

“Eficacia de la 4-aminopiridina en el tratamiento de pacientes diagnosticados de ataxia con downbeat nystagmus de causa idiopática”

Autor : Raül Martínez Fernandez

Directora del treball : Pilar Latorre Murillo, Investigadora
col·laboradora del Departament de Medicina de la UAB.

Treball de recerca; any 2011; convocatòria de setembre.

ÍNDICE:

Certificado del director del trabajo	Pág 3
Resumen	Pág 4
Introducción	Pág 4
Material y métodos :	
-Participantes	Pág 8
-Diseño	Pág 9
-Evaluación clínica	Pág 9
Resultados :	
-Características demográficas y clínicas basales	Pág 11
-Eficacia clínica valorada por la EB y las caídas sufridas	Pág 13
-Mejoría de síntomas y registrada a través del protocolo de filmación	Pág 14
- Seguridad y tolerabilidad	Pág 15
Discusión	Pág 16
Conclusión	Pág 22
Referencias	Pág 22
Tablas	Pág 26

RESUMEN:

La ataxia con downbeat nystangus es un síndrome clínico que inicia con episodios de inestabilidad y downbeat nystagmus (DBN) seguidos de una lenta progresión a ataxia de tipo vestibulo-cerebeloso. Un 40% de los casos se consideran de causa idiopática (ADBNI). Estudios recientes parecen mostrar la eficacia de los bloqueadores de canales de potasio 3,4-aminopiridina y 4-aminopiridina (4-AP) en el tratamiento de esta entidad. Nuestro objetivo fue valorar la seguridad y eficacia de la 4-AP en el tratamiento de pacientes con ADBNI mediante la escala del equilibrio de Berg (EB). Se incluyeron nueve pacientes, se realizó una evaluación basal y visitas mensuales hasta los 90 días de tratamiento. El fármaco fue bien tolerado a dosis de 20mg/día. El 33% de los pacientes presentaron una mejoría objetiva en la puntuación de la EB entre la visita basal y los 90 días. La reducción media fue de 6 puntos con un rango entre -1 y 21. El 66% de los pacientes referían mejoría clínica subjetiva y una mayor independencia para actividades de la vida diaria. El número total de caídas disminuyó desde 13 en los 30 días previos a la visita basal hasta 1 los 30 días anteriores a finalizar el estudio. El DBN no presentó cambios significativos. La 4-AP es bien tolerada en pacientes con ABDNI y mejora el equilibrio tal y como es valorado por la EB, reduciendo el número de caídas de forma significativa. Se debería realizar estudios mayores para valorar el efecto de este fármaco.

INTRODUCCIÓN:

La ataxia con downbeat nystagmus (ADBNI) es un síndrome clínico caracterizado por nistagmo vertical con la fase rápida o batido en sentido descendente junto con la presencia de inestabilidad postural o ataxia troncular y otra clínica neuro-

oftalmológica como oscilopsias (ilusión de que el objeto observado está en movimiento)¹.

El downbeat nystagmus (DBN) es la forma más frecuente de nistagmo adquirido persistente que, si está presente en la mirada primaria, indica disfunción a nivel del sistema nervioso central². Ha sido asociado a diversas causas (vascular, tumoral, malformativa, desmielinizante, degenerativa, traumática o tóxica)³⁻⁴ e incluso han sido descritas formas familiares⁵ o asociado a ataxia espinocerebelosa (SCA) tipo 6⁶ o a ataxia episódica tipo 2³. Sin embargo en aproximadamente el 40% de los casos no se encuentra patología subyacente que justifique la clínica^{3, 7}, siendo considerados estos pacientes de causa idiopática (ADBNI). En estos casos el curso clínico suele iniciar con episodios de inestabilidad y DBN de duración variable, que evolucionan a una lenta progresión a ataxia de tipo vestibulo-cerebeloso persistente y acompañada de DBN, a la que se superponen o no nuevos episodios o reagudizaciones. La clínica es más intensa durante las crisis y mejora en los periodos intercríticos. A la larga puede conducir a una discapacidad con imposibilidad para la bipedestación y la marcha y un DBN severo que impide la fijación de la mirada.

El mecanismo patogénico del síndrome es poco claro aunque se relaciona casi específicamente con alteraciones a nivel de la unión cráneo-cervical, concretamente a nivel del flóculo y paraflóculo cerebelosos⁸⁻⁹, que han demostrado un estado de hipometabolismo en pacientes con DBN en estudios de PET-scan¹⁰ y Resonancia Magnética funcional¹¹. Una de las hipótesis más aceptadas es que el nistagmo estaría provocado por una pérdida de la inhibición que esta estructura ejerce sobre el núcleo vestibular superior, que en condiciones fisiológicas normales estimula las motoneuronas

(MTN) del músculo recto superior, hiperexcitado respecto al recto inferior. Esta desinhibición liberaría el circuito de la mirada vertical superior induciendo una fase lenta ascendente espontánea (o deriva ascendente espontánea) y un batido rápido descendente compensatorio ejercido por el sistema sacádico de fijación de la mirada^{7-8, 12-13}. Algunos autores, tras demostrar que, a pesar que el DBN es persistente, cambios en la posición cefálica modifican la velocidad de la fase lenta^{1, 14}, han sugerido la existencia de un componente gravedad-dependiente en la generación del nistagmo, posiblemente debido a una asimetría en la integración de los inputs provenientes de los otolitos del oído medio en el sistema vestibular periférico¹⁵⁻¹⁶. La hipótesis propuesta inicialmente consideraba la asimetría en las señales de los movimientos de persecución visual vertical como una posible causa¹⁷. Lo más probable es que los diferentes mecanismos contribuyan en distinta proporción sobre cada paciente que presenta DBN¹⁸.

