

Revisión de la literatura: relación e importancia de los canales de potasio en esclerosis múltiple

Literature review: value and importance of potassium channels in multiple sclerosis

Revisão de literatura: valor ea importância dos canais de potássio em esclerose múltipla

Andrés M. Álvarez-Pinzon¹
Reynald Lamarre²
Yery L. Álvarez³
Sandra Galvez⁴

RESUMEN

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad inflamatoria del sistema nervioso central (SNC), caracterizada por la desmielinización, con una preservación relativa de los axones. En pacientes con EM se han atribuido muchos signos y síntomas neurológicos a la conducción subyacente de déficits neurológicos de terminaciones neuronales. La idea de que la función neurológica podría mejorar si la conducción pudiera ser restaurada en axones desmielinizados lleva a pensar en una prueba de mejoría bajo bloqueo de canales de potasio (K⁺) que pueda ser usada como un tratamiento sintomático de la patología. Hasta la fecha solo se han identificado dos posibles terapéuticas de amplio espectro del canal de K⁺ de tipo bloqueadores: 4-aminopiridina (4-AP) y 3,4-diaminopiridina (3,4-DAP), probados con éxito en pacientes con EM. Aunque ambos producen claros beneficios a nivel neurológico, su uso ha sido limitado por la toxicidad. En este artículo se revisa el estado actual de las investigaciones sobre el uso de los bloqueadores de canales de potasio y su importancia a futuro en la terapéutica de la esclerosis múltiple y la ciencia básica aplicada a la investigación clínica relacionada con la orientación terapéutica de canales de voltaje- K⁺ canales (K_v). Con base en las últimas publicaciones y en la experiencia de manejo en rehabilitación, su objetivo es ofrecer una perspectiva sobre el conocimiento del manejo clínico de este subtipo de canal de K en patologías desmielinizantes, que ha demostrado una mejoría notable en la velocidad de marcha de pacientes que padecen esclerosis múltiple por medio de la molécula bloqueadora de canales de potasio (K).

Palabras clave: canal de potasio, esclerosis múltiple, ampyra, mielina, potasio.

ABSTRACT

Multiple sclerosis (MS) is an inflammatory disease of the central nervous system (CNS) characterized by demyelination, with relative preservation of axons. In MS patients, many neurological signs and symptoms have been attributed to the underlying neuronal endings conduction deficits. The idea that neurological function

RESUMO

A esclerose múltipla (EM) é uma doença inflamatória do sistema nervoso central (SNC) caracterizada pela desmielinização, com uma preservação relativa dos axônios. Muitos sintomas neurológicos presentes em pacientes com EM são atribuídos à condução subjacente de déficits neurológicos das terminações nervosas. A idéia de que a

could be improved if conduction could be restored in demyelinated axons leads to an improvement in test block potassium channels (K⁺) and be used as a symptomatic treatment of the disease. To date, there are only two potential therapeutic spectrum K⁺ channel type blockers, 4-aminopyridine (4-AP) and 3,4-diaminopyridine (3,4-DAP), that have been successfully tested in patients with MS. Although both 4-AP and 3,4-DAP level produce clear neurological benefits, their use has been limited as a result of toxicity. This article reviews the current state of research on the use of potassium channel blockers and their importance to the future of multiple sclerosis therapeutics and the basic science and clinical research related to therapeutic targeting of voltage K⁺ in MS. By bringing together the most recent articles and publications based on experiences in rehabilitation management of this disease, the aim of this article is to provide a perspective on knowledge about K⁺ channels in clinical treatments for patients with multiple sclerosis and other demyelinating diseases, which has shown that blocking K⁺ channels resulted in a significant improvement in walking speed of patients suffering from multiple sclerosis.

Key words: potassium channel, multiple sclerosis, AMPYRA, myelin, potassium.

função neurológica poderia ser melhorada se a condução em axônios desmielinizados fosse restaurada indica uma melhoria através de um bloqueio de canais de potássio (K⁺) para ser usado como um tratamento sintomático da patologia. Até esta data foram identificados dois possíveis bloqueadores: 4-aminopiridina (4-AP) e 3,4-diaminopiridina (3,4-DAP), testados com êxito em pacientes com EM. Apesar de ambos 4-AP e DAP produzirem claros benefícios ao nível neurológico, seu uso foi limitado pela sua toxicidade. Neste artigo, é revisado o estado atual das investigações sobre o uso de bloqueadores de canais de potássio e sua importância no futuro terapêutico da esclerose múltipla e na ciência voltada à canais de voltagem K⁺(canais (K^v)). Com base nas últimas publicações de artigos e na gestão terapêutica, o objetivo deste artigo é oferecer uma perspectiva sobre o conhecimento da gestão clínica deste subtipo de canal K em patológicas desmielinizantes, o qual tem demonstrado um progresso notável na velocidade de melhoria dos pacientes que possuem esclerose múltipla – uma das principais patologias do tipo desmielinizaste.

Palavras-chave: canal de potássio, esclerose múltipla, ampyra, mielina, potássio.

Recibido: 2012-09-23; aprobado: 2013-04-24

1. Médico cirujano. Especialista en Bioética. Research Fellow Orthopedic and Neurological Surgery Department Cleveland Clinic, USA. Research Associate Department of Neurology, University of Miami. Miami, Estados Unidos. Correo electrónico: andresmauricioalvarez07@gmail.com
2. Médico cirujano, Research Fellow, Cleveland Clinic, Estados Unidos.
3. Dental Physiology Penn Foster Weston, Estados Unidos.
4. Physician Assistant, Miami Dade College. Miami, Estados Unidos.

INTRODUCCIÓN

La esclerosis múltiple, la más común de las enfermedades de tipo desmielinizante e inflamatoria crónica del sistema nervioso central, genera discapacidad progresiva en la mayoría de los pacientes. Su causa es desconocida, pero la evidencia epidemiológica sugiere que hay una interacción compleja entre factores genéticos y ambientales con un mecanismo patogénico incierto, heterogeneidad clínica y respuesta terapéutica impredecible, que en muchos casos se añade a la complejidad de la enfermedad (1, 2).

