Federico y Jorge.

Gracias a todos y cada uno de ustedes...

Ma. Guadalupe Martínez Castro.



TÍTULO.

USO DE SUPLEMENTOS DE CARNITINA EN PACIENTES CON DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE.

TÍTULO CORTO.

CARNITINA EN DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE.

AUTORES.

Dra. Rosa Elena Escobar Cedillo.

Jefa del Servicio Electrodiagnóstico y clínica de Distrofias Musculares CNR.

Dr. Antonio Miranda Duarte.

Médico Adscrito Servicio de Genética CNR.

Dra. Socorro Lona Pimentel.

Médico Adscrito Servicio de Electrodiagnóstico y Clínica de Distrofias Musculares del CNR.

L.T.F. Jorge E. Avelino Solís.

Adscrito al Servicio de Terapia Física del CNR.

COLABORADORES.

Dr. Josué León.

Laboratorios ICN Grossman S.A. de México.

M:C: Jorge Letechipia.

Jefe de División de Investigación en Rehabilitación.

DIRECCIÓN HOSPITAL.

Av. México Xochimilco No. 289 Col. Arenal de Guadalupe Tlalpan.

Distrito Federal..

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ABREVIATURAS.

CPK: creatincinasa.

DMD: Distrofia Muscular de Duchenne.

EMG: Electromiografía.

EMGS: Electromiografía de superficie.

EMM: Examen Manual Muscular.

CORRESPONDENCIA.

Dra. Rosa Elena Escobar Cedillo..rescoba@yahoo.com

RESUMEN.

La distrofia muscular de Duchenne es una enfermedad hereditaria recesiva ligada al cromosoma X, producida por la ausencia de distrofina, que origina fisuras y daño celular. No existe cura de la enfermedad, se utilizó esteroides, antagonistas del calcio, etc., sin resultados satisfactorios. La carnitina es un compuesto endógeno que facilita la entrada de los ácidos grasos de cadena larga a la mitocondria, para su oxidación. En individuos normales los suplementos de carnitina, incrementa la resistencia a la fatiga muscular y reemplaza la pérdida durante el entrenamiento. Los pacientes con distrofia presentan una disminución de carnitina a nivel citosólico como intramembranoso. Los resultados preliminares con el uso de suplementos de carnitina para mantener la fuerza muscular en pacientes con distrofia de un estudio experimental durante dos meses de tratamiento, se seleccionaron a 8 pacientes con distrofia, se valoró fuerza muscular con el Examen Manual Muscular y Electromiografía de Superficie en el bíceps braquial y vasto lateral. El Examen Manual Muscular no mostró cambios significativos en ninguno de los dos grupos ($p > 0.05$), pero en el grupo con carnitina se mantuvo sin cambios. En la electromiografía del bíceps y vasto lateral de los dos grupos no se encontraron diferencias significativas ($p > 0.05$).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INTRODUCCIÓN.

La distrofia muscular de Duchenne (DMD) es una alteración severa que muestra una herencia recesiva ligada al cromosoma X. El gen responsable de la DMD se localiza en los brazos cortos del cromosoma X en la banda Xp21, cuyo producto es una proteína llamada distrofina (1,2). Aproximadamente 60% de los afectados tienen una delección de uno o más exones del gen, otro 6% tiene duplicaciones de los exones, mientras que un 35% tienen una variedad de mutaciones incluyendo las puntuales (3, 4).

La ausencia de distrofina provoca la producción de fisuras en la membrana celular comprometiendo la homeostasis, provocando daño celular durante la contracción e incrementando el flujo a través de la membrana así como el flujo del calcio (5,6,7,8). Clínicamente se manifiesta por debilidad muscular proximal de inicio temprano y muerte generalmente antes de los 20 años de edad. El diagnóstico puede realizarse con base en 5 factores: manifestaciones clínicas, historia familiar, niveles de creatincinasa (CPK), electromiografía de aguja (EMG), y biopsia muscular.

Desafortunadamente no se ha encontrado un fármaco que pueda producir la distrofina y que con él, desaparezcan las manifestaciones de la enfermedad. Algunos autores han utilizado medicamentos como esteroides, antagonistas del calcio, entre otros (9) pero muchos de ellos sin resultados satisfactorios, uno de estos medicamentos ha sido la carnitina, pero no se ha reportado un estudio completo en relación al efecto de este medicamento actuando sobre la DMD.