A nivel clínico las oscilopsias son debidas a la dificultad de fijación de las imágenes sobre la retina producidas por el propio nistagmo. La ataxia se puede atribuir a la propia alteración del sistema vestibulo-cerebeloso o a la provocada por el defecto de fijación visual secundario a la presencia del nistagmo¹, de hecho la desviación de la mirada a posiciones excéntricas provoca aumento del nistagmo al añadir un componente de deriva ascendente evocada por la mirada y empeorando secundariamente el equilibrio¹⁹. En estos pacientes también se detecta clínica ocular adicional como alteración en los movimientos de persecución vertical y anulación de la fijación visual de los reflejos oculo-vestibulares, todo ello indicativo de disfunción cerebelosa^{7, 14}. La coexistencia de disartria, de origen también vestibulocerebeloso, ha sido frecuentemente señalada³.

Se han intentado distintos tratamientos para reducir este tipo de nistagmo invalidante como baclofeno²⁰, clonazepam²¹, escopolamina²² o anticolinérgicos^{20, 23} pero la respuesta ha sido insatisfactoria. Algunos ensayos clínicos en los últimos años han demostrado la eficacia de los bloqueadores de canales de potasio (BCP) 3,4-diaminopiridina(3,4-DAP)^{16, 24} y 4-aminopiridina (4-AP)²⁵⁻²⁷ en la reducción del DBN o en la mejora del control postural¹⁹, con un efecto mayor del segundo respecto al primero a dosis equivalentes²⁸, posiblemente debido a que atraviesa mejor la barrera hematoencefálica²⁹. La actividad de los canales de potasio se ha relacionado directamente con el patrón de descarga de las células de Purkinje (CP)³⁰, que constituyen el único output desde el córtex cerebeloso hacia los núcleos cerebelosos profundos. Los ensayos mencionados se basan en la evidencia de que el bloqueo de dichos canales alarga la duración del potencial de acción celular, mejorando por tanto la conducción axonal de dicho potencial y la liberación de neurotransmisores³¹. Paralelamente la 4-AP ha demostrado en modelos animales que aumenta la excitabilidad de las CP³² y que incluso podría tener un papel de neuroprotección en las neuronas cerebelosas³³. Considerando estas evidencias ambos fármacos aumentarían el input cerebeloso inhibitorio sobre las neuronas de los núcleos vestibulares y de esta manera disminuirían el DBN²⁴.

El objetivo de nuestro estudio fue definir las características demográficas y clínicas de los pacientes afectados de ADBNI así como valorar la seguridad del BCP 4-AP a dosis de 10mg/12h y su eficacia en la mejoría clínica del equilibrio postural y modificación del nistagmo en el tratamiento de pacientes que sufren esta entidad.

MATERIAL Y MÉTODOS:

El estudio fue aprobado por el comité ético de nuestro centro (Hospital Universitari Doctor Josep Trueta de Girona), que aceptó la 4-AP como tratamiento en régimen de uso compasivo. Las cápsulas de administración fueron elaboradas por el servicio de Farmacia del mismo centro.

- Participantes:

Se incluyeron 9 pacientes de la consulta de enfermedades neurodegenerativas que cumplían criterios clínicos de ADBN idiopática con DBN en todas las posiciones de la mirada y que aceptaron la participación de manera voluntaria y previa firma de un consentimiento informado. Se descartó el diagnóstico de ataxias espinocerebelosas hereditarias (SCA 1-3, SCA 6-8, SCA 10, SCA 12, SCA 17, atrofia dentado-rúbrico-pálido-luysiana, Huntington, ataxia asociada a síndrome del X frágil) o episódicas con el estudio genético y la presencia de lesiones o atrofia en tronco y cerebelo que pudieran justificar la clínica mediante resonancia magnética nuclear de cráneo (RMc). La valoración de la RMc fue realizada por un neuroradiólogo especializado. Se recogieron antecedentes familiares de ataxia y personales de epilepsia, migraña y otras enfermedades neurológicas. Se describieron características clínicas y de inicio del síndrome y edad de presentación clínica. A todos los pacientes les fue realizada una exploración neurológica exhaustiva por un neurólogo especializado en enfermedades neurodegenerativas para descartar otras patologías neurológicas concomitantes, especialmente la presencia de parkinsonismo. Se excluyeron³⁴ pacientes con deterioro cognitivo, inestabilidad de causa no neurológica, que sufrieran enfermedades terminales o con historia de cardiopatía isquémica, patología vascular cerebral o enfermedades que

afectarán a la concentración de amino-piridinas en sangre (insuficiencia renal, hepática o enfermedades gastrointestinales). Tampoco se consideraron para el estudio aquellos pacientes que estuvieran tomando fármacos con potenciales efectos sobre el sistema vestibular o la motilidad ocular.

- Diseño:

El estudio se diseñó como ensayo abierto y sin ciego, todos los pacientes recibieron el fármaco a dosis ascendentes, 5 miligramos (mg) cada 12 horas (h) de inicio durante un 30 días y 10 mg cada 12 h posteriormente. Para decidir la dosis de los pacientes se consideró la buena tolerancia en humanos con dosis de hasta 50mg al día utilizadas en otros ensayos clínicos³⁴. Los pacientes fueron evaluados clínicamente en una visita basal previa al inicio del tratamiento y prospectivamente a los días 30, 60 y 90 desde la primera toma.