Una hipótesis que se ha sugerido en las nuevas investigaciones es que las células T autorreactivas

son la clave para la patogénesis de la esclerosis múltiple. Sin embargo, estudios histopatológicos han revelado prominente reposición y estimulación de inmunoglobulinas y activación del complemento en la patología desmielinizante y las lesiones agudas en placa. Algunos pacientes con esclerosis múltiple que tienen estas lesiones presentan una respuesta terapéutica importante con el intercambio de plasma y con la disminución de las células B se evidencia que produce un efecto significativo sobre la actividad inflamatoria en pacientes con actividad aguda y subaguda (1, 3). Por tanto, al menos en un subgrupo de pacientes con esclerosis

múltiple, las células B y los anticuerpos contribuyen sustancialmente a la presencia aguda de la enfermedad. Dada la complejidad de la patología, cada vez se hace más necesaria la especialización en el tratamiento de cada uno de los síntomas; en este caso, se evalúa el valor que tiene el canal de K para el tratamiento de la discapacidad en términos de la marcha y mantenimiento de la independencia del paciente (efecto-beneficio) (1, 3-5).

CANALES DE POTASIO

Los canales de potasio son “puertas” especiales dentro de la membrana que separa las neuronas del entorno circundante, llamado fluido extracelular. Estos canales se abren o se cierran dependiendo de los estímulos eléctricos o químicos, y al estar abiertos permiten que las partículas cargadas (iones de potasio) pasen a través de ellos (7, 8).

Estructura

Los canales de potasio se componen de una estructura en un entorno de tipo membrana, calculado en límites de hidrocarburos de la bicapa de lípido. Tienen una estructura tetramérica en la que cuatro subunidades de proteínas idénticas se asocian para formar una simétrica cuádruple (C4), dispuestas alrededor de un complejo de ion central y la realización de poro (homotetramero). Cuatro subunidades proteicas relacionadas de manera alternativa, pero no idénticas, pueden asociarse para formar complejos con pseudoheterotetraméricas C4 simétricos. Dada la función de los canales de K, se ha identificado una base para la terapéutica en la mejoría de la marcha en pacientes con esclerosis múltiple, ya que todas las subunidades de estos canales que tienen un distintivo de la estructura de poro de bucle son responsables de la permeabilidad selectiva de potasio (5, 9, 10).

Más de 80 genes de mamíferos se han encontrado codificando subunidades de canales de potasio. En 2003, Vara MacKinnon recibió el Premio Nobel de Química por su trabajo pionero en este campo, del cual nació la investigación que hoy en día nos permite ver su aplicación en el manejo del impulso nervioso para tratamiento de patologías desmielinizantes (1, 10-12).

Función del canal de K a nivel neuronal

Los iones de potasio (K⁺) y los iones de sodio (Na⁺) son iones de flujo entre las neuronas y fluido extracelular. Su actividad permite establecer el estado de potencial de carga eléctrica cuando la neurona está en reposo (potencial de reposo) y paran de liberar ese potencial cuando se envía el impulso nervioso (potencial de acción) a la neurona (10, 12). Los canales de potasio se abren inmediatamente después de que el potencial de acción ha pasado a lo largo del nervio. Como los canales de sodio y potasio están involucrados en la transmisión del potencial eléctrico en el nervio, hay dos tipos principales de canales de potasio: los canales dependientes de voltaje, que son capaces de abrir o cerrar en respuesta a los alrededores del potencial electroquímico (1, 9, 13) y, químicamente, los canales con compuertas.

Función del canal

En las células excitables, tales como las neuronas, los canales dan forma a los potenciales de acción y establecen el reposo de potencial de membrana. Al contribuir a regular la duración del potencial de acción en el músculo cardíaco, el mal funcionamiento de los canales de potasio puede causar arritmias potencialmente mortales. También participan en el mantenimiento del tono vascular, regulan procesos celulares tales como la secreción de hormonas (por ejemplo, la insulina y la liberación de las células beta en el páncreas), por lo que su mal funcionamiento puede conducir a enfermedades (tales como la diabetes) (8, 13, 14).

Potencial de acción

El potencial de acción es una liberación explosiva de carga entre una célula nerviosa y sus alrededores, como se muestra en la Figura 1 (15-17). En los impulsos nerviosos que realizan su desplazamiento a lo largo de los axones, la onda consiste en cambios en la carga eléctrica entre el axón y su entorno. Estos son los cambios en el potencial electroquímico. La electroquímica se crea cuando el área fuera del axón se llena con un exceso de partículas cargadas positivamente (iones) y el propio axón contiene un exceso con carga negativa. Dado que los iones cargados negativamente atraen

iones con carga positiva (y viceversa) (18, 19), la diferencia entre la carga electroquímica en los alrededores del nervio y la carga en el interior de la célula crea un impulso para que los iones fluyan entre los dos lugares. Este es el estado normal de una neurona y es conocido como el potencial de reposo. Los iones que participan en la creación del potencial de reposo son: potasio (K^+), sodio (Na^+), calcio (Ca^{++}) y cloro (Cl^-). Algunas de las proteínas de células son también cargadas negativamente. “El potencial de reposo se mantiene por una membrana semipermeable o de doble capa de fosfolípidos” (20).

