
Fármacos que actúan sobre la conducción de las fibras desmielinizadas

J. Matías-Guiu

División de Neurología. Hospital Virgen de Los Lirios. Alcoi. Departamento de Medicina. Universidad de Alicante.

Introducción

La esclerosis múltiple (EM) se caracteriza esencialmente por su gran variabilidad de presentación clínica. Las placas de desmielinización pueden aparecer en cualquier territorio del sistema nervioso central (SNC) y consecuentemente el cuadro clínico que aparece en cada enfermo puede diferir enormemente. Desde el punto de vista neurofisiológico puede considerarse que en la EM aparecen tres formas distintas de alteraciones clínicas: a) los déficit propios de la desmielinización, y que en la mayoría de los pacientes configuran el brote de la enfermedad; b) los trastornos transitorios de la conducción, y c) la sintomatología irritativa.

Los trastornos transitorios en la conducción del estímulo en la fibra desmielinizada son el origen del clásico test del baño caliente (*hot bath test*) donde los déficit neurológicos que presentaban los pacientes empeoran cuando aumenta la temperatura corporal¹. Este hecho se traduce también en la clínica en forma de empeoramientos transitorios durante los episodios febriles, que incluso pueden tener variaciones diurnas, cuando la fiebre oscila durante el día². Asimismo pueden objetivarse en algunos enfermos al levantarse por la mañana por el calor producido por el abrigo nocturno. Estos trastornos de conducción también explican el fenómeno de Uthoff, donde la agudeza visual disminuye con el aumento de la actividad física. La presencia de déficit neurológicos transitorios han sido descritos con el trabajo del parto. Igualmente se han determinado cambios neurológicos transitorios asociados a hiperventilación o a la administración de bicarbonato intravenoso³. Los síntomas irritativos, como la neuralgia del trigémino, espasmos tónicos de flexión, signo de Lhermitte, fosfifenos al movimiento mioquimia facial, etc., aparecen como secuela de la desmielinización.

En consecuencia, distintas situaciones externas como el calor o el ejercicio pueden modifi-

car la conducción en las fibras desmielinizadas y consecuentemente precipitar la presencia de síntomas. En ese sentido, podría plantearse que la modificación de la conducción mediante actuaciones externas que aumentaran su velocidad podrían mejorar la sintomatología que presentan estos pacientes. La discusión de esta posibilidad constituye el motivo de este trabajo.

Características fisiológicas de las fibras mielínicas

Es bien conocido cómo la vaina de mielina tiene una función de aislante eléctrico, basada en sus propiedades de resistencia eléctrica aumentada y de capacitancia disminuida, y que conducen de forma saltatoria, es decir que la actividad eléctrica va de nodo de Ranvier a nodo de Ranvier, al estar aislado el axón excitable del nodo del resto del axón cubierto por la vaina de mielina, concepto descrito por Lillie en 1925. Asimismo, debe recordarse, cómo existe una relación directa entre el diámetro del axón y la longitud del internodo, que es un dato relativamente constante del axón, y como existe una relación constante entre el diámetro del axón y el diámetro total de la fibra. Así, la velocidad de conducción viene determinada por dos factores: la longitud del internodo, de manera que al aumentar éste, aumenta la velocidad, ya que el impulso realiza un menor número de saltos en su recorrido, y el grosor de la vaina de mielina, puesto que representa una mayor eficacia en el aislamiento del impulso. Como consecuencia de ello, las fibras más largas tendrán una conducción mucho más rápida, al tener una longitud de internodos mucho mayor y asimismo un mayor grosor de la vaina de mielina.

Por otra parte, existen diferencias estructurales entre la membrana del nodo y la membrana del internodo. Se ha descrito un aumento de

la densidad de canales de sodio a nivel nodal y se ha visto un aumento de la densidad de partículas intramembranas en el lado externo de dicha membrana, que podrían estar relacionadas con dichos canales. La densidad de éstos se ha sugerido en $10.000 \mu\text{m}^2$, mientras que en la membrana del internodo se hallarían menos de 25 canales/ μm^2 . Ello se relacionaría con la incapacidad de la membrana del internodo de soportar la conducción del impulso. Los canales de sodio actuarían en la fase de despolarización del potencial de acción, mientras que los canales de potasio lo harían en la fase de repolarización. Sin embargo, en las fibras mielínicas, los canales de potasio se hallarían concentrados en la membrana axonal internodal debajo de la mielina y la repolarización se realizaría por otros mecanismos como la rápida inactivación de sodio, la pérdida de una corriente excesivamente amplia o como compensación a una salida excesiva de sodio. Estudios realizados en animales en desarrollo parecen confirmar cómo en los estadios previos a la mielinización, el potencial de acción se produciría por cambios de los niveles de sodio y potasio, mientras que tras la mielinización, la participación de los canales de potasio se atenuaría, al estar cubiertos por la vaina de mielina⁴⁷. De forma menos conocida, los canales de calcio han sido asimismo implicados en la transmisión del impulso nervioso en las fibras mielínicas⁸.