El diseño del estudio no permite realizar análisis estadístico.

- Evaluación clínica:

En cada visita se interrogó sobre la presencia, desde la evaluación previa, de episodios de reagudización sobre la inestabilidad de base y se graduó la severidad de los mismos como leve si producía un incremento del desequilibrio pero sin repercusión en actividades de la vida diaria (AVD), moderado si suponía la necesidad de algo de ayuda para AVD y grave si impedía la bipedestación. Si el paciente había presentado varios episodios se puntuó la severidad del más intenso. Se valoró la presentación y frecuencia de caídas en cada visita. Se preguntó sobre la capacidad para deambular dividiendo la

marcha en las categorías de autónoma, con ayuda de bastón, necesidad de andador o de una persona e imposible o paciente confinado en silla de ruedas.

Se valoró la presencia de DBN y se preguntó la existencia de otra clínica neuro-oftalmológica acompañante (visión borrosa, diplopia u oscilopsias). Se realizó un protocolo de filmación del DBN con 7 segundos de registro para cada posición de mirada (primaria, lateral derecha e izquierda, vertical inferior y superior) y se clasificó el nistagmo en leve si éste era casi inapreciable, moderado si era evidente en todas las posiciones de la mirada pero de poca amplitud y severo si el DBN estaba presente de manera persistente y con gran amplitud. No se realizó registro oculográfico de manera seriada.

Como medida objetiva de evaluación del equilibrio se utilizó la “Escala del equilibrio de Berg”(EB) ³⁵. Dicha escala está diseñada para medir el equilibrio en el adulto en un escenario clínico y fue administrada en todas las visitas (basal, días 30, 60 y 90) y siempre por el mismo neurólogo explorador. Consta de 14 ítems de medición ordinal de 0 a 4 puntos por cada uno de ellos para un total de 56 puntos. Para cada ítem “0” indica el nivel más bajo de función y “4” la función óptima. Los autores determinan un punto de corte de la escala para deambulación segura e independiente en 45 sobre 56, otorgando a valores por encima de 40 un riesgo bajo de caída, de 21 a 40 riesgo intermedio y de 0 a 20 un riesgo alto. También se realizó un protocolo de filmación del equilibrio en las visitas basal y a los tres meses. Se filmaron la incorporación desde sedestación, el paciente en posición de Romberg y tándem y la deambulación en terreno llano de 12 metros.

Los efectos adversos del fármaco fueron registrados en cada una de las visitas.

RESULTADOS:

- Características demográficas y clínicas basales:

En la Tabla 1 se recogen las características demográficas y clínicas de los pacientes de la serie. Se trata de 7 hombres y 2 mujeres. Su edad media se sitúa en 70,1 años (desviación estándar 9,8) con un rango entre 53 y 80. El tiempo medio de evolución de la clínica era de 7 años (3,2), con el paciente de inicio más reciente debutando el mismo año de su inclusión en el estudio y el de más larga evolución habiendo iniciado la clínica 13 años atrás. Tres pacientes tenían antecedentes en la familia de ataxia de aparición tardía, el padre en dos de los casos (pacientes 3 y 9) y un hermano en el restante (1), ninguno de los familiares afectados había sido estudiado o filiado etiológicamente. Ninguno de los individuos de la serie refería antecedentes de migraña o epilepsia.

En el momento de ser reclutados todos los pacientes excepto tres (n=6) presentaban una ataxia constante con episodios de empeoramiento de la estabilidad sobreañadidos. En cuatro de ellos (pacientes 1, 2, 4 y 7) ésta había sido la forma de inicio de la clínica mientras que los otros dos (5, 8) debutaron sufriendo cuadros paroxísticos de inestabilidad para posteriormente desarrollar una ataxia permanente. De los tres pacientes restantes una (paciente 3) había sufrido desde el inicio una clínica progresiva de ataxia sin reagudizaciones, otro (6) empezó con ataxia permanente con episodios de empeoramiento que fueron cediendo paralelamente al aumento de la inestabilidad basal y en el último (9) la clínica debutó con episodios paroxísticos para acabar desarrollando una ataxia permanente sin cambios. Entre los seis pacientes que

sufrían reagudizaciones, la frecuencia de las mismas variaba entre más de una al día (paciente 1) y una al mes (2). En dos de los sujetos se consideraron los episodios sufridos como de intensidad leve, otros dos moderada y los dos restantes se clasificaron como episodios severos.

Dos pacientes eran capaces de deambular de manera autónoma, otros cuatro podían caminar con la ayuda de un bastón, uno precisaba de un andador o una persona para la marcha y los dos restantes estaban confinados en silla de ruedas.

En el protocolo de filmación en la visita basal todos los pacientes presentaron DBN en todas las posiciones de la mirada incluida la primaria. En uno de ellos el nistagmo era severo y de gran amplitud, otros tres mostraban un DBN de amplitud moderada y en los cinco restantes se registró un nistagmo constante pero difícil de apreciar a simple vista. En todos los sujetos el nistagmo disminuía (aunque en diferente magnitud) en posición de mirada vertical superior. El nistagmo era vertical puro sin componente horizontal o rotatorio en todos los casos, no presentaba latencia de aparición y se mantenía inagotable durante los 7 segundos de filmación para cada posición.

