

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas

www.evidenciasenpediatria.es

Artículos valorados críticamente

La creatina: ¿una esperanza para las distrofias musculares?

Fernández Rodríguez M¹, Orejón de Luna G²

¹Centro de Salud de Potes. Madrid (España).

²CS General Ricardos. Madrid (España).

Correspondencia: Mercedes Fernández Rodríguez, mer763@hotmail.com

Palabras clave en inglés: muscular dystrophies; muscular diseases; myositis; muscle strength; creatine.

Palabras clave en español: distrofias musculares; enfermedades musculares; miositis; fuerza muscular; creatina.

Fecha de recepción: 4 de mayo de 2011 • **Fecha de aceptación:** 24 de mayo de 2011

Fecha de publicación en Internet: 15 de junio de 2011

Evid Pediatr. 2011;7:57.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Fernández Rodríguez M, Orejón de Luna G. La creatina: ¿una esperanza para las distrofias musculares? Evid Pediatr. 2011;7:57.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín de novedades en <http://www.evidenciasenpediatria.es>

Este artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2011;7:57>

©2005-11 • ISSN: 1885-7388

La creatina: ¿una esperanza para las distrofias musculares?

Fernández Rodríguez M¹, Orejón de Luna G²

¹Centro de Salud de Potes. Madrid (España).

²CS General Ricardos. Madrid (España).

Correspondencia: Mercedes Fernández Rodríguez, mer763@hotmail.com

Referencia bibliográfica: Kley RA, Tarnopolsky MA, Vorgerd M. Creatine for treating muscle disorders. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 2. Art. No.: CD004760.

Resumen

Conclusiones de los autores del estudio: la creatina oral mejora la fuerza muscular en las distrofias musculares, sin que se demuestre este efecto en las miopatías metabólicas. No se han detectado efectos adversos, salvo en la enfermedad de McArdle.

Comentario de los revisores: la creatina puede suponer una ayuda en el tratamiento de la distrofia muscular. Sería necesario conocer en qué fases de la enfermedad estaría indicada, su efecto a largo plazo y su posible combinación con otros tratamientos.

Palabras clave: distrofias musculares; enfermedades musculares; miositis; fuerza muscular; creatina.

Creatine, a hope for muscular dystrophy?

Abstract

Authors' conclusions: oral creatine improves muscle strength in muscular dystrophies but this effect could not be demonstrated in metabolic myopathies. No adverse effects were detected except in McArdle's disease.

Reviewers' commentary: creatine may have a role in the treatment of muscular dystrophy. It is necessary to know in which stages of the disease it would be indicated, the long-term effect and the possible combination with other treatments.

Keywords: muscular dystrophies; muscular diseases; myositis; muscle strength; creatine.

RESUMEN ESTRUCTURADO

Objetivo: evaluar la eficacia de la creatina oral en las miopatías.

Diseño: revisión sistemática (RS).

Fuente de datos: se actualizó una RS de 2007¹. Se realizó una búsqueda de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) sobre la creatina en las miopatías en the Cochrane Neuromuscular Disease Group Specialized Register (octubre 2010), the Cochrane Central Register of Controlled Trials (octubre 2010); Medline (enero-septiembre 2010) y en Embase (enero 1980-septiembre 2010). Los descriptores empleados fueron: "neuromuscular diseases", "muscular diseases" y "myositis". Se amplió con búsqueda manual y contacto con autores y expertos.

Selección de estudios: se realizó por dos autores que analizaron su validez. Las discrepancias se resolvieron por consenso. Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y

cuasi aleatorizados en pacientes con miopatías hereditarias (distrofias musculares [DM] o metabólicas) y miositis idiopáticas adquiridas, donde se comparase la creatina en dosis $\geq 0,04$ g/kg/día frente a placebo. Se aceptó una dosis de al menos 0,03 g/kg/día si hubo una dosis de carga previa. Se excluyeron enfermedades con afectación de la motoneurona y la degeneración espinocerebelosa. Los ensayos clínicos con grupos cruzados (ECC) y periodos sin tratamiento menores de 28 días requirieron un análisis estadístico. Se seleccionaron 15 estudios, de los que 14 cumplían los criterios de inclusión. Se excluyeron 14 estudios. Se empleó una escala (puntuación máxima de seis puntos) que valoraba la generación y el ocultamiento de la secuencia de aleatorización, cegamiento, descripción de las pérdidas, datos completos o selectivos y otros sesgos. Diez ECA obtuvieron más de cinco puntos.

Extracción de datos: con un formulario normalizado, por dos autores independientes. La variable principal fue el por-

centaje del cambio en la fuerza muscular respecto al valor basal, medido por métodos cuantitativos. En cinco estudios se midió la contracción isométrica voluntaria máxima (CIVM) de distintos grupos musculares. En los ECC se midió respecto al valor basal del grupo placebo (GP) o, si no existía, el valor disponible del GP. Se empleó un modelo de efectos fijos expresando los resultados como diferencia ponderada de medias (DPM) y su intervalo de confianza del 95% (IC 95%). Variables secundarias: cambios en las actividades de la vida diaria (AVD) mediante cuestionarios o pruebas funcionales y efectos adversos durante el tratamiento. Los valores se presentaron como diferencia de medias con el IC 95%.

Resultados principales: los 14 ECA (diez ECC) incluyeron 364 participantes, de los que 277 recibieron creatina y 275 placebo. Debido a la heterogeneidad detectada, se realizó un análisis por subgrupos. El metaanálisis para DM se realizó con seis ECA de tres semanas a seis meses de duración (138 participantes recibieron creatina y 139 placebo); la DPM fue de 8,47 (IC 95%: 3,55 a 13,38). En miopatías metabólicas, el metaanálisis se realizó con cuatro estudios de tres a seis semanas de duración (33 participantes recibieron creatina y 33 placebo); la DPM fue -2,26 (IC 95%: -6,29 a 1,78).