Consecuencias neurofisiológicas de la desmielinización

La zona desmielinizada sigue presentando una membrana axonal de características internodales, por lo tanto no puede conducir el impulso y consecuentemente no se comporta fisiológicamente como una fibra no mielinizada. Al quedar el axón desnudo de mielina, los canales de potasio quedan en la superficie y actúan previniendo la conducción. Por otra parte, en el área desmielinizada se produce una disminución relativa de la densidad de los canales de sodio, al haber más zona no cubierta por la mielina. Al aparecer esta disminución de los canales de sodio existe asimismo una mayor dificultad en la conducción del estímulo. De esta forma la zona desmielinizada presenta unas características opuestas a las propias de la mielina, es decir tiene una resistencia disminuida y una capacitancia aumentada. La presencia de esta zona con estas características físicas produce una acción opuesta a la pretendida por

la mielina de concentrar la corriente y aparece una disminución de la densidad de corriente al ampliar su zona de acción y una mayor dispersión de la misma. Esta falta de concentración de la corriente se traduce forzosamente en una mayor dificultad en conseguir el valor umbral, que según la severidad de la desmielinización puede provocar una incapacidad de llegar a él estableciéndose un bloqueo de la conducción o si es en menor grado un retraso en conseguir el valor umbral que se traduce en una disminución de la velocidad de conducción del impulso.

Aunque ha sido descrita, la remielinización en el SNC siempre es incompleta. De producirse, se establecería una vaina de mielina de grosor muy inferior al fisiológico, apareciendo segmentos de mielina intercalados entre los internodos, que llevarían consigo una disminución del grosor de la fibra y de la longitud del internodo y, en consecuencia, una disminución de la velocidad de conducción.

De una forma u otra, como consecuencia de la desmielinización se produce un bloqueo de la conducción o un retraso de la misma. En este último caso este retraso puede no correlacionarse con un déficit clínico, y solamente aparecer en las situaciones referidas previamente. Las detecciones de estas alteraciones subclínicas de la conducción pueden ser puestas de manifiesto y ser útiles para el diagnóstico de la enfermedad mediante el estudio de los potenciales evocados visuales, tronculares o somestésicos. Asimismo estas alteraciones subclínicas explican la presencia de múltiples placas de desmielinización en las necropsias o mediante resonancia nuclear magnética y que nunca han tenido traducción clínica.

Actuaciones terapéuticas sobre la conducción

En un axón desmielinizado, la conducción del impulso puede convertirse en un delicado equilibrio entre acciones bloqueantes y acciones desbloqueantes o facilitadoras de la conducción. Así, por ejemplo, la temperatura tendería a disminuir la conducción, probablemente disminuyendo la duración del potencial de acción⁹. Por contra, la disminución de la temperatura aumentaría la duración del potencial de acción y mejoraría la conducción.

Se ha sugerido que sustancias que imitaran a la temperatura, disminuyendo la inhibición de sodio o inhibiendo la activación de potasio, podrían mejorar la conducción y consecuentemen-

te representar un tratamiento sintomático para el enfermo con EM. Estas situaciones podrían hallarse disminuyendo las concentraciones de calcio o aumentando el pH. Así, se han descrito mejorías en pacientes con EM tras la administración de bicarbonato sódico o EDTA³ o también después de grandes dosis de fosfatos orales¹⁰. Asimismo se han descrito efectos beneficiosos de la hipocalcemia en los pacientes con EM.

Desde el punto de vista experimental, sustancias provenientes de venenos de serpientes como *Leirus quinquestratus*¹¹ o agentes que reducen la permeabilidad del potasio, como la 4-aminopiridina^{12,13} o la trietodida de galamina¹⁴ han demostrado una mejoría de la conducción.

Efectos de la administración de proteína mielínica básica

La proteína mielínica básica constituye el 30 % de la vaina de la mielina y se ha considerado el antígeno de la reacción inmune que aparece en la EM, siendo asimismo el antígeno del modelo experimental de la enfermedad, denominado la encefalomielitis alérgica experimental. Ello ha hecho que se haya planteado la posibilidad de utilizar dicha substancia en el tratamiento de la EM, especialmente como desensibilizante. Se han utilizado derivados porcinos a distintas dosis, generalmente de forma intramuscular o subcutánea sin demostrarse efectos beneficiosos¹⁵⁻¹⁸. Tampoco parece que la administración de dicha substancia pueda influir en la remielinización y contribuir a la mejoría de la conducción del impulso¹⁹.