La filmación de los pacientes en posición de Romberg mostró que a pesar de su inestabilidad dos de ellos eran capaces de mantenerla durante un minuto de manera segura (pacientes 9 y 7), otros dos requerían supervisión por inseguridad y vacilación (2, 6), tres (1, 3, 6) necesitaban ayuda para alcanzarla pero la podían mantener hasta 15 segundos y los dos restantes (4, 5), que se desplazaban en silla de ruedas, no eran capaces ni de alcanzarla. En la incorporación desde sedestación hasta cuatro pacientes

(2, 7, 8, 9) eran capaces de mantener la bipedestación al primer intento y sin usar las manos, otros dos (3, 6) se levantaban y estabilizaban ayudándose de los miembros superiores, dos más (1, 5) requerían diversos intentos para incorporarse y apoyo de las manos, el paciente restante (4) no podía levantarse sin asistencia de otra persona.

Entre la clínica neuro-oftalmológica referida por los pacientes predominaba (n=6) la diplopia que se manifestaba durante las reagudizaciones. Cuatro pacientes explicaban sufrir de oscilopsias casi permanentes con movimiento vertical de los objetos al intentar fijar la mirada y tres pacientes se quejaban de visión borrosa ocasional. Estos síntomas no eran excluyentes entre ellos y tres de los pacientes (1, 2, 6) sufrían más de uno. Finalmente, como clínica acompañante cinco sujetos relataban que durante los episodios de reagudización presentaban una leve dificultad para la articulación del lenguaje que cedía al volver a su estado basal, en el paciente 4 fue objetivada durante una de las visitas.

Todos mostraban preocupación ante la posibilidad de presentar una caída. En los 30 días anteriores a la evaluación, cinco habían caído al suelo sin consecuencias, dos de ellos hasta cuatro veces. Otros dos pacientes a pesar de la inestabilidad no habían sufrido ninguna caída y los dos restantes no se exponían al riesgo ya que se desplazaban en silla de ruedas.

- Eficacia clínica valorada por la EB y las caídas sufridas:

La tabla 2 muestra los resultados de la puntuación de la EB en las distintas visitas para cada paciente así como el número de caídas sufridas respecto a la

evaluación previa (los 30 días previos en el caso de la visita basal). La paciente dos no completó la valoración por presentar, entre la visita tres y la última, un delirium en el contexto de un síndrome febril, por lo que se decidió retirar la medicación. Entre la visita basal y la de los 90 días hubo una mejoría media en las puntuaciones de 6 puntos con un rango entre -2 y 21. Tres pacientes (pacientes 1, 3 y 4, el 33% de la muestra inicial) presentaron mejoría objetiva significativa en la puntuación en la EB. Un paciente (5) puntuó peor en la última visita pero tan sólo por dos puntos y siendo ya el segundo más severamente afectado en la visita basal. Un total de seis pacientes (66%) referían mayor independencia para efectuar las actividades de la vida diaria, incluyendo tres en los que la EB no había mejorado significativamente (7,8 y 9). Uno de los pacientes (4) recuperó la deambulacion, partiendo de silla de ruedas a desplazarse con ayuda de un caminador. Este paciente era el que llevaba un menor tiempo de evolución de la clínica.

Se registró un descenso muy importante en el número de caídas sufridas por los pacientes, pasando de un total de 13 eventos en los 30 días previos a la visita basal a una sola caída en los 30 anteriores a la visita de final. Al final del estudio seis pacientes (3, 4, 6, 7, 8, 9) estaban en el rango de riesgo bajo de caídas valorado por la EB, respecto a los tres de la primera visita (7, 8, 9).

- Mejoría de síntomas y registrada a través del protocolo de filmación:

En la filmación seriada el DBN no presentó cambios apreciables a la observación clínica entre la visita basal y la de los 90 días a nivel de amplitud y velocidad. Sin embargo, a pesar de no observarse mejoría en el DBN, 3 pacientes (1, 6,

8) referían no haber experimentado diplopia durante el mes anterior a la visita final y otros dos (3, 6) aseguraban que habían cedido las oscilopsias. Todos los pacientes que presentaban episodios de reagudización de la inestabilidad previamente al inicio del tratamiento refirieron una remisión completa de los mismos en la visita final. En el caso de los pacientes 1 y 8 con una gran repercusión en su autonomía ya que la frecuencia de sus empeoramientos era diaria. Ningún paciente explicaba clínica de disartria en el mes previo a la visita de los 90 días.

Los tres pacientes que habían aumentado más significativamente su puntuación en la EB (1, 3, 4), mostraron una marcada mejoría de la estabilidad en posición de Romberg y la incorporación desde sedestación. Los pacientes 1 y 3 pasaron de requerir ayuda para alcanzarla y poderla mantener por 15 segundos a sostenerse durante un minuto aunque con vacilaciones, mientras que el paciente 4 que al inicio no podía ni siquiera incorporarse, en la última visita resistió en posición de Romberg de manera estable durante un minuto. Los tres también mejoraron en la incorporación desde sedestación, pudiendo los pacientes 1 y 3 levantarse sin ayuda y el paciente 4 incorporarse con apoyo de las manos. Entre los restantes pacientes no hubo cambios importantes en la filmación de las maniobras excepto en el paciente 8 que se mostraba más estable en posición de Romberg.

- Seguridad y tolerabilidad:

El fármaco fue bien tolerado y sin efectos secundarios importantes a 20 mg/día. Un solo paciente (8) refirió aparición de parestesias fluctuantes de distribución irregular. La exploración neurológica no mostró clínica añadida a la suya de base. Se redujo la

dosificación a 15mg/24h (5 mg por la mañana y 10 por la noche) y el efecto adverso desapareció. Como se ha mencionado previamente la paciente 2 padeció un síndrome confusional en el contexto de una fiebre de origen urinario. Se decidió retirar el tratamiento y por tanto abandonar el estudio. Ningún otro paciente presentó efectos indeseados durante el tratamiento.