La carnitina (L-3-hidroximetilamoniobutirato) es un compuesto endógeno con función en el metabolismo intermedio, esta se deriva tanto de la dieta como de la biosíntesis endógena en hígado y riñón a partir del aminoácido lisina, encontrándose en altas concentraciones en hígado (900 $\mu\text{mol/kg}$), músculo cardíaco y esquelético (4,000 $\mu\text{mol/kg}$) (10). Esta facilita la entrada de los ácidos grasos de cadena larga a la mitocondria para su subsiguiente oxidación. Los ácidos grasos son esterificados a L-carnitina en una reacción catalizada por la carnitina palmitoil transferasa I, que se encuentra en la cara externa de la membrana interna de la mitocondria, la acil-carnitina atraviesa la membrana

TESIS CON
FALDA DE ORIGEN

interna y en la matriz la carnitina palmitoil transferasa II, transfiere el grupo acil y forma la acil-CoA para la subsiguiente beta-oxidación. La carnitina también facilita la remoción de los ácidos de cadena corta y media de la mitocondria a través de la acil-transferasa que se acumula durante el metabolismo normal y anormal, también cumple con la función de retrasar la despolarización en respuesta a una variedad de agentes estresantes, incluyendo el daño oxidativo (11).

En individuos normales se ha demostrado que los suplementos de carnitina incrementan la oxidación de los ácidos grasos, disminuye la velocidad de uso del glucógeno, reemplaza la carnitina muscular redistribuyéndola en acil-carnitina, incrementa la resistencia a la fatiga muscular y reemplaza la pérdida de la carnitina durante el entrenamiento (10).

Se ha demostrado que los pacientes con DMD presentan una disminución en la concentración de carnitina tanto a nivel citosólico como intramembranoso, así como de acil carnitina (12,13). También se ha observado un incremento en la enzima carnitina palmitoil transferasa a nivel del citosol e intramembranoso, sin actividad en la enzima coenzima A sintetasa. La actividad de la enzima coenzima A hidrolasa se incremento nivel del citosol e intramembranoso (12). Takuro y colaboradores en 1979 en un estudio hecho en pacientes con DMD encontró que no había diferencias significativas en la excreción urinaria de carnitina en comparación con niños sanos, así como tampoco en las concentraciones séricas de ésta (14).

Otro aspecto importante es que los síntomas de una deficiencia primaria o secundaria de carnitina se manifiesta como debilidad proximal de los músculos, intolerancia al ejercicio, mialgias y mioglobinuria, acompañada de concentraciones bajas de esta sustancia en sangre o tejidos, con mejoría posterior a la restauración de la concentraciones de esta sustancia en sangre (15).

En los paciente con DMD las pruebas musculares usuales son inefectivas en para proporcionar resultados confiables (16), en ellos es difícil valorar la fuerza muscular con el Examen Clínico Muscular (escala de Lovett) que es una valoración subjetiva, ya que es dependiente del explorador, por lo que se han utilizado escalas de habilidad funcional para medir la progresión de la debilidad.



Klaus Henning K. y colaboradores concluyeron en un estudio donde se utilizó electromiografía de superficie (EMGS) para cuantificar la contracción y los cambios en la amplitud que estos se pueden considerar como un indicador de las diferentes condiciones físicas del músculo. Estos estudios demostraron que sólo la amplitud, y no la frecuencia representaba un parámetro válido de la contracción. Este conocimiento puede ser de un valor en la rehabilitación para evaluar los efectos terapéuticos en los grupos musculares que son difíciles de medir con dinamómetros convencionales, y/o con el Examen Clínico Muscular, en los casos en que se busca un parámetro para evaluar la fuerza muscular (17).

Debido a esto es importante considerar si este fármaco podría proporcionar a los pacientes mayor resistencia a la fatiga, como lo hace en sujetos normales aunque esto sea en menor porcentaje. El objetivo de este estudio fue determinar si los suplementos de carnitina mantienen la fuerza muscular en pacientes con distrofia muscular de Duchenne.

TESIS CON
FALLA EN ORIGEN

MATERIAL Y MÉTODOS.

Se realizó un estudio experimental, doble ciego, prospectivo, en el que se seleccionaron a 8 pacientes masculinos con Distrofia Muscular de Duchenne; que acudieron a la Clínica de Distrofias Musculares del Centro Nacional de Rehabilitación, que cumplieron con los criterios de selección de la muestra. Criterios de inclusión: Pacientes con diagnóstico clínico, laboratorio (enzimas musculares elevadas) y electrofisiológico de DMD, edad de 4 a 9 años, en etapa ambulatoria temprana, con Escala de Vignos menor o igual a 3 (18); sin alergia conocida a carnitina; con consentimiento informado de los padres o tutor(es).