Conclusiones

La terapéutica sintomática de la EM se ha basado fundamentalmente en el control de la espasticidad. Fármacos como el baclofén, dantroleno o diazepam contribuyen a mejorar al paciente con EM, aunque los ensayos clínicos no han demostrado efectos claros²⁰. Recientemente, la administración de baclofén intrarraquídeo ha abierto una nueva vía terapéutica²¹. Sin embargo, se ha prestado poca atención a la mejoría de la conducción, hecho que es objetivo en el comportamiento clínico de la enfermedad mediante cambios frente al esfuerzo o las variaciones de la temperatura. La descripción de substancias que modifiquen la velocidad de conducción puede contribuir al tratamiento sintomático de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rasminsky M. The effects of the temperature on conduction in demyelinated single nerve fibers. *Arch Neurol* 1973; 28: 287-292.
2. Namerow NS. Circadian temperature rhythm and vision in multiple sclerosis. *Neurology* 1968; 18: 417-422.
3. Davis FA, Becker FO, Michael JA, Sorensen E. Effect of intravenous sodium bicarbonate, disodium EDTA and hyperventilation on visual and oculomotor signs in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg and Psychiatr* 1970; 33: 723-732.
4. Ritchie JM, Chiu SY. Distribution of sodium and potassium channels in mammalian myelinated nerve. En: Waxman SG, Ritchie JN, eds. *Demyelinating diseases: basic and clinical electrophysiology*. Raven Press, 1981; 329-342.
5. Sears TA, Bostock H. Conduction failure in demyelination: is it inevitable? En: Waxman SG, Ritchie JN, eds. *Demyelinating diseases: Basic and clinical electrophysiology*. Nueva York, Raven Press, 1981; 357-376.
6. Sears TA, Bostock H, Sherat M. The pathophysiology of demyelination and its implications for the symptomatic treatment of multiple sclerosis. *Neurology* 1978; 28: 21-26.
7. Eisen A. Neurophysiology of multiple sclerosis. *Neurol Clin* 1983; 1: 615-630.
8. Crill WE. Soma-dendritic conductance channels. En: Rosemberg R, ed. *The Clinical Neurosciences*, Nueva York, Churchill Livingstone, 1983; 93-120.
9. Schauff CL, Smith KJ. Impulse conduction in multiple sclerosis: A theoretical basis for modification by temperature and pharmacological agents. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1974; 37: 152-161.
10. Becker FO, Michael JA, Davis FA. Acute effects of oral phosphate on visual function in multiple sclerosis. *Neurology* 1973; 23: 431-433.
11. Bostock H, Sherratt RM, Sears TA. Overcoming conduction failure in demyelinating nerve by prolonging action nerve potentials. *Nature* 1978; 274: 385-387.
12. Pencek TL, Schauff CL, Low PA et al. Disruption of the perineurium in amphibian peripheral nerve: morphology and Physiology. *Neurology* 1980; 30: 593-599.
13. Sherratt RM, Bostock H, Sears TA. Effect of 4-aminopyridine on normal and demyelinated mammalian nerve fibers. *Nature* 1980; 283: 570-571.
14. Davis FA, Schauff CL. Approaches to the development of pharmacological interventions in multiple sclerosis. En: Waxman SG, Ritchie JM, eds. *Demyelinating diseases: basic and clinical electrophysiology*. Nueva York, Raven Press, 1981; 505-510.
15. Salk J, Westall FC, Romine JS, Wiederholt. Studies on myelin basic protein administration in multiple sclerosis patients. En: Bauer HJ, Poser S, Ritter G., eds. *Progress in Multiple Sclerosis Research*. Berlin, Springer Verlag, 1980; 419-427.
16. Romine JS, Salk J, Wiederholt WC et al. Studies

- on myelin basic protein administration in multiple sclerosis patients. En: Bauer HJ, Poser S, Ritter G, eds. *Progress in Multiple Sclerosis Research*. Springer Verlag, 1980; 428-435.
17. Campbell B, Vogel PJ, Fisher E, Loretz R. Myelin basic protein administration in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1973; 29: 10-15.
 18. Gonsette RE, Delmotte P, Demonty L. Failure of basic protein therapy for multiple sclerosis. *J Neurol* 1977; 216: 27-31.
 19. Romine JS, Salk J. A study of myelin basic protein as a therapeutic probe in patients with multiple sclerosis. En: Halpike JF, Adams CWM, Tourtellotte WW, eds. *Multiple Sclerosis, pathology, diagnosis and management*. Londres, Chapman and Hall, 1983; 621-630.
 20. Matthews WB. Clinical Aspects: Treatment. En: *Mc Alpine Multiple Sclerosis*. Matthews WB, Acheson ED, Bachelor JR, Weller RO. Edinburgo, Churchill Livingstone, 1985; 233-280.
 21. Penn RD, Kroin JS. Long term intrathecal baclofen infusion for treatment of spasticity. *J Neurosurg* 1987; 66: 181-185.