En la DM, los datos sobre AVD se obtuvieron a partir de cuatro ECA (115 pacientes). El cociente de riesgos fue 4,51 (IC 95%: 2,33 a 8,74), similar al excluir el estudio con más riesgo de sesgo (simple ciego): 4,71 (IC 95%: 2,22 a 10). Sin embargo, los resultados obtenidos con la escala funcional Neuromuscular Symptom Score (NSS) no se mantuvieron: 0,83 (IC 95%: -0,43 a 2,08). No se detectaron efectos adversos, salvo en un ECA en pacientes con enfermedad de McArdle.

Conclusión: el tratamiento con creatina oral en la DM mejora la fuerza muscular con buena tolerancia.

Conflicto de intereses: potencial. Participación en ECA con creatina en miopatías, sin financiación por la industria.

Fuente de financiación: Neuromuscular Center Ruhrgebiet/Kliniken Bergmannsheil. Hamilton Health Sciences Corporation.

COMENTARIO CRÍTICO

Justificación: la creatina es un producto endógeno que interviene en la transferencia de energía durante la contracción muscular y a nivel de otros tejidos, como el cerebral. Tanto en adultos sanos como en pacientes con enfermedades musculares, la suplementación con creatina exógena ha mejorado los niveles endógenos y ha incrementado la fuerza muscular; sobre todo en los casos de miopatías donde estos depósitos aparecen disminuidos. En 2007 se publicó una RS¹, que se ha actualizado por existir estudios adicionales y también para conocer si este tratamiento mejora otros resultados (como la capacidad funcional).

Validez o rigor científico: la RS presenta un problema clínico bien definido y con unos criterios de selección adecuados. Se ha empleado una herramienta para evaluar la validez de los estudios incluidos y la búsqueda se ha realizado en las bases de datos más importantes, ampliándola con contactos personales y con la localización de estudios no publicados. Tanto la extracción de los datos como el análisis de la validez se definieron de forma previa, y fueron reproducibles. Debido a la falta de homogeneidad detectada, se realizó un análisis por subgrupos, donde el pequeño tamaño muestral puede afectar a la falta de significación de algunos resultados. Dentro de las limitaciones de la RS, destacan la diferente duración de los tratamientos y las fases de blanqueo en los ECA cruzados, aunque se realizó un ajuste para evitar un posible efecto residual del tratamiento durante la fase de placebo. No se describe que se haya considerado el posible efecto periodo debido a la distinta secuencia placebo-creatina. La valoración de la mejoría en las AVD realizada en la RS presentó limitaciones por el empleo de diferentes medidas funcionales y una escala poco sensible, NSS², para detectar los cambios producidos por el tratamiento. Finalmente, dos de los autores de la RS son investigadores principales de cinco de los 14 ECA.

Importancia clínica: se mantiene la magnitud de los resultados obtenidos en la RS de 2007 en relación con el incremento discreto en la fuerza muscular (CIVM). El nuevo ECA incorporado en esta revisión³ se realizó en 33 niños con distrofia de Duchenne; el tratamiento con creatina oral mejoró la media en niños con esta distrofia (6,2 [IC 95%: 5,9 a 6,5] frente a 5,8 [IC 95%: 5,5 a 6,1]; $p = 0,04$) en comparación con el grupo placebo, aunque emplearon métodos de valoración muscular manuales, menos sensibles que los cuantitativos. Los resultados globales de la RS fueron que el tratamiento con creatina produjo un incremento de la CIVM (30 N) de nueve veces respecto al grupo placebo (IC 95%: 3,55 a 13,38). No conocemos la importancia cualitativa de este aumento a nivel de escalas clínicas, aunque tendría que valorarse en el marco de una población con debilidad muscular y si se considera la ausencia de efectos secundarios frente a los que presentan otros fármacos empleados para mejorar la capacidad funcional, como los corticoides. La mejoría en las AVD no se valoró en la RS anterior. Aunque la mejoría de las AVD de los tratados es cinco veces superior, no se ha encontrado correlación entre la valoración a través de cuestionarios y la escala validada NSS.

Aplicabilidad en la práctica clínica: la creatina oral podría emplearse como terapia de soporte en los pacientes con distrofias musculares. Sería conveniente la realización de estudios que confirmaran estos hallazgos positivos y su seguridad a largo plazo, en los distintos estadios y subtipos de la enfermedad y en el uso combinado con otros tratamientos habituales. También sería importante diseñar estudios que, empleando escalas validadas, permitieran conocer si este tratamiento aporta mejoría en la calidad de vida de estos pacientes.

Conflicto de intereses de los autores del comentario: no existe.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kley RA, Vorgerd M, Tarnopolsky MA. Creatine for treating muscle disorders. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 1. Art. No.: CD004760. DOI: 10.1002/14651858.CD004760.pub2.
2. Neuromuscular symptom and disability score [en línea] [fecha de consulta: 21-IV-2011]. Disponible en: <http://www.researchchrom.com/masterlist/view/9#form2>
3. Banerjee B, Sharma U, Balasubramanian K, Kalaivani M, Kalra V, Jagannathan NR. Effect of creatine monohydrate in improving cellular energetics and muscle strength in ambulatory Duchenne muscular dystrophy patients: a randomized, placebo-controlled 31P MRS study. *Magn Reson Imaging*. 2010;28:698-707.