En todos los pacientes se valoró la fuerza muscular a través del Examen Manual Muscular con base en la escala de Lovett y se realizó EMG de superficie (EMGS) en los músculos bíceps braquial y vasto lateral bilateral; a través del programa de Actividad Voluntaria Máxima (AVM) y el Análisis de Patrón de interferencia (IPA) del equipo Viking- Nicolet IV, determinando la amplitud pico a pico, RMS, giros/seg, RMS/amplitud, frecuencia media y media de la frecuencia, de los potenciales de acción de unidad motora (PAUM) en los músculos antes mencionados. Se emplearon electrodos de superficie, colocando el electrodo de registro sobre el vientre muscular del vasto lateral, el electrodo de referencia sobre la tuberosidad de tibia y el electrodo de tierra entre ambos. En el bíceps braquial el electrodo de captación se colocó sobre el vientre muscular, el electrodo de referencia sobre el epicóndilo lateral del húmero y el electrodo de tierra entre ambos.

Se pidió al paciente que realizará una contracción isométrica máxima con fijación de caderas a flexión de 90°, con ayuda de una silla diseñada para este fin, así también se fijó el brazo con respecto al hombro en posición neutra, el codo en flexión a 90°. Se registró la actividad voluntaria muscular máxima desarrollada por el paciente durante 2.5 seg, con barrido de 200 mseg y sensibilidad de 1mV. Se obtuvieron 3 mediciones por músculo con periodos de reposo de 20 a 60 segundos, siendo la media de estos valores la que se utilizó para el análisis.

Los pacientes se seleccionaron de forma aleatoria, 4 sujetos recibieron el tratamiento con carnitina y 4 recibieron placebo. La persona que asignó el

TRABAJO CON
PALMA DE ORIGEN

tratamiento o el placebo no estaba involucrada en la evaluación ni en el seguimiento de los pacientes. La carnitina (Cardispan ®) y el placebo se otorgaron por el laboratorio USV Grossman, como solución pediátrica, siendo administrada como levocarnitina en dosis de 50 mg/kg/día, vía oral, en dos tomas al día. El placebo se administró con la misma frecuencia y a los mismos tiempos que la carnitina. La carnitina y el placebo tuvieron la misma presentación, en frascos ámbar con etiqueta, con un número que diferenciaba el medicamento del placebo y que solamente la persona que asignó los tratamientos conocía.

Las valoraciones de los pacientes se realizaron al inicio del estudio, y a los dos meses.

Los pacientes recibieron terapia física con un programa de casa, supervisada una vez al mes, por un terapeuta físico durante el tiempo que duró el tratamiento, esta terapia consistió con ejercicios dirigidos a disminuir contracturas así como fortalecimiento con ejercicios submáximos, isotónicos evitando la fatiga por grupo muscular

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANÁLISIS ESTADÍSTICOS Y RESULTADOS.

Se calcularon las diferencias en la fuerza muscular entre los grupos, basal y a los dos meses utilizando la prueba de Kruskal Wallis. El nivel de significancia alfa fue de 0.05.

La edad media del grupo de pacientes con carnitina fue de 7.25 ± 1.7 años, el grupo de pacientes con placebo tuvo una edad media de 5.5 ± 1.9 años. El Examen Manual Muscular no mostró cambios significativos en ninguno de los dos grupos ($p > 0.05$) (Tabla I y II), el grupo de pacientes con carnitina se mantuvo sin cambios en relación al grupo con placebo en flexores de cadera, isquiotibiales, tibiales, peroneos y soleo y gemelos bilateral ($p = 1.0$). Los músculos que mostraron mayores cambios sin llegar a ser significativos fueron deltoides anterior, glúteo medio bilaterales; bíceps braquial y braquial anterior derecho ($p = 0.1$), los músculos restantes de miembros superiores e inferiores mostraron cambios intermedios en ambos grupos. Al comparar el grupo de pacientes con carnitina al inicio y al final del tratamiento (Tabla III y IV) no se encontraron cambios en los músculos deltoides medio, tríceps, flexores de cadera, tensor de la fascia lata, tibial anterior y posterior bilateral ($p > 1.0$), con mayores cambios el deltoides medio, posterior, bíceps braquial, braquial anterior, supinador largo, glúteo mayor, medio e isquiotibiales bilaterales ($p = 0.3$).