DISCUSIÓN:

Nuestros datos están en la línea de algunos estudios recientes que sugieren que los BCP mejorarían la clínica de los pacientes con ADBN^{16, 19, 24-27}. Todos estos estudios, aunque mencionan mejoría subjetiva de todo el espectro clínico, han considerado la variación en la velocidad y/o extensión de la fase lenta del nistagmo como valoración de la respuesta al tratamiento y sólo uno de ellos mide objetivamente una mejoría en el control postural tras la administración de 3,4-DAP¹⁹. Nuestro trabajo es el primero que demuestra una mejoría del equilibrio mediante una escala clínica validada tras la administración de 4-AP. Por otro lado la mayoría de estas series eran heterogéneas e incluían pacientes afectados de ADBN de diferente etiología, mientras que la nuestra está formada exclusivamente de enfermos con ADBNI.

Seis de nuestros pacientes presentaron una mejora clínica de la estabilidad que en tres casos fue objetivada mediante la EB. En los otros tres, aunque se contabilizó un aumento muy pequeño en la puntuación de la escala, se constató una mejora subjetiva de la clínica y la autonomía personal. Estos seis pacientes continuaron con el tratamiento al finalizar el estudio. No observamos cambios significativos en el DBN, sin embargo éste fue estudiado con un protocolo de grabación y no con registro

oculográfico protocolizado (como sí han realizado previamente otros autores). La poca sensibilidad del método exploratorio podría explicar la ausencia de disminución del DBN ante la mejora de la ataxia.

La eficacia del tratamiento se explicaría por el efecto excitatorio de los BCP sobre las CP. Probablemente por una mejoría global de la actividad del cerebelo y también por un incremento en la actividad el flóculo que reduciría la desinhibición del núcleo vestibular superior que, como se ha comentado en la introducción, es una de las causas del DBN. Con nuestros datos, en que se ha valorado principalmente la estabilidad postural, es difícil extraer mayores conclusiones a nivel fisiopatogénico. Sin embargo estudios previos que valoraban el efecto de la 4-AP en la disminución del DBN tanto en su componente espontáneo como en el evocado por la mirada, mostraron que los pacientes con atrofia cerebelosa respondían positivamente para ambos ítems, mientras que los pacientes con DBN idiopático o debido a otras etiologías el DBN sólo se reducía en su componente evocado²⁵. Los autores, basándose en la asimetría demostrada en la tasa de descarga de las CP floculares en los movimientos verticales de la mirada (es decir, que el 90 % de las CP verticales del flóculo aumentan su tasa de descarga durante el movimiento vertical descendente mientras que sólo el 10% restante lo hacen durante el ascendente, por lo que durante la persecución inferior existe un aumento neto de la tasa de descarga del flóculo respecto al nivel de reposo y durante la ascendente un descenso global en dicha tasa³⁶) hipotetizan que una actividad flocular deficitaria secundaria a la pérdida de CP, causaría la fase lenta ascendente espontánea del DBN en mirada primaria por una reducción o ausencia de la actividad de descarga neuronal en reposo (teoría en la línea del mecanismo de hiperexcitación de las MTN del músculo recto superior¹²). Por otro lado, el sistema de fijación de la mirada está

mediada por una red distintos núcleos del tronco cerebral (núcleo vestibular medial, núcleo *prepositus hypoglossi*, núcleo intersticial de Cajal) estimulados por componentes del sistema vestíbulo-cerebeloso (incluyendo el flóculo cerebeloso)⁹, por lo que el componente del nistagmo evocado por la mirada también podría ser atribuible a un fallo en las CP floculares. Sin embargo, a diferencia de los movimientos verticales en mirada primaria, parece que el control no estaría determinado por la tasa de descarga en reposo sino por la sensibilidad de las CP y su capacidad de cambiar dicha tasa en respuesta a los movimientos excéntricos de la mirada. Por lo tanto, y para explicar sus resultados, los autores sugieren que la 4-AP tendría un efecto sobre la tasa de descarga en reposo y sobre la sensibilidad de las CP a cambiarla en pacientes con atrofia cerebelosa mientras que en DBN debido a otras causas afectaría únicamente a la capacidad de excitación de las células pero no a su tasa de descarga en reposo. Del mismo modo, los autores sugieren que la reducción en el componente gravedad-dependiente del DBN tras la administración de BCP^{16, 27} se atribuiría a la mejoría en los sistemas de integración de la fijación de la mirada²⁵. Esta hipótesis ha sido rebatida con posterioridad al demostrarse que en pacientes afectos de ADBNI en tratamiento con 4-AP, disminuye el componente gravedad-dependiente en posición de mirada primaria²⁷, lo que expresaría que el beneficio no puede ser únicamente explicado por una mejora en la función de integración neuronal (central) de los sistemas de fijación de la mirada sino que debe estar relacionado con la restauración de la inhibición del reflejo otolito-ocular que está hiperactivo¹⁵. La coexistencia de vestibulopatía periférica bilateral en una proporción importante de pacientes con ADBNI iría a favor del mencionado rol del sistema vestibular periférico en la generación del nistagmo³.