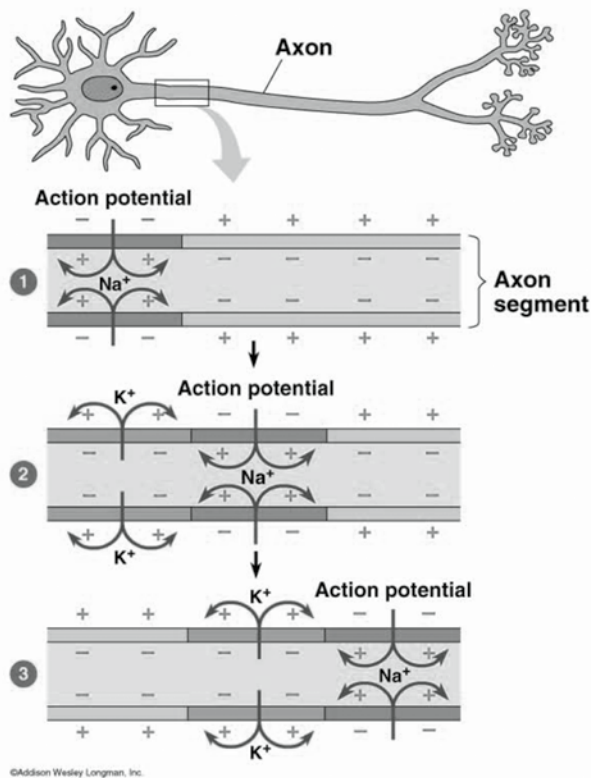


Figura 1. Proceso de producción del impulso nervioso (potencial de acción) (19)

La membrana contiene puertas o canales selectivos a través de los cuales ciertos tipos de iones pueden pasar. Existen dos canales principales a través de la membrana axonal conocidos como canales de sodio y canales de potasio (22-24). También está presente una bomba que expulsa tres iones de sodio por cada dos iones de potasio que entran durante el potencial de reposo, como se muestra en la Figura 2 (1, 25-27).

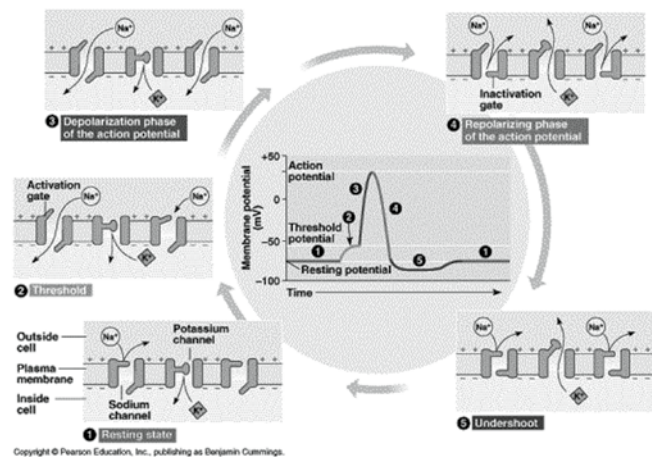


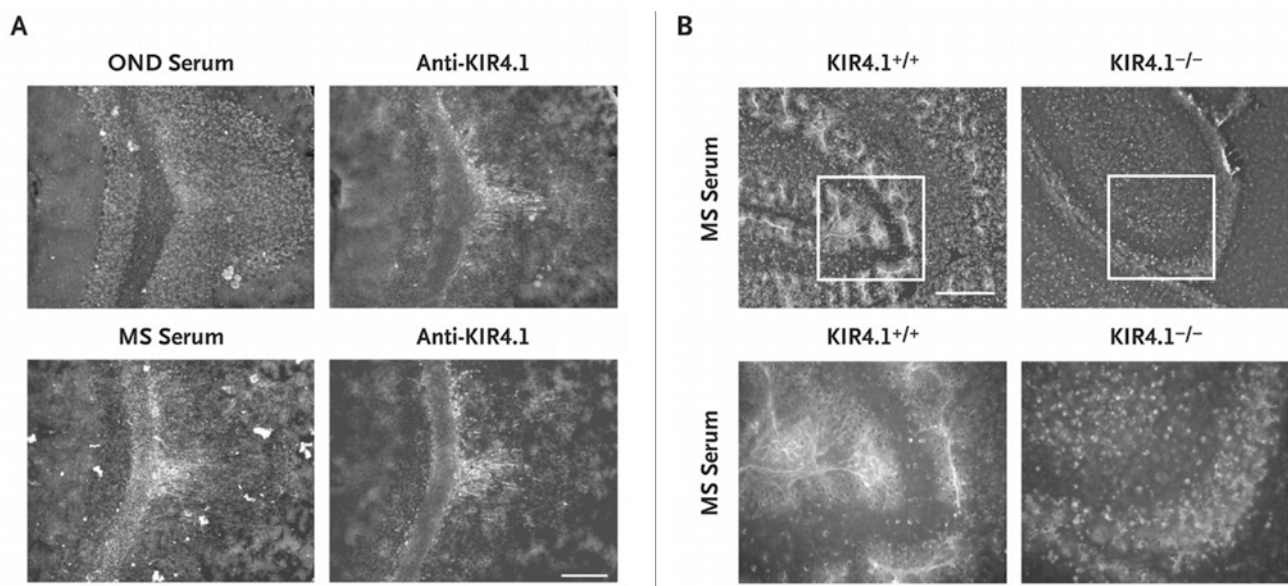
Figura 2. Potencial de acción y despolarización (28)

El uso del canal KIR4.1 en esclerosis múltiple

En el estudio publicado en New England Journal of Medicine de julio de 2012, referenciado por Rajneesh Srivastava, MSc., “Potassium Channel KIR4.1 as an Immune Target in Multiple Sclerosis”, realizado teniendo en cuenta la unión de antígenos de membrana del sistema nervioso central por inmunoglobulina G (IgG) en pacientes con esclerosis múltiple en un análisis inmunohistoquímico purificando los anticuerpos IgG a partir de muestras de suero se observó que el 58% mostraba inmunoreactividad específica de neuroglia cuando eran probados en secciones cerebrales (1, 11, 29).