En la electromiografía de superficie (EMGS) del bíceps braquial (Tabla V) de los pacientes con carnitina y con placebo no se encontraron diferencias significativas ($p > 0.05$), la RMS mostró valores mayores en el grupo de pacientes con carnitina $S^* = 193 \pm 88.9$ Vs $S = 138.7 \pm 40.6$ del lado derecho y $S = 187.2 \pm 51.8$ Vs $S = 133 \pm 25.8$ del lado izquierdo, así como la amplitud pico a pico $S = 1662 \pm 687.7$ Vs $S = 1207 \pm 311.4$ del lado derecho y $S = 1614.2 \pm 344.9$ Vs $S = 1294.7 \pm 164.5$ del lado izquierdo. La media de la frecuencia y la mediana en ambos grupos se mantuvo sin cambios.

La EMGS del vasto lateral se comportó de manera inversa al bíceps braquial en el grupo con carnitina y el grupo con placebo (Tabla VI), sin cambios significativos ($p > 0.05$), la amplitud pico a pico con presentó valores mayores en el grupo con

* S = Desviación Estándar.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

placebo en relación al grupo con carnitina $S=1036.7 \pm 473$ Vs $S=824 \pm 109.3$ de lado derecho y $S=928 \pm 470.1$ Vs $S=824 \pm 447.1$ del lado izquierdo, así como la RMS $S=92.5 \pm 20.9$ Vs $S=86.7 \pm 15.6$ del lado derecho y $S=88.5 \pm 35.4$ Vs $S=72.7 \pm 28.4$ del lado izquierdo.

La EMGS del bíceps braquial en el grupo con carnitina al inicio y al final del tratamiento no demostraron cambios significativos ($p > 0.05$), con incremento en todos los valores de manera importante en la amplitud pico a pico y la RMS del lado derecho (tabla VII). En el vasto lateral no se encontraron cambios significativos ($p > 0.05$) en todos los valores, sin embargo se observó un incremento en los valores numéricos del lado derecho al final del mismo (tabla VIII).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DISCUSIÓN

En ninguno de los pacientes tratados con carnitina y placebo se reportaron reacciones adversas, ni con el uso concomitante de otros medicamentos (antigripales, antibióticos y otros), uno de los pacientes del grupo con carnitina suspendió la administración del medicamento por 3 semanas por decisión propia, reiniciándolo sin presentar reacciones.

La terapia fue supervisada en ambos grupos de estudio encontrándose en la mayoría de los pacientes tendencia a mantener las contracturas en los grupos musculares de isquiotibiales, soleo y gemelos.

Los resultados del Examen Manual Muscular no mostraron cambios significativos en el grupo de pacientes con carnitina, sin embargo se deben considerar factores como la edad de los pacientes en ambos grupos al tratarse de una enfermedad progresiva, la edad del grupo de pacientes con carnitina era mayor que la del grupo con placebo. Si bien el grupo de pacientes con carnitina no demostró mejoría en relación al grupo con placebo, se puede observar una tendencia a mantenerse sin cambios en la fuerza muscular, lo cual cumpliría con el objetivo planeado, sin embargo no se han encontrado contraindicaciones para continuar con su administración.

En la EMGS no se demostraron cambios significativos en comparación con el grupo control, pero se observa una tendencia al incremento en los valores de la EMGS en el grupo con carnitina al compararse el inicio y el final del tratamiento.

Es importante subrayar que estos son valores obtenidos en un estudio preliminar ya que el objetivo final del presente, es realizar el estudio a un año de tratamiento, con posibilidades de incrementar esta tendencia en los valores de la EMGS al finalizar el año y de mantener el Examen Manual Muscular con cambios menores con lo que se lograría cumplir el objetivo del estudio experimental.

La comparación de estos dos grupos al tratarse de una muestra pequeña restringe y amplía los valores que se obtuvieron, lo que podría disminuirse al ampliar ambos grupos. La edad es otro factor importante, que no es posible controlar, al tratarse de un estudio doble ciego.

ESTRATIFICADO CON
FALLA DE ORIGEN

Otro factor que puede intervenir en la progresión de la enfermedad es la cantidad de distrofina presente en músculos y que no se determinó en el presente estudio.

Por lo tanto se recomienda incrementar la muestra y terminar el estudio en un año.