DISCUSIÓN

- F. MOYA: En algunos modelos de desmielinización experimental se ha comprobado que después de la desmielinización se produce una redistribución de los canales de sodio desde el nódulo a las zonas internodales, aunque es dudoso hasta qué punto esto puede significar una restauración de una conducción normal, ya que en cualquier caso habría un segmento del axón no mielinizado donde la velocidad de conducción posiblemente no sería igual a la del resto del axón y ello seguramente se traduciría en alteraciones clínicas, aunque podría ser que no. Me pregunto si alguien se ha planteado esta cuestión en la esclerosis múltiple, ya sea para explicar la presencia de placas no sintomáticas, o como posibilidad terapéutica en el caso de que fuera factible estimular la redistribución de canales a un nivel similar al que existe, no en la zona internodal, sino en la fibra no mielinica, es decir, alrededor de 120 canales/ μm^2 , lo cual representa unas cuatro o cinco veces la densidad a alcanzar en comparación con la densidad internodal. ¿Tiene alguien información sobre este posible abordaje terapéutico?
- J. MATÍAS-GUIU: De hecho, las distintas opciones terapéuticas en la esclerosis múltiple no tienen en cuenta esta destrucción de canales del sodio. Quizás el Dr. Navarro disponga de más información.
- X. NAVARRO: Efectivamente, hay alguna publicación al respecto de la esclerosis múltiple e incluso existen modelos computadorizados que simulan lo que ocurre en la desmielinización. Una fibra previamente mielinizada y que se ha desmielinizado recobra lentamente las características de una fibra no mielinica, es decir, se produce una redistribución de los canales iónicos y, así como en la fibra mielinica los canales de sodio están concentrados en los nodos, en una fibra desmielinizada se distribuyen a lo largo de toda la vaina denodada y, aunque se puede recobrar la transmisión, ésta será lógicamente mucho más lenta. Algunos autores han investigado la posibilidad de recobrar o estimular la conducción a lo largo de estos territorios desmielinizados, utilizando, por ejemplo 4-aminopiridina, un compuesto que logra estimular la conducción en áreas desmielinizadas, pero cuya toxicidad hace impracticable su utilización en humanos. Pienso, por tanto, que esta es una línea de investigación muy interesante pero que, por el momento, no es aplicable en la práctica clínica.
- G. IZQUIERDO: A este respecto, también deseaba recordar que hay estudios donde se demuestra que pequeñas mejorías en la conducción pueden suponer grandes mejorías clínicas.
- T. ARBIZU: Aunque aquí se han comentado diversas modalidades terapéuticas que pretenden influir la etiopatogenia de la enfermedad, quizá sería conveniente también referirse al tratamiento sintomático. Quisiera comentar nuestra experiencia con baclofén intratecal administrado mediante una bomba subcutánea de autoperfusión. Los primeros resultados obtenidos en pacientes con espasticidad severa, algunos de ellos afectados de esclerosis múltiple, han sido tan espectaculares que nos han impulsado a establecer un protocolo terapéutico en nuestro servicio.

S. GIMÉNEZ ROLDÁN: Quizá no se ha hecho suficiente hincapié en un problema clínico que a mi juicio es bastante relevante si uno tiene la paciencia de escuchar con atención a los enfermos. Me refiero al incremento o exacerbación de los síntomas inducidos por el ejercicio. En la literatura este hallazgo sólo se describe, creo que erróneamente, como fatigabilidad, y digo erróneamente porque hay pacientes en quienes lo que se exagera es, por ejemplo, una ataxia cerebelosa, en otros un déficit sensorial de cordones posteriores, etc. Lo cierto es que en algunos pacientes esto es tan manifiesto que al cabo de algunos minutos de deambulación se ven obligados a sentarse o después de estar un tiempo peinándose, dejan caer los brazos, de manera que si se me permite el remedo evoca —vagamamente claro— a la sintomatología de la miastenia *gravis*. Estoy convencido de que estos trastornos son frecuentes y limitan seriamente la calidad de vida de los pacientes. Aunque en la

literatura se han publicado datos sugestivos de que la administración de amantadina podría aliviar estos síntomas, mi experiencia personal con este fármaco y con otros agentes como calcio y antagonistas de calcio es decepcionante. Me gustaría preguntarle al Dr. Matías-Guiu su opinión al respecto.

J. MATÍAS-GUIU: No tengo experiencia con antagonistas del calcio ni tampoco con amantadina, pero es cierto que muchos pacientes refieren manifestaciones clínicas de este tipo, probablemente debidas a trastornos de la conducción.

G. IZQUIERDO: En cuanto a la fatigabilidad, en Estados Unidos, se está empezando a evaluar la hipotermia parcial utilizada hasta el momento de una forma un tanto empírica, pero que, al parecer, será sometida a estudios más rigurosos.