Hasta el momento se desconoce la causa de la ADBNI. Algunos autores han definido un cuadro de ataxia de aparición tardía con presencia de DBN y estudio genético negativo para las mutaciones conocidas, y en hasta un tercio de los casos con existencia de historia familiar, considerándolo un síndrome genético todavía por identificar³⁷. A falta de lesión o aparente atrofia del sistema vestibulo-cerebeloso que justifique la clínica, podría suponerse una entidad neurodegenerativa en estadio inicial. Sin embargo un reciente estudio en que se siguieron durante 6 años 7 pacientes afectados por ADBNI no mostró cambios clínicos significativos³⁸. En nuestra experiencia clínica los pacientes sí que habían presentado una progresión de su inestabilidad con el paso de los años. Además dos de los tres pacientes que presentaron una mayor disminución en la EB eran los de menor tiempo de evolución (pacientes 3 y 4) y los dos que no presentaron mejora objetiva ni subjetiva los que llevaban más tiempo con la enfermedad (5, 6). Esta diferencia en la respuesta condicionada por el tiempo de evolución podría sugerir para la ADBNI una naturaleza neuro-degenerativa en la que a más degeneración del sistema vestibulo-cerebeloso, mayor agotamiento de los sistemas compensatorios y por tanto menos eficacia de los tratamientos, de modo similar a lo que la experiencia clínica nos muestra en otras enfermedades neurodegenerativas como el Parkinson o el Alzheimer. Esta pérdida de efecto ya ha sido propuesto anteriormente en DBN de larga evolución debido a daño progresivo¹². El tamaño de la muestra no permite sacar conclusiones respecto a respuesta en función del perfil clínico, edad o sexo. Se requieren más estudios de seguimiento clínico, radiológico y anatomopatológico para dilucidar todas estas cuestiones.

Un aspecto importante es la dramática reducción en el número de caídas que presentaron los pacientes, sobretodo considerando que éste es uno de los factores que

condiciona una mayor morbi-mortalidad e incremento del coste socio-sanitario en sujetos con inestabilidad³⁹. Aunque la EB ha fallado como medida dicotómica con un punto de corte (45 puntos) para definir individuos con riesgo de caída, si se la considera de manera continua la mejora en la puntuación sí que se asocia con una disminución de las caídas⁴⁰. Sin embargo en nuestro estudio el descenso desde un total de 13 caídas en la visita basal hasta únicamente 1 parece desproporcionado al incremento en las puntuaciones obtenido. Esta diferencia podría deberse al hecho de que se trataba de pacientes que no probaban nuevas terapias desde hacía años, por lo que el hecho de estar participando en un ensayo clínico con visitas más frecuentes de lo habitual podría haber aumentado su nivel de atención al desplazarse. Ninguno de los trabajos disponibles en la literatura habla sobre la variación en el número de caídas de pacientes con ADBN tras la administración de algún fármaco, por lo que se precisan más estudios y un seguimiento más prolongado para obtener mayor evidencia.

La 4-AP se demostró segura a las dosis utilizadas. En trabajos previos se reportan efectos indeseados menores como parestesias^{16, 25}, diarrea o cefalea²⁴ en algunos de los pacientes que tomaban bloqueadores de canales de potasio. En nuestro estudio un único paciente se quejó de parestesias transitorias y que desaparecieron al reducir la dosis. En un caso se decidió retirar el fármaco por presentar la paciente patología sistémica concomitante, por lo que consideramos que dicho abandono no puede ser atribuido a efectos adversos de la 4-AP. No se dieron otros efectos indeseados descritos previamente en la literatura como náuseas, debilidad, psicosis, crisis comiciales⁴¹ o cuadro de “encefalitis límbica-like”⁴², todos ellos en casos de sobredosis del fármaco (a dosis desconocida y 300 mg respectivamente).

Nuestro estudio tiene diversas limitaciones que es necesario mencionar. En primer lugar se trata de una serie corta de únicamente 9 pacientes, con lo que la potencia de los resultados es baja. Esto es en parte debido a que la ADBNI es una entidad poco frecuente y que por tanto presenta dificultad para el reclutamiento de pacientes, hay que destacar que hasta el día de hoy la serie descriptiva más extensa publicada consta de 45 sujetos³ y que el máximo número de pacientes incluidos en un ensayo clínico con algún fármaco (también 4-AP) es de 24²⁷. Otro aspecto a comentar es que no existe grupo control (en parte por la misma razón aducida anteriormente, ser una patología poco frecuente que implica dificultad de reclutamiento) y que un mismo explorador evalúa todos los pacientes. Estos dos factores podrían suponer un sesgo a favor del tratamiento causado por el efecto placebo y la falta de doble ciego. Por otro lado el tiempo de seguimiento fue de sólo 4 meses, lo que no permite considerar los efectos a largo plazo del tratamiento tanto a nivel de eficacia como de efectos adversos. Finalmente es importante considerar la homogeneidad real de nuestra muestra a nivel patogénico. Aunque todos los pacientes cumplían criterios clínicos de ADBNI, el curso evolutivo había sido distinto entre algunos de ellos, además hasta tres casos presentaban antecedentes familiares de ataxia (desconocemos si acompañada de DBN) y, aunque se había descartado mutación para ataxia episódica tipo 2 y los pacientes habían iniciado la clínica más allá de los 50 años, esto no descarta totalmente la posibilidad de este diagnóstico⁴³ que también ha demostrado responder a la 4-AP⁴⁴. Por todo ello se debe valorar la posibilidad de que se trate de pacientes con enfermedades de distinta etiopatogenia pero similar presentación clínica, un factor importante ya que los bloqueadores de canal de potasio podrían tener eficacia variable en función de la etiología de la ADBN²⁴⁻²⁵. Los trabajos publicados hasta ahora no profundizan en esta cuestión y, como nuestro grupo, diagnostican a los pacientes de ADBNI por criterios

clínicos y una vez excluidas otras causas³. Se necesita más conocimiento sobre la patología para un diagnóstico más estricto de los pacientes.