TESIS CON
FALTA DE ORIGEN

BIBLIOGRAFÍA

1. Boyd Y, Buckle VJ. Cytogenetic heterogeneity of translocations associated with Duchenne muscular dystrophy. *Clin Genet* 29:108, 1986
2. Francke U, Ochs HD, DeMartinville B, et al. Minor Xp21 chromosome deletion in a male associated with expression of Duchenne muscular dystrophy, chronic granulomatous disease, retinitis pigmentosa and McLeod syndrome. *Am J Hum Genet* 37: 250, 1985.
3. Koenig M, Hoffman EP, Bertelson CJ, et al. Complete cloning of the Duchenne muscular dystrophy (DMD) cDNA and preliminary genomic organization of the DMD gene in normal and affected individuals. *Cell* 53: 219-228, 1987.
4. Dunnen JT den, Bakker E, Bretler EG, et al. Direct detection of more than 50% of the Duchenne muscular dystrophy mutations by field inversion gels. *Nature* 329: 640-642, 1987.
5. Hoffman EP, Brown RH, Kunkel LM. Dystrophin: the protein product of the Duchenne muscular dystrophy locus. *Cell* 51: 919, 1987.
6. Levine VA, Moir AJG, Patchell VB, Perry SB. Binding sites involved in the interaction of actin with the N-terminal region of dystrophin. *FEBS Lett* 289: 44, 1992.
7. Suzuki A, Yoshida M, Yamamoto H, Ozawa E. Glycoprotein binding site of dystrophin is confined to the cystein rich domain and the first half of the carboxy terminal domain. *FEBS Lett* 308: 154, 1992

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

8. Hoffman E.P, Jianzhou P.D. Duchenne-Becker muscular dystrophy and the nondystrophic myotonias, Arch. Neurol. 1993, 50: 1227-35.
9. Domenico B.M, Ruzza G., Bonometto P. et.al A Multicenter, double-blind, randomized trial of deflazacort versus prednisone in Duchenne Muscular Dystrophy. Muscle & Nerve. 2000, 23:1344-1347.
10. Brass E.P. Supplemental carnitine and exercise, Am. J. Clin. Nutr. 2000. 72: 618S-622S.
11. Tarnopolsky M.A. Flint B. Potential for creatine and other therapies targenting cellular energy dysfunction in neurological disorders, Annals of Neurology. 2001:49: 561-574.
12. Berthillier G. Eichenberger D. et.al. Carnitine metabolism in early stages of Duchenne muscular dystrophy. Clin. Chim. Acta. 1982. 122: 369-375.
13. Camiña F. Novo-Rodríguez I. Et.al. Purine and carnitine metabolism in muscle of patients with Duchenne muscular dystrophy. Clin. Chim Acta. 1995. 243: 151-164.
14. Takuro K. Shinnoh N. Mawatari S. Carnitine in Duchenne muscular dystrophy, 1979. 93: 157-159.
15. Darras T.B. friedman N.R. Metabolic Myopathies: a clinical approach; Part II. Pediatric Neurol. 2000. 22: 171-181.
16. Dworzak C.F. Morandi L. therapeutic trials in Duchenne Muscular Dystrophy, Ital. J. neurol Sci. Supple. V, 1984; 133-136.
17. Klaus-Henning K. Magyarosy I. Gait. H. Effects of heat and cold application on turn and amplitude in surfase EMG. Electromyogr. Clin. Neurophysiol, 2001; 41: 67 70.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

18. Vignos, P. J. Jr. Diagnosis of progressive muscular dystrophy. J. Bone Joint

Surg. 49-A: 1212; 1967.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla I.
Comparación del Examen Manual Muscular del Lado Derecho de Pacientes con DMD con Carnitina y Pacientes con DMD sin Carnitina al final del tratamiento.

MÚSCULOS	Pacientes con carnitina Final Mediana (Min - Max)	Pacientes sin carnitina Mediana (Min - Max)	p
Deltoides anterior	3.5 (3 - 4)	3 (3 - 4)	0.1
Deltoides medio	3 (3 - 4)	3 (3 - 3)	0.3
Deltoides posterior	3.5 (3 - 4)	3 (3 - 3)	0.3
Bíceps braquial	3.5 (3 - 4)	3 (3 - 3)	0.04
Braquial anterior	4 (3 - 4)	3 (3 - 3)	0.04
Tríceps	4 (3 - 4)	3.5 (3 - 4)	0.5
Supinador largo	4 (4 - 4)	3.5 (3 - 4)	0.1
Flexores de cadera	3 (3 - 4)	3 (3 - 4)	1.0
Glúteo mayor	2 (2 - 3)	3 (2 - 4)	0.1
Glúteo medio	3 (2 - 3)	3 (2 - 3)	1.0
Tensor de fascia lata	3 (3 - 3)	3 (2 - 4)	1.0
Cuadriceps	3 (2 - 4)	4 (3 - 4)	0.3
Semimembranoso	4 (4 - 5)	4 (4 - 5)	1.0
Semitendinoso	4 (4 - 5)	4 (4 - 5)	1.0
Bíceps crural	4 (4 - 5)	4 (4 - 5)	1.0
Tibial anterior	3 (2 - 3)	3 (2 - 3)	1.0
Peroneo	4 (3 - 4)	4 (3 - 4)	1.0
Soleo/gemelos	5 (5 - 5)	5 (5 - 5)	1.0
Tibial posterior	4 (4 - 5)	4 (4 - 5)	1.0

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Tabla II.