KIR4.1: a lo largo de la última década, en los tres últimos estudios publicados por New England Journal of Medicine, se ha podido determinar la presencia de esta proteína en estudios de ratones versus pacientes con EM (1), lo cual evidencia que las proteínas recuperadas de los otros puntos y la IgG se unen específicamente a las personas con esta patología, como puede observarse en la Figura 3 (1)

En estos estudios se halló la reacción a lo largo de la unión de KIR4.1 en las células gliales de IgG en suero de las personas con esclerosis múltiple como distintivo en el uso de cerebro de ratón donde se realizó inmunofluorescencia doble etiquetado con un anti-KIR4.1 anticuerpo monoclonal y anticuerpos IgG purificada a partir de las muestras de suero de las personas con esclerosis múltiple. Se presentó una localización de la señal de inmunofluorescencia cuando se utilizó el anticuerpo



El panel A muestra el doble etiquetado de inmunofluorescencia que revela la localización de anticuerpo monoclonal anti-Kir4.1 con IgG en suero de un paciente con EM en las secciones del cerebelo. La tinción con suero de un paciente con otras enfermedades neurológicas (OND) se muestra como control (barra de escala, 200m para todas las partes del panel A). El panel B muestra etiquetado de inmunofluorescencia de secciones del cerebelo (izquierda) y Kir4.1-/- ratones (a la derecha) con IgG purificada de suero de un paciente con EM (barra de escala, 100 m para los paneles superiores y 50 micras para los paneles inferiores). Las muestras de suero Kir4.1-anticuerpo-negativos no se tiñeron en el sistema nervioso central (SNC) de tejido de ratones Kir4.1-/-ratones (datos no presentados) (1, 30-35).

Figura 3. Tinción en suero de canal de potasio Kir4.1 en paciente con EM (1)

monoclonal anti-KIR4.1 y anticuerpos IgG purificada a partir de las muestras de suero de las personas con esclerosis múltiple y no se observó localización de la señal cuando se utilizó IgG purificada de las muestras de suero de personas con otras enfermedades neurológicas, lo cual demostró en los últimos estudios que las personas con esta patología tiñeron las membranas de las células gliales, como se detecta por citometría de flujo y de inmunofluorescencia y anti-KIR4.1, que son anticuerpos purificados aislados de anticuerpos IgG. Véase el ejemplo en la Figura 4 (1).

Interiormente los rectificadores de K⁺ (Kir) permiten que el potasio se movilice más fácilmente. Tienen diversas tareas fisiológicas en función del tipo y ubicación. Se encuentran siete subfamilias de canal de K que se pueden clasificar en cuatro grupos funcionales: canales clásicos KIR (Kir2.x) constitutivamente activos; proteína G de gate; canales KIR (Kir3.x) que están regulados por acoplados a proteína G; y receptores sensibles al ATP con canales de K⁺ (Kir6.x) que están estrechamente

vinculados con el metabolismo celular y transporte de K⁺ (Kir1.x, Kir4.x, Kir5.x y Kir7.x) (1, 12, 36-39). La actividad del canal Kir puede ser modulada por iones, fosfolípidos y proteínas de unión. El bloque de construcción básico de un canal Kir se compone de dos hélices transmembrana con NH₂ citoplasmático, los extremos COOH y un bucle extracelular que se dobla hacia atrás para formar el filtro de

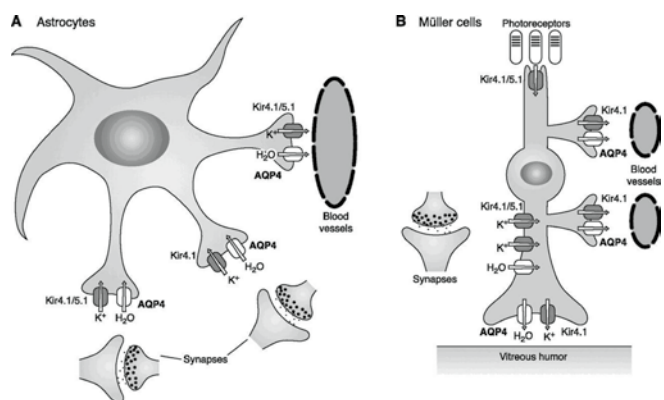


Figura 4. Canal de potasio KIR 4.1 (1)

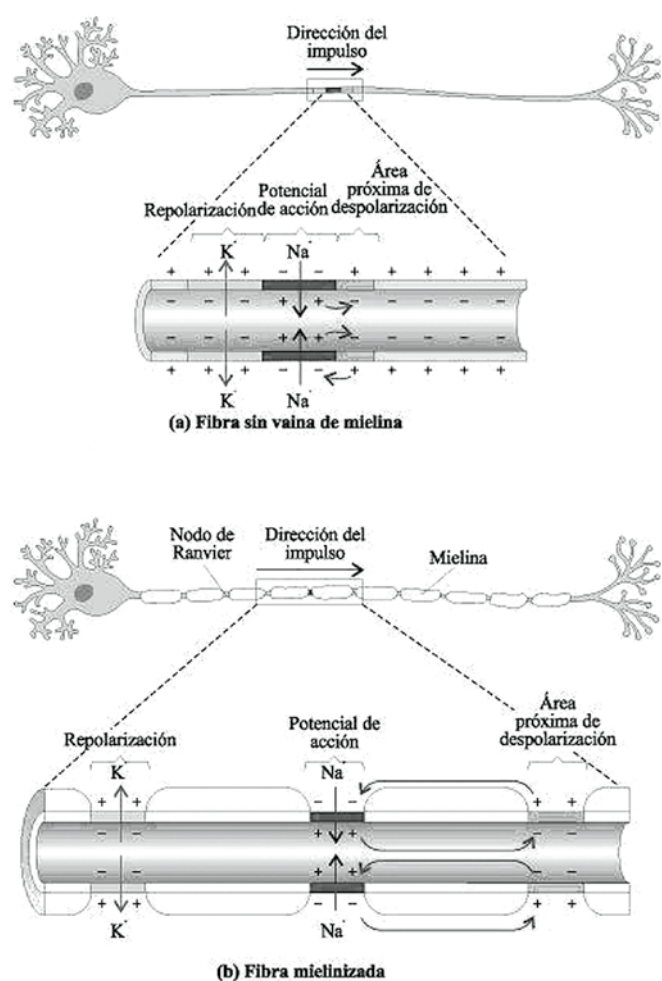
iones de poros de revestimiento con selectividad. In vivo, los canales funcionales Kir se componen de cuatro subunidades tales que son homo o heterotetrámeros. La orientación y el análisis genético han relacionado la disfunción de canal Kir con diversas patologías. La estructura cristalina de los diferentes canales Kir se está abriendo el camino a la comprensión de las relaciones estructura-función de esta familia de canales iónico, que es sencilla pero diversa (1, 40-43).

