

## Eficacia de la propafenona en la paramiotonía congénita

E. Alfonsi, MD  
I. M. Merlo, MD  
M. Tonini, PhD  
S. Ravaglia, MD  
R. Brugnoni, MD  
A. Gozzini, MD  
A. Moglia, MD

Neurology 2007;68:1080-1081

La paramiotonía congénita (PC) es una enfermedad autosómica dominante ligada al gen *SCN4A* que presenta una elevada penetrancia<sup>1</sup>. Se caracteriza por rigidez miotónica, que paradójicamente empeora con las contracciones repetidas y con la exposición al frío, y episodios de parálisis espontánea o inducida por el frío. El tratamiento farmacológico de la PC tiene como objetivo la reducción de la miotonía y la prevención de episodios de debilidad<sup>2</sup>.

Se estudiaron las respuestas clínicas y electrofisiológicas de la miotonía y de la parálisis al tratamiento con hidrocloreuro de propafenona (HP). Se eligió el HP como monoterapia para ambos síntomas en función de sus propiedades farmacológicas teóricas.

Se estudió a un hombre de 42 años de edad que pertenecía a una gran familia con distintos miembros afectados, entre ellos, sus dos hijos. Desde la infancia temprana, este hombre había sufrido rigidez muscular y episodios incapacitantes de parálisis. Fue tratado con mexiletina, 200 mg tres veces al día. Se observó una disminución de la rigidez muscular, pero la aparición de náuseas, vómitos, estreñimiento y confusión obligó a la interrupción del fármaco. En consecuencia, se decidió administrar una fórmula de HP de liberación modificada en una dosis oral de 325 mg/día durante un mes. Se escogieron la posología y el tipo de preparado para evitar al máximo los efectos adversos de los fármacos antiarrítmicos de clase Ic.

Los síntomas clínicos fueron evaluados mediante la Muscular Disability Rating Scale<sup>5</sup>, con un seguimiento de su evolución desde los 34 a los 24 °C, antes y después de un mes de tratamiento con HP. También se realizaron estudios neurofisiológicos antes y después del tratamiento, que consistieron en un estudio neurofisiológico normal y en el Short Exercise Test<sup>6</sup>.

El paciente dio su consentimiento informado a todos los procedimientos del estudio. Sus dos hijos rechazaron someterse a las pruebas clínicas y neurofisiológicas.

El estudio de detección de mutaciones, practicado en el paciente y sus dos hijos, reveló la existencia en los tres individuos de la mutación ya conocida T1313M<sup>7</sup> en el asa citoplasmática de DIII a DIV de la subuni-

dad alfa del canal de sodio (pueden consultarse los detalles de los estudios clínicos, neurofisiológicos y genéticos en el sitio *web* de Neurology [www.neurology.org]).

Después del tratamiento con HP, el paciente describió un alivio total de los síntomas, sin efectos adversos. El tratamiento dio lugar a una mejoría franca tanto de la miotonía como de la parálisis. Los síntomas clínicos inducidos por el frío mejoraron; las manifestaciones neurofisiológicas de la PC desaparecieron; los hallazgos electromiográficos relacionados con el frío se redujeron, y también lo hicieron las alteraciones en la amplitud del potencial de acción muscular compuesto según el Short Exercise Test (figura 1).

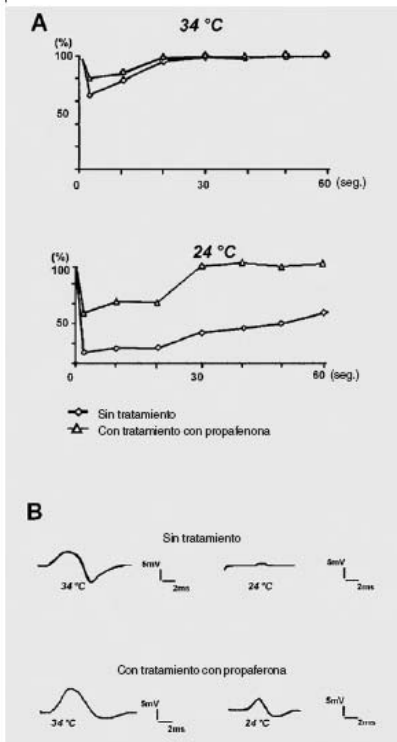
El HP es un inhibidor de los canales de sodio en estado abierto, con una cinética de desbloqueo lenta<sup>3</sup>. Mientras que el HP presenta una alta afinidad por el músculo esquelético<sup>4</sup>, una fórmula de liberación modificada en una dosis de 325 mg/día por vía oral fue suficiente para silenciar los síntomas sin que el paciente sufriera efectos adversos.