Comparación del Examen Manual Muscular del Lado izquierdo de Pacientes con DMD con Carnitina y Pacientes con DMD sin Carnitina al final del tratamiento.

MÚSCULOS	Pacientes con carnitina Final Mediana (Min - Max)	Pacientes sin carnitina Mediana (Min - Max)	p
Deltoides anterior	3.5 (3 - 4)	3 (3 - 3)	0.1
Deltoides medio	3 (3 - 4)	3 (3 - 3)	0.3
Deltoides posterior	3.5 (3 - 4)	3 (3 - 3)	0.1
Bíceps braquial	4 (3 - 4)	3 (3 - 4)	0.2
Braquial anterior	4 (3 - 4)	3 (3 - 4)	0.2
Tríceps	4 (3 - 4)	3.5 (3 - 4)	0.5
Supinador largo	4 (4 - 4)	4 (3 - 4)	0.3
Flexores de cadera	3 (3 - 4)	3 (3 - 4)	1.0
Glúteo mayor	2 (2 - 3)	3 (2 - 4)	0.1
Glúteo medio	3 (3 - 4)	3 (2 - 3)	0.1
Tensor de fascia lata	3 (3 - 3)	3 (3 - 3)	0.3
Cuadriceps	3 (2 - 4)	4 (3 - 4)	0.3
Semimembranoso	4 (4 - 5)	4 (4 - 5)	1.0
Semitendinoso	4 (4 - 5)	4 (4 - 5)	1.0
Bíceps crural	4 (4 - 5)	4 (4 - 5)	1.0
Tibial anterior	3 (2 - 3)	3 (2 - 3)	1.0
Peroneo	4 (3 - 4)	4 (3 - 4)	1.0
Soleo/gemelos	5 (5 - 5)	5 (5 - 5)	1.0
Tibial posterior	4 (4 - 5)	4 (4 - 5)	1.0

TRATADO CON
FARMACOS DE ORIGEN

Tabla III.
Comparación del examen manual muscular del lado derecho en Pacientes con DMD con Carnitina al Inicio y Final del Tratamiento.

MUSCULOS	Pacientes con carnitina Inicio Mediana (Min - Max)	Pacientes con carnitina Final Mediana (Min - Max)	p
Deltoides anterior	3 (3 - 4)	3.5 (3 - 4)	0.3
Deltoides medio	3 (3 - 4)	3 (3 - 4)	1.0
Deltoides posterior	3 (3 - 4)	3.5 (3 - 4)	0.3
Bíceps braquial	3.5 (3 - 4)	3.5 (3 - 4)	0.3
Braquial anterior	3.5 (3 - 4)	4 (3 - 4)	0.3
Tríceps	4 (3 - 4)	4 (3 - 4)	1.0
Supinador largo	4 (3 - 4)	4 (4 - 4)	0.3
Flexores de cadera	3 (3 - 4)	3 (3 - 4)	1.0
Glúteo mayor	2 (1 - 3)	2 (2 - 3)	0.3
Glúteo medio	3 (3 - 3)	3 (2 - 3)	0.3
Tensor de fascia lata	3 (3 - 3)	3 (3 - 3)	1.0
Cuadriceps	2.5 (2 - 4)	3 (2 - 4)	0.3
Semimembranoso	4 (4 - 4)	4 (4 - 5)	0.3
Semitendinoso	4 (4 - 4)	4 (4 - 5)	0.3
Bíceps crural	4 (4 - 4)	4 (4 - 5)	0.3
Tibial anterior	3 (2 - 3)	3 (2 - 3)	1.0
Peroneo	3.5 (2 - 4)	4 (3 - 4)	0.4
Soleo/gemelos	4.5 (4 - 5)	5 (5 - 5)	0.1
Tibial posterior	4 (4 - 5)	4 (4 - 5)	1.0

TESIS CON
FALLA DE CUBIERTA

Tabla IV.