Se puede concluir en primera medida que KIR4.1 es un objetivo de la respuesta de autoanticuerpos en un subgrupo de las personas con esclerosis múltiple y KIR4.1-MS es determinado específico IgG en suero en pacientes con SM. De igual forma, al verse afectado los canales de K en la lesión a nivel neuronal, los bloqueadores de estos canales son agentes que intervienen en la mayoría de los casos, lo cual mejora la conducción neuronal, siendo clínicamente representable en la mejoría de la velocidad de la marcha en los pacientes con esclerosis múltiple (1, 25-27).

TRATAMIENTO DE SÍNTOMAS DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE (CANALES DE POTASIO)

Los fármacos de clase III bloquean los canales de potasio, lo que prolonga la repolarización. En particular afectan el KIR. Dado que estos agentes no afectan el canal de sodio, la velocidad de conducción no disminuye. La prolongación del potencial de acción y el periodo refractario, combinado con el mantenimiento de la velocidad de conducción normal, previenen efectos secundarios no deseables como arritmias (44-46).

En la esclerosis múltiple, la mielina afectada expone canales en la membrana de axones que permite la pérdida de iones de potasio, lo que debilita la corriente eléctrica enviada a través de los nervios, basado en la fisiología de la neurona y la acción del potencial de acción en fibras mielinizadas y no mielinizadas, como se muestra en la Figura 5. Varios estudios han demostrado que la fampiridina puede mejorar la conducción a lo largo de los nervios dañados y que puede resultar en una mejora de la capacidad para caminar (1, 2, 47).



- En una fibra sin vaina de mielina, toda la membrana del axón está en contacto con el líquido intersticial. Todas las partes de la membrana contienen canales y bombas de sodio-potasio.
- En una fibra mielinizada, en cambio, solo están en contacto con el líquido intersticial las zonas de la membrana axónica correspondientes a los nodos de Ranvier (48, 49). Prácticamente todos los canales iónicos y bombas de sodio-potasio se concentran en estas zonas. Así, los potenciales de acción se pueden generar solo en los nodos y el impulso nervioso salta de nodo en nodo, acelerándose la conducción.

Por tal razón, al realizar una reacción inflamatoria desmielinizante se afecta la fisiología del potencial de acción, donde el K desempeña un papel muy importante ya que al realizar un estímulo en la vaina de mielina afectada no permite la libre despolarización por pérdida de iones de potasio. Esto debilita la corriente eléctrica enviada a través de los nervios; es allí donde se debe bloquear el canal de K para permitir un mejor estímulo nervioso que acelere la conducción y disminuya la dificultad de la marcha en los pacientes con esclerosis múltiple (1, 49-53).

Figura 5. Fisiología del potencial de acción en fibra nerviosa mielinizada y no mielinizada

Nueva terapia aprobada en el tratamiento de síntomas de esclerosis múltiple (Ampyra)

El fampridine ha sido desarrollado para mejorar la marcha en las personas con esclerosis múltiple (EM). A raíz de una recomendación positiva del Comité de Medicamentos de Uso Productos (CHMP) en mayo de 2011, la Comisión Europea dio la autorización condicional de su comercialización para mejorar la marcha en adultos con EM con incapacidad para caminar (que se define como la calificación de 4-7 en la Escala Expandida del Estado de Discapacidad) (1, 36-38).

La autorización de comercialización condicional se otorga cuando se considera que un medicamento satisface una necesidad médica no satisfecha y debería estar disponible a pesar del hecho de que los datos necesarios son nuevos. En este caso, la comercialización se ha autorizado en Canadá, Estados Unidos y Reino Unido, y está en proceso de importación en nuestro país, Colombia. Investigaciones sobre los beneficios a largo plazo y la seguridad del fampridine, y en particular, el estudio de los últimos tres meses, proporcionan información sobre los beneficios más allá del efecto sobre la velocidad de la marcha con efectos secundarios prevenibles en su mayor parte (39-41).

La afección de la marcha es un síntoma frecuente de los pacientes con EM; normalmente la marcha se afecta de manera progresiva dependiendo el tipo de EM y puede llegar a presentar incapacidad con alguna forma de asistencia para la marcha (42-44). El fampridine es una formulación de liberación lenta de 4-aminopiridina, un bloqueador de los canales de potasio que permite una mejoría marcada en pacientes con discapacidad de leve a moderada.

Los problemas para caminar experimentados por las personas con EM pueden ser causadas por una variedad de factores. El fampridine puede ser eficaz para aquellos cuyo deterioro ha sido causado por la transmisión nerviosa reducida. Por esta razón, no todos los pacientes bajo la administración de fampridine verán mejoras en la marcha. En los ensayos clínicos, aproximadamente entre un tercio y la mitad de las personas que toman este medicamento han aumentado la velocidad

de desplazamiento bajo la posología por vía oral de comprimidos de liberación lenta de 10 mg dos veces al día (13, 45-47).

Tratamiento y supervisión

El tratamiento con fampridine debe ser iniciado y supervisado por un especialista médico experto en el tratamiento de la EM (1, 11). En la fase inicial normalmente se limitará a dos semanas, momento en el cual cualquier beneficio clínico puede ser identificado mediante una prueba de la marcha, por ejemplo, el tiempo para caminar 10 metros, o la percepción de cualquier mejora en la marcha. Si no se observa mejoría o si la persona que toma el medicamento no reporta ningún beneficio, este debe interrumpirse (48-50).