Los estudios previos sobre la PC han demostrado que el frío induce un aumento anómalo de la conductancia del canal de sodio a través del sarcolema y una inactivación del canal de sodio desproporcionadamente más lenta<sup>2</sup>. El HP reduce de forma apreciable la velocidad de cambio de la fase de despolarización del potencial de acción. Actúa sobre los canales de sodio en estado abierto como un inhibidor potente de las corrientes de sodio tardías persistentes, mientras que afecta en menor grado a la corriente máxima de sodio. La menor inhibición de la corriente máxima de sodio probablemente indica una fijación más

A) Cambios en el porcentaje de amplitud del potencial de acción muscular compuesto (PAMC) según el Short Exercise Test, a 34 °C (arriba) y a 24 °C (abajo), antes y después de un mes de tratamiento con hidrocloreuro de propafenona.

B) Amplitudes basales del PAMC en el músculo abductor corto del pulgar a 34 °C (izquierda) y a 24 °C (derecha), antes (arriba) y después (abajo) de un mes de tratamiento con hidrocloreuro de propafenona.

Figura 1



débil del fármaco a los canales de sodio durante el potencial de reposo<sup>3,4</sup>. Los inhibidores del canal de sodio dependientes de su uso, como la mexiletina, son efectivos frente a la miotonía, pero no evitan la parálisis. Una explicación podría ser que, mientras que durante el potencial de reposo normal, la cinética rápida de la mexiletina al bloquear los canales de sodio abiertos e inactivados tiene como resultado una recuperación del bloqueo entre potenciales de acción

sin ningún efecto en la conducción, en los miocitos parcialmente despolarizados, la proporción de canales neutralizados aumenta porque más canales permanecen en estado inactivo a potenciales menos negativos y la constante de tiempo para el desbloqueo aumenta con potenciales en reposo menos negativos. Al contrario que con la mexiletina, el HP neutraliza principalmente canales de sodio en estado abierto sin reducir la disponibilidad de canales para una conducción normal<sup>4</sup>. Este hecho puede explicar el motivo de que el HP es activo tanto en la miotonía como en la parálisis.

Las investigaciones recientes<sup>3,4</sup> sobre las propiedades farmacológicas del HP y los resultados del presente estudio respaldan la hipótesis de que este fármaco podría ser igualmente eficaz en otras situaciones clínicas con miotonía o parálisis cuando el trastorno subyacente produce defectos de ganancia de función en los canales de sodio del músculo esquelético.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ptacek LJ, George AL Jr, Barchi RL, et al. Mutation in an S4 segment of the adult skeletal muscle sodium channel cause paramyotonia congenita. *Neuron* 1992;8:891-897.
2. Cannon SC. Myotonia and periodic paralysis: disorders of voltage-gated ion channels. In: Noseworthy JH, ed. *Neurological therapeutics: principles and practice*. London: Martin Dunitz, 2003:2365-2377.
3. Harron DW, Brogden RN. Propafenone: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in the treatment of arrhythmias. *Drugs* 1987;34:617-647.
4. Wang S-Y, Moczydlowski, Wang GK. Inactivation-deficient human skeletal muscle Na<sup>+</sup> channels (hNav1.4-L443C/A444W) in stably transfected HEK-293 cells. *Receptors Channels* 2004;10:131-138.
5. Mathieu J, De Braekeleer M, Prévost C, Boily C. Myotonic dystrophy: clinical assessment of muscular disability in an isolated population with presumed homogeneous mutation. *Neurology* 1992;42:203-208.
6. Streib EW, Sun SF, Yarkowski T. Transient paresis in myotonic syndromes: a simplified electrophysiological approach. *Muscle Nerve* 1982;5:719-723.
7. Vicart S, Sternberg D, Fontaine B, Meola G. Human skeletal muscle sodium channel channelopathies. *Neuro Sci* 2005; 26:194-202.