Comparación del examen manual muscular del lado izquierdo en pacientes con DMD con Carnitina al Inicio y Final del Tratamiento.

MUSCULOS	Pacientes con carnitina Inicio Mediana (Min - Max)	Pacientes con carnitina Final Mediana (Min - Max)	p
Deltoides anterior	3 (3 - 4)	3.5 (3 - 4)	0.3
Deltoides medio	3 (3 - 4)	3 (3 - 4)	1.0
Deltoides posterior	3 (3 - 4)	3.5 (3 - 4)	0.3
Bíceps braquial	3.5 (3 - 4)	4 (3 - 4)	0.3
Braquial anterior	3.5 (3 - 4)	4 (3 - 4)	0.3
Tríceps	4 (3 - 4)	4 (3 - 4)	1.0
Supinador largo	4 (3 - 4)	4 (4 - 4)	0.3
Flexores de cadera	3 (3 - 4)	3 (3 - 4)	1.0
Glúteo mayor	2 (1 - 3)	2 (2 - 3)	0.3
Glúteo medio	3 (3 - 3)	3 (3 - 4)	0.3
Tensor de fascia lata	3 (3 - 3)	3 (3 - 3)	1.0
Cuadriceps	3 (2 - 4)	3 (2 - 4)	1.0
Semimembranoso	4 (4 - 4)	4 (4 - 5)	0.3
Semitendinoso	4 (4 - 4)	4 (4 - 5)	0.3
Bíceps crural	4 (4 - 4)	4 (4 - 5)	0.3
Tibial anterior	3 (2 - 3)	3 (2 - 3)	1.0
Peroneo	3.5 (2 - 4)	4 (3 - 4)	0.4
Soleo/gemelos	4.5 (4 - 5)	5 (5 - 5)	0.1
Tibial posterior	4 (4 - 5)	4 (4 - 5)	1.0

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ESTA TESIS
FUE APROBADA

Tabla V.
Comparación de la Electromiografía de Superficie del Bíceps en Pacientes con DMD con Carnitina y Pacientes con DMD sin Carnitina

Electromiografía de superficie	Pacientes con carnitina Media (S*)	Pacientes sin carnitina Media (S)	p
Derecho			
Amplitud Pico a Pico	1662.7 (687.7)	1207.5 (311.5)	0.3
MRV	143.5 (67.3)	102.2 (31.9)	0.5
RMS	193 (88.9)	138.7 (40.6)	0.3
giros/segundo	179.5 (44.9)	178 (60.4)	0.5
Poder	-19 (0.3)	-17.6 (2.4)	0.2
Por ciento del poder	0.8 (0.1)	0.8 (0.5)	0.7
Frecuencia media	58.7 (8.8)	57.5 (11.8)	0.7
Mediana de la frecuencia	62.5 (5)	62.5 (12.6)	0.7
RMS/amplitud	175.5 (78.5)	119.5 (40.4)	0.3
Izquierdo			
Amplitud Pico a Pico	1614.2 (344.9)	1294.7 (164.5)	0.1
MRV	138 (40.3)	93.7 (18.6)	0.08
RMS	187.2 (51.8)	133 (25.8)	0.08
giros/segundo	189 (25.4)	185.5 (46.2)	0.7
Poder	-16.2 (3.2)	-12.9 (5.8)	0.3
Por ciento del poder	1.8 (1.5)	9.6 (10.4)	0.4
Frecuencia media	56.6 (16.8)	56.5 (17.5)	0.7
Mediana de la frecuencia	57.5 (9.6)	57.5 (12.6)	0.8
RMS/amplitud	142 (22.4)	146.7 (57.6)	1.0

* S = Desviación estándar.

EXHIBICIÓN
FALLA

Tabla VI.
Comparación de la Electromiografía de Superficie del Vasto Lateral en Pacientes con DMD con Carnitina y Pacientes con DMD sin Carnitina