Efectos farmacodinámicos

Fampyra es un bloqueante de los canales de potasio. Al hacerlo, reduce la fuga de corriente iónica a través de estos canales y, por tanto, prolonga la repolarización e intensifica la formación del potencial de acción en los axones desmielinizados y en la función neurológica. Se presume que al intensificar la formación del potencial de acción, se podrán conducir más impulsos en el sistema nervioso central.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La fampridina administrada por vía oral se absorbe rápida y completamente en el tracto gastrointestinal. Tiene biodisponibilidad relativa (en comparación con una solución oral acuosa) del 95%. Los comprimidos de liberación prolongada de Fampyra tienen un retraso en la absorción de fampridina, manifestado por un aumento más lento a una concentración máxima más baja sin ningún efecto en el grado de absorción. Cuando los comprimidos Fampyra se toman con alimentos, la disminución en el área bajo la curva de concentración plasmática y tiempo ($AUC_{0-\infty}$) de la fampridina es aproximadamente del 2-7% (dosis de 10 mg). No se espera que esta pequeña reducción en el AUC produzca una disminución de la eficacia terapéutica. Sin embargo, la concentración máxima aumenta en entre 15 y 23%. Dado que existe una clara relación entre la

concentración máxima y las reacciones adversas relacionadas con la dosis, se recomienda tomar Famprya sin alimentos.

Distribución

La fampridina es un medicamento liposoluble que atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica. En gran medida no se une a las proteínas plasmáticas (la fracción de unión oscila entre el 3 y el 7% en el plasma humano). Tiene un volumen de distribución de aproximadamente 2,6 l/kg. No es un sustrato de la glicoproteína P.

Biotransformación

La fampridina se metaboliza en los seres humanos mediante la oxidación a 3-hidroxi-4-aminopiridina y se conjuga adicionalmente a sulfato 3-hidroxi-4-aminopiridina. No se encontró actividad farmacológica de los metabolitos de la fampridina frente a canales de potasio seleccionado in vitro. La 3-hidroxilación de fampridina a 3-hidroxi-4-aminopiridina por los microsomas hepáticos humanos pareció catalizarse por el citocromo P450 2E1 (CYP2E1). Hubo indicios de inhibición directa de CYP2E1 por fampridina a 30 μ M (aproximadamente una inhibición del 12%), lo que es aproximadamente 100 veces la concentración promedio de la fampridina plasmática determinada para el comprimido de 10 mg.

Eliminación

La vía principal de eliminación de la fampridina es la excreción renal, con cerca del 90% de la dosis recuperada en la orina como medicamento sin alterar en 24 horas. El aclaramiento renal (CLR 370 ml/min) es sustancialmente mayor que la filtración glomerular debido a la combinación de la filtración glomerular y la excreción activa por el transportador OCT2 renal. La excreción fecal representa menos del 1% de la dosis administrada.

Famprya se caracteriza por una farmacocinética lineal (proporcional a la dosis) con una semivida de eliminación terminal de aproximadamente 6 horas. La concentración plasmática máxima ($C_{m\acute{a}x}$) y, en menor medida, el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo (AUC) aumentan de

manera proporcional con la dosis. No hay indicios de acumulación clínicamente relevante de la fampridina administrada a la dosis recomendada en pacientes con la función renal normal. En pacientes con insuficiencia renal, la acumulación se produce con relación al grado de insuficiencia.

Los ensayos clínicos de fampridine

La evidencia de la eficacia de fampridine para mejorar la marcha ha sido elaborada a partir de dos estudios de fase III. 301 personas con cualquier tipo de EM fueron asignados a 14 semanas de tratamiento con fampridine (10 mg dos veces al día) o placebo. El principal indicador para evaluar la mejoría bajo posología fue el tiempo empleado para caminar 25 pies. La proporción de mejoría fue mayor en el grupo de fampridine (35%) que en el grupo placebo (8%). La mejoría de la velocidad de la marcha fue del 25% en el grupo fampridine y del 4,7% en el grupo placebo (23, 51-52).

Un ensayo adicional fue diseñado para confirmar los resultados de estudios previos y establecer la duración del efecto. Los participantes con cualquier tipo de EM recibieron tratamiento con comprimidos de fampridine dos veces al día (120 personas) o placebo dos veces al día (119 personas) durante nueve semanas. El tiempo empleado para caminar 25 pies se utilizó como medida primaria durante el curso del estudio. Más personas en el grupo fampridine mostraron una mejoría consistente en velocidad de marcha (42,9%) en comparación con placebo (9,3%). Para los que respondieron al medicamento, la velocidad de marcha aumentó en promedio un 24,7%. La media de la caminata de 8-12 horas después de la última dosis fue del 25,7%, lo que indica la eficacia del fármaco durante el periodo entre las dosis (51, 53).

En general, los resultados de estos dos estudios clave indican que en paciente con esclerosis múltiple con escala de discapacidad menor o igual a 7 se recomienda lo siguiente:

- › Entre un tercio y la mitad de las personas con dificultades para caminar verá una mejora en su velocidad al caminar después de tomar fampridine

- › Para los encargados de investigar la evolución en la marcha en los pacientes a los que les han suministrado fampridine, deben buscar en estudios de corte una mejora promedio alrededor del 25% en la velocidad de marcha, teniendo en cuenta los estadios más marcados de la EM como primaria y secundariamente progresiva. Por tanto, hasta ahora su administración debe ser documentada bajo costo-beneficio y recomendada en pacientes con escala de discapacidad menor o igual a 7.