CONCLUSIÓN:

Nuestros resultados en este pequeño ensayo piloto muestran que la 4-AP podría ser eficaz en la mejora del equilibrio y reducción en el número de caídas de pacientes afectados de ADBNI. Los de menor tiempo de evolución parecen presentar una mayor respuesta al tratamiento lo que sugeriría una etiología neurodegenerativa del síndrome. En base a las evidencias publicadas en la literatura médica los BCP por su efecto sobre las CP podrían ser un tratamiento prometedor para otros trastornos debidos a afectación del sistema vestíbulo-cerebeloso. Se necesitan más estudios con muestras mayores y a poder ser controlados, randomizados y doble ciego para confirmar estos hallazgos.

REFERENCIAS:

1. Baloh RW, Spooner JW. Downbeat nystagmus: a type of central vestibular nystagmus. *Neurology* 1981;31:304-10.
2. Bertholon P, Bronstein AM, Davies RA, Rudge P, Thilo KV. Positional down beating nystagmus in 50 patients: cerebellar disorders and possible anterior semicircular canalithiasis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;72:366-72.
3. Wagner JN, Glaser M, Brandt T, Strupp M. Downbeat nystagmus: aetiology and comorbidity in 117 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79:672-7.
4. Coppeto JR, Monteiro ML, Lessell S, Bear L, Martinez-Maldonado M. Downbeat nystagmus. Long-term therapy with moderate-dose lithium carbonate. *Arch Neurol* 1983;40:754-5.
5. Schott GD. Familial cerebellar ataxia presenting with down beat nystagmus. *J Med Genet* 1980;17:115-8.

6. Takiyama Y, Sakoe K, Namekawa M, et al. A Japanese family with spinocerebellar ataxia type 6 which includes three individuals homozygous for an expanded CAG repeat in the SCA6/CACNL1A4 gene. *J Neurol Sci* 1998;158:141-7.
7. Halmagyi GM, Rudge P, Gresty MA, Sanders MD. Downbeating nystagmus. A review of 62 cases. *Arch Neurol* 1983;40:777-84.
8. Brandt T. Man in motion. Historical and clinical aspects of vestibular function. A review. *Brain* 1991;114 (Pt 5):2159-74.
9. Zee DS, Yamazaki A, Butler PH, Gucer G. Effects of ablation of flocculus and paraflocculus of eye movements in primate. *J Neurophysiol* 1981;46:878-99.
10. Bense S, Best C, Buchholz HG, et al. 18F-fluorodeoxyglucose hypometabolism in cerebellar tonsil and flocculus in downbeat nystagmus. *Neuroreport* 2006;17:599-603.
11. Kalla R, Deutschlander A, Hufner K, et al. Detection of floccular hypometabolism in downbeat nystagmus by fMRI. *Neurology* 2006;66:281-3.
12. Pierrot-Deseilligny C, Milea D. Vertical nystagmus: clinical facts and hypotheses. *Brain* 2005;128:1237-46.
13. Marti S, Straumann D, Buttner U, Glasauer S. A model-based theory on the origin of downbeat nystagmus. *Exp Brain Res* 2008;188:613-31.
14. Leigh RJ, Zee DS, eds. *The Neurology of eye movements*. 4th ed. New York: Oxford University Press; 2006.
15. Marti S, Palla A, Straumann D. Gravity dependence of ocular drift in patients with cerebellar downbeat nystagmus. *Ann Neurol* 2002;52:712-21.
16. Helmchen C, Sprenger A, Rambold H, Sander T, Kompf D, Straumann D. Effect of 3,4-diaminopyridine on the gravity dependence of ocular drift in downbeat nystagmus. *Neurology* 2004;63:752-3.
17. Zee DS, Friendlich AR, Robinson DA. The mechanism of downbeat nystagmus. *Arch Neurol* 1974;30:227-37.
18. Halmagyi GM, Leigh RJ. Upbeat about downbeat nystagmus. *Neurology* 2004;63:606-7.
19. Sprenger A, Zils E, Rambold H, Sander T, Helmchen C. Effect of 3,4-diaminopyridine on the postural control in patients with downbeat nystagmus. *Ann N Y Acad Sci* 2005;1039:395-403.