Electromiografía de superficie	Pacientes con carnitina Media (S*)	Pacientes sin carnitina Media (S)	p
Derecho			
Amplitud Pico a Pico	824 (109.3)	1036.7 (473)	0.5
MRV	62 (13.2)	67.2 (14.9)	0.8
RMS	86.7 (15.6)	92.5 (20.9)	0.5
giros/segundo	189.7 (60.9)	195.2 (58.2)	1.0
Poder	-18 (2.5)	-19.8 (2.2)	0.5
Por ciento del poder	1 (0.7)	0.5 (0.3)	0.2
Frecuencia media	78.5 (25.1)	85 (18.2)	0.6
Mediana de la frecuencia	80 (21.6)	80 (18.2)	1.0
RMS/amplitud	89.2 (27)	91.5 (45.4)	0.7
Izquierdo			
Amplitud Pico a Pico	824 (447.1)	928 (470.1)	0.5
MRV	50.5 (22.4)	63.5 (23.9)	0.6
RMS	72.7 (28.4)	88.5 (35.4)	0.5
giros/segundo	174.7 (35.5)	311.2 (341)	0.5
Poder	-17.6 (1.9)	-18.1 (2.9)	1.0
Por ciento del poder	1.2 (0.5)	1 (1.1)	0.3
Frecuencia media	99.5 (33.5)	83 (24.7)	0.5
Mediana de la frecuencia	80 (14.1)	75 (23.8)	0.5
RMS/amplitud	74.5 (36.2)	91.5 (45.4)	0.5

* S = Desviación estándar.

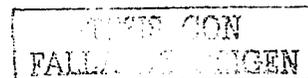


Tabla VII.
Comparación de la Electromiografía de Superficie del Biceps en Pacientes con DMD con Carnitina al Inicio y Final del Tratamiento.

Electromiografía de superficie	Pacientes al inicio Media (S*)	Pacientes al final Media (S)	p
Derecho			
Amplitud Pico a Pico	1461.2 (613.9)	1662.7 (687.7)	0.09
MRV	127.2 (60.8)	143.5 (67.3)	0.09
RMS	170.5 (76.5)	193 (88.9)	0.09
giros/segundo	159.5 (20.3)	179.5 (44.9)	0.5
Poder	-19.1 (4.3)	-19 (0.3)	0.8
Por ciento del poder	0.8 (0.5)	0.8 (0.1)	0.8
Frecuencia media	54.2 (10.2)	58.7 (8.8)	0.5
Mediana de la frecuencia	55 (5.8)	62.5 (5)	0.1
RMS/amplitud	136 (41.4)	175.5 (78.5)	0.09
Izquierdo			
Amplitud Pico a Pico	1489.2 (133.7)	1614.2 (344.9)	0.8
MRV	124.2 (16.6)	138 (40.3)	0.5
RMS	170.2 (22.9)	187.2 (51.8)	0.8
giros/segundo	178.5 (13.8)	189 (25.4)	0.8
Poder	-13.8 (0.6)	-16.2 (3.2)	0.3
Por ciento del poder	2.1 (0.9)	1.8 (1.5)	0.5
Frecuencia media	52 (11.9)	56.6 (16.8)	0.1
Mediana de la frecuencia	52.5 (5)	57.5 (9.6)	0.3
RMS/amplitud	137 (25.6)	142 (22.4)	0.5

* S = Desviación estándar.



Tabla VIII.

Comparación de la Electromiografía de Superficie del Vasto Lateral en Pacientes con DMD con Carnitina al Inicio y Final del Tratamiento.

Electromiografía de superficie	Pacientes al inicio Media (S*)	Pacientes al final Media (S)	p
Derecho			
Amplitud Pico a Pico	721.7 (277.8)	824 (109.3)	0.3
MRV	57.5 (24.5)	62 (13.2)	0.5
RMS	80.5 (30.2)	86.7 (15.6)	0.5
giros/segundo	147.2 (23.4)	189.7 (60.9)	0.09
Poder	-19.5 (2.7)	-18 (2.5)	0.3
Por ciento del poder	0.6 (0.3)	1 (0.7)	0.3
Frecuencia media	85.7 (29.4)	78.5 (25.1)	0.3
Mediana de la frecuencia	80 (14.1)	80 (21.6)	1.0
RMS/amplitud	91 (29.4)	89.2 (27)	0.8
Izquierdo			
Amplitud Pico a Pico	981 (398.6)	824 (447.1)	0.09
MRV	55.5 (19)	50.5 (22.4)	0.09
RMS	81.7 (23.6)	72.7 (28.4)	0.09
giros/segundo	151.7 (37.6)	174.7 (35.5)	0.09
Poder	-17.7 (1)	-17.6 (1.9)	0.8
Por ciento del poder	1.25 (0.3)	1.2 (0.5)	0.8
Frecuencia media	81.2 (16.8)	99.5 (33.5)	0.09
Mediana de la frecuencia	70 (8.2)	80 (14.1)	0.4
RMS/amplitud	82.7 (32.8)	74.5 (36.2)	0.5

* S = Desviación Estándar.

TESIS CON
SELLA DE ORIGEN