Efectos secundarios y contraindicaciones

El fampridine fue generalmente bien tolerado en los estudios clínicos dentro de la dosis recomendada de 10 mg dos veces al día; la mayoría de los efectos secundarios fueron leves y resueltos en cuestión de horas o de unos pocos días. Los efectos secundarios experimentados incluyen vértigo, náuseas, cierta agitación o insomnio, dolor de espalda y trastornos del equilibrio. En dosis más altas, por ejemplo 20 o 30 mg dos veces al día, el riesgo de efectos secundarios graves incluyó el aumento del riesgo de convulsiones. Por esta razón, es importante no exceder la dosis diaria recomendada (1, 23, 36).

CONCLUSIONES

KIR4.1 es un objetivo de la respuesta de autoanticuerpos en pacientes con esclerosis múltiple y es un marcador típico de esta patología que puede ser de gran utilidad en el presente y futuro cercano. A nivel clínico se puede concluir que los bloqueadores de los canales del potasio son agentes específicos que interfieren con la conducción a través los canales de potasio. Cuando la EM causa daño a la mielina, la transmisión de los mensajes electroquímicos a lo largo de las células nerviosas se reduce (51). El fampridine funciona al interactuar con el proceso electroquímico para permitir que las señales eléctricas continúen viajando a lo largo de los nervios dañados para estimular los músculos. Se recomienda el uso de fampridine como un tratamiento que puede ser eficaz para aquellos pacientes con escala de discapacidad menor a 7 cuyo deterioro ha sido causado por la transmisión nerviosa reducida (pacientes con EM) (1, 53).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Srivastava R, Aslam M, Kalluri SR, et ál. Potassium channel KIR4.1 as an immune target in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 367: 115-123.
2. Kalsi AS, Greenwood K, Wilkin G, Butt AM. Kir4.1 expression by astrocytes and oligodendrocytes in CNS white matter: a developmental study in the rat optic nerve. *J Anat* 2004; 204: 475-485.
3. Bay V, Butt AM. Relationship between glial potassium regulation and axon excitability: a role for glial Kir4.1 channels. *Glia* 2012; 60: 651-660.
4. Neusch C, Rozengurt N, Jacobs RE, Lester HA, Kofuji P. Kir4.1 potassium channel subunit is crucial for oligodendrocyte development and in vivo myelination. *J Neurosci* 2001; 21: 5429-5438.
5. Hauser SL, Waubant E, Arnold DL et ál. B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2008; 358: 676-688.
6. Piccio L, Naismith RT, Trinkaus K, et ál. Changes in B- and T-lymphocyte and chemokine levels with rituximab treatment in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2010; 67: 707-714.
7. Berger T, Rubner P, Schautzer F, et ál. Antimyelin antibodies as a predictor of clinically definite multiple sclerosis after a first demyelinating event. *N Engl J Med* 2003; 349: 139-145.
8. O'Connor KC, McLaughlin KA, De Jager PL et ál. Self-antigen tetramers discriminate between myelin autoantibodies to native or denatured protein. *Nat Med* 2007; 13: 211-217.
9. Lucchinetti C, Bruck W, Parisi J, Scheithauer B, Rodriguez M, Lassmann H. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol* 2000; 47: 707-717.
10. Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ, Verkman AS, Hinson SR. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med* 2005; 202: 473-477.
11. Kleopa KA. Autoimmune channelopathies of the nervous system. *Curr Neuroparmacol* 2011; 9: 458-467.
12. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, Weinshenker BG. Multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 938-952.
13. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2008; 372: 1502-1517.
14. Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I: the role of infection. *Ann Neurol* 2007; 61: 288-299.

15. The International Multiple Sclerosis Genetics Consortium. Risk alleles for multiple sclerosis identified by a genomewide study. *N Engl J Med* 2007; 357: 851-862.
16. McFarland HF, Martin R. Multiple sclerosis: a complicated picture of autoimmunity. *Nat Immunol* 2007; 8: 913-919.
17. Storch MK, Piddlesden S, Haltia M, Iivanainen M, Morgan P, Lassmann H. Multiple sclerosis: in situ evidence for antibody- and complement-mediated demyelination. *Ann Neurol* 1998; 43: 465-471.
18. Breij EC, Brink BP, Veerhuis R et ál. Homogeneity of active demyelinating lesions in established multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2008; 63: 16-25.
19. Fisiología del potencial de acción. Where is in the neuron? [consultado el 20 de marzo de 2013]. Disponible en <<http://www.anselm.edu/homepage/jpitocch/genbio/nervousnot.html>>.
20. Uccelli A, Aloisi F, Pistoia V. Unveiling the enigma of the CNS as a B-cell fostering environment. *Trends Immunol* 2005; 26: 254-259.
21. Meinl E, Krumbholz M, Hohlfeld R. B lineage cells in the inflammatory central nervous system environment: migration, maintenance, local antibody production, and therapeutic modulation. *Ann Neurol* 2006; 59: 880-892.
22. Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ et ál. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 2004; 364: 2106-2112.
23. Bennett JL, Lam C, Kalluri SR et ál. Intrathecal pathogenic anti-aquaporin-4 antibodies in early neuromyelitis optica. *Ann Neurol* 2009; 66: 617-629.
24. Bradl M, Misu T, Takahashi T et ál. Neuromyelitis optica: pathogenicity of patient immunoglobulin in vivo. *Ann Neurol* 2009; 66: 630-643.
25. Saadoun S, Waters P, Bell BA, Vincent A, Verkman AS, Papadopoulos MC. Intra-cerebral injection of neuromyelitis optica immunoglobulin G and human complement produces neuromyelitis optica lesions in mice. *Brain* 2010; 133: 349-361.
26. Roemer SF, Parisi JE, Lennon VA et ál. Pattern-specific loss of aquaporin-4 immunoreactivity distinguishes neuromyelitis optica from multiple sclerosis. *Brain* 2007; 130: 1194-1205.
27. Berglund L, Bjorling E, Oksvold P et ál. A gene-centric Human Protein Atlas for expression profiles based on antibodies. *Mol Cell Proteomics* 2008; 7: 2019-2027.
28. http://www.msdeasantina.com/Files%20AP/Ch%2048%20Neurons%2006_files/slide0078_image046.gif
29. Seifert G, Huttman K, Binder DK et ál. Analysis of astroglial K⁺ channel expression in the developing hippocampus reveals a predominant role of the Kir4.1 subunit. *J Neurosci* 2009; 29: 7474-7488.
30. Quintana FJ, Farez MF, Viglietta V et ál. Antigen microarrays identify unique serum autoantibody signatures in clinical and pathologic subtypes of multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2008; 105: 18889-18894.
31. Cortese I, Tafi R, Grimaldi LM, Martino G, Nicosia A, Cortese R. Identification of peptides specific for cerebrospinal fluid antibodies in multiple sclerosis by using phage libraries. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 11063-11067.
32. Archelos JJ, Trotter J, Previtali S, Weissbrich B, Toyka KV, Hartung HP. Isolation and characterization of an oligodendrocyte precursor-derived B-cell epitope in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1998; 43: 15-24.
33. Cepok S, Zhou D, Srivastava R et ál. Identification of Epstein-Barr virus proteins as putative targets of the immune response in multiple sclerosis. *J Clin Invest* 2005; 115: 1352-1360.
34. Somers V, Govarts C, Somers K, Hupperts R, Medaer R, Stinissen P. Autoantibody profiling in multiple sclerosis reveals novel antigenic candidates. *J Immunol* 2008; 180: 3957-3963.
35. Berger T, Reindl M. Multiple sclerosis: disease biomarkers as indicated by pathophysiology. *J Neurol Sci* 2007; 259: 21-26.
36. Derfuss T, Linington C, Hohlfeld R, Meinl E. Axo-glial antigens as targets in multiple sclerosis: implications for axonal and grey matter injury. *J Mol Med* 2010; 88: 753-761.
37. Poopalasundaram S, Knott C, Shamotienko OG et ál. Glial heterogeneity in expression of the inwardly rectifying K(+) channel, Kir4.1, in adult rat CNS. *Glia* 2000; 30: 362-372.
38. Tang X, Taniguchi K, Kofuji P. Heterogeneity of Kir4.1 channel expression in glia revealed by mouse transgenesis. *Glia* 2009; 57: 1706-1715.
39. Higashi K, Fujita A, Inanobe A et ál. An inwardly rectifying K(+) channel, Kir4.1, expressed in astrocytes surrounds synapses and blood vessels in brain. *Am J Physiol Cell Physiol* 2001; 281: C922-C931.
40. Kucheryavykh YV, Kucheryavykh LY, Nichols CG et ál. Downregulation of Kir4.1 inward rectifying potassium

- channel subunits by RNAi impairs potassium transfer and glutamate uptake by cultured cortical astrocytes. *Glia* 2007; 55: 274-281.
41. Nagelhus EA, Horio Y, Inanobe A et ál. Immunogold evidence suggests that coupling of K⁺ siphoning and water transport in rat retinal Müller cells is mediated by a coenrichment of Kir4.1 and AQP4 in specific membrane domains. *Glia* 1999; 26: 47-54.
 42. Amiry-Moghaddam M, Williamson A, Palomba M et ál. Delayed K⁺ clearance associated with aquaporin-4 mislocalization: phenotypic defects in brains of alpha-syntrophin-null mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 13615-13620.
 43. Neusch C, Rozengurt N, Jacobs RE, and Lester HA, Kofuji P. Kir4.1 potassium channel subunit is crucial for oligodendrocyte development and in vivo myelination. *J Neurosci* 2001; 21: 5429-5438.
 44. Bockenbauer D, Feather S, Stanescu HC et ál. Epilepsy, ataxia, sensorineural deafness, tubulopathy, and KCNJ10 mutations. *N Engl J Med* 2009; 360: 1960-1970.
 45. Scholl UI, Choi M, Liu T et ál. Seizures, sensorineural deafness, ataxia, mental retardation, and electrolyte imbalance (SeSAME syndrome) caused by mutations in KCNJ10. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106: 5842-5847.
 46. Tang X, Hang D, Sand A, Kofuji P. Variable loss of Kir4.1 channel function in SeSAME syndrome mutations. *Biochem Biophys Res Commun* 2010; 399: 537-541.
 47. Sala-Rabanal M, Kucheryavykh LY, Skatchkov SN, Eaton MJ, Nichols CG. Molecular mechanisms of EAST/SeSAME syndrome mutations in Kir4.1 (KCNJ10). *J Biol Chem* 2010; 285: 36040-36048.
 48. Sharma R, Fischer MT, Bauer J et ál. Inflammation induced by innate immunity in the central nervous system leads to primary astrocyte dysfunction followed by demyelination. *Acta Neuropathol (Berl)* 2010; 120: 223-236.
 49. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Opinión positiva sobre la autorización de comercialización de Fampyra (fampridina) [consultado el 22 de julio de 2011]. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/Initial_authorisation/human/002097/WC500106531.pdf>.
 50. Myhr KM, Riise T, Vedeler C et ál. Discapacidad y pronóstico en la esclerosis múltiple: variables demográficas y clínicas importantes para la capacidad de caminar y la adjudicación de pensión de invalidez. *Esclerosis Múltiple* 2001; 7: 59-65.
 51. Maldonado J, Álvarez Pinzón AM, Rodríguez Martínez M. Efectividad y efectos secundarios del tratamiento con cannabinoides en dolor neuropático de tipo central en pacientes con esclerosis múltiple. *Rev Fac Med* 2010; 18(1): 77-83.
 52. Goodman AD, Brown TR, Krupp LB et ál. De liberación prolongada fampridina oral en múltiples esclerosis: un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado. *Lancet* 2009; 373: 732-8.
 53. Goodman AD, Brown TR, Edwards KR et ál. Un ensayo de fase 3 de oral de liberación prolongada dalfampiridina en la esclerosis múltiple. *Annals of Neurology* 2010; 68: 494-502.