20. Dieterich M, Straube A, Brandt T, Paulus W, Buttner U. The effects of baclofen and cholinergic drugs on upbeat and downbeat nystagmus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54:627-32.
21. Currie JN, Matsuo V. The use of clonazepam in the treatment of nystagmus-induced oscillopsia. *Ophthalmology* 1986;93:924-32.
22. Barton JJ, Huaman AG, Sharpe JA. Muscarinic antagonists in the treatment of acquired pendular and downbeat nystagmus: a double-blind, randomized trial of three intravenous drugs. *Ann Neurol* 1994;35:319-25.
23. Leigh RJ, Burnstine TH, Ruff RL, Kasmer RJ. Effect of anticholinergic agents upon acquired nystagmus: a double-blind study of trihexyphenidyl and tridihexethyl chloride. *Neurology* 1991;41:1737-41.
24. Strupp M, Schuler O, Krafczyk S, et al. Treatment of downbeat nystagmus with 3,4-diaminopyridine: a placebo-controlled study. *Neurology* 2003;61:165-70.
25. Kalla R, Glasauer S, Buttner U, Brandt T, Strupp M. 4-aminopyridine restores vertical and horizontal neural integrator function in downbeat nystagmus. *Brain* 2007;130:2441-51.
26. Kalla R, Glasauer S, Schautzer F, et al. 4-aminopyridine improves downbeat nystagmus, smooth pursuit, and VOR gain. *Neurology* 2004;62:1228-9.
27. Sander T, Sprenger A, Marti S, Naumann T, Straumann D, Helmchen C. Effect of 4-aminopyridine on gravity dependence and neural integrator function in patients with idiopathic downbeat nystagmus. *J Neurol* 2011;258:618-22.
28. Kalla R, Spiegel R, Claassen J, et al. Comparison of 10-mg Doses of 4-Aminopyridine and 3,4-Diaminopyridine for the Treatment of Downbeat Nystagmus. *J Neuroophthalmol* 2011.
29. Martindale. Martindale-the extra pharmacopoeia. 30th ed. London: Pharmaceutical Press; 2000.
30. McKay BE, Molineux ML, Mehaffey WH, Turner RW. Kv1 K⁺ channels control Purkinje cell output to facilitate postsynaptic rebound discharge in deep cerebellar neurons. *J Neurosci* 2005;25:1481-92.
31. Hille B. Ionic channels of excitable membranes. 3rd ed. Sunderland: Sinauer Associates; 1999.
32. Etzion Y, Grossman Y. Highly 4-aminopyridine sensitive delayed rectifier current modulates the excitability of guinea pig cerebellar Purkinje cells. *Exp Brain Res* 2001;139:419-25.

33. Smith AJ, Tauskela JS, Stone TW, Smith RA. Preconditioning with 4-aminopyridine protects cerebellar granule neurons against excitotoxicity. *Brain Res* 2009;1294:165-75.
34. Hayes KC, Katz MA, Devane JG, et al. Pharmacokinetics of an immediate-release oral formulation of Fampridine (4-aminopyridine) in normal subjects and patients with spinal cord injury. *J Clin Pharmacol* 2003;43:379-85.
35. Berg KO, Wood-Dauphinee SL, Williams JI, Maki B. Measuring balance in the elderly: validation of an instrument. *Can J Public Health* 1992;83 Suppl 2:S7-11.
36. Stone LS, Lisberger SG. Visual responses of Purkinje cells in the cerebellar flocculus during smooth-pursuit eye movements in monkeys. I. Simple spikes. *J Neurophysiol* 1990;63:1241-61.
37. Kerber KA, Jen JC, Perlman S, Baloh RW. Late-onset pure cerebellar ataxia: differentiating those with and without identifiable mutations. *J Neurol Sci* 2005;238:41-5.
38. Wagner J, Lehnen N, Glasauer S, Strupp M, Brandt T. Prognosis of idiopathic downbeat nystagmus. *Ann N Y Acad Sci* 2009;1164:479-81.
39. Gillespie LD, Gillespie WJ, Robertson MC, Lamb SE, Cumming RG, Rowe BH. Interventions for preventing falls in elderly people. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;CD000340.
40. Muir SW, Berg K, Chesworth B, Speechley M. Use of the Berg Balance Scale for predicting multiple falls in community-dwelling elderly people: a prospective study. *Phys Ther* 2008;88:449-59.
41. Johnson NC, Morgan MW. An unusual case of 4-aminopyridine toxicity. *J Emerg Med* 2006;30:175-7.
42. Badruddin A, Menon RS, Reder AT. 4-Aminopyridine toxicity mimics autoimmune-mediated limbic encephalitis. *Neurology* 2009;72:1100-1.
43. Jen J, Kim GW, Baloh RW. Clinical spectrum of episodic ataxia type 2. *Neurology* 2004;62:17-22.
44. Strupp M, Kalla R, Dichgans M, Freilinger T, Glasauer S, Brandt T. Treatment of episodic ataxia type 2 with the potassium channel blocker 4-aminopyridine. *Neurology* 2004;62:1623-5.

Tabla 1. Características demográficas y clínicas basales de los pacientes. H= hombre; M= mujer; a= años; AF= Antecedentes Familiares; DBN= Downbeat Nystagmus.

Paciente	Sexo	Edad	Tiempo evolución	AF de ataxia	Clínica de presentación	Clínica actual	Marcha	Intensidad del DBN	Clínica neuro-oftalmológica añadida
1	H	77	8 a	Hermano	Ataxia persistente + reagudizaciones	Ataxia persistente + reagudizaciones	Bastón	Leve	Visión borrosa, diplopia
2	M	77	7 a	No	Ataxia persistente + reagudizaciones	Ataxia persistente + reagudizaciones	Andador	Leve	Visión borrosa, diplopia, oscilopsia
3	M	61	5 a	Padre	Ataxia persistente	Ataxia persistente	Bastón	Leve	Oscilopsia
4	H	80	1 a	No	Ataxia persistente + reagudizaciones	Ataxia persistente + reagudizaciones	Silla de ruedas	Moderado	Diplopia
5	H	69	9 a	No	Episodios ataxia	Ataxia persistente + reagudizaciones	Silla de ruedas	Leve	Oscilopsia
6	H	53	13 a	No	Ataxia persistente + reagudizaciones	Ataxia persistente	Bastón	Severo	Oscilopsia, diplopia
7	H	79	6 a	No	Ataxia persistente + reagudizaciones	Ataxia persistente + reagudizaciones	Bastón	Moderado	Visión borrosa
8	H	75	6 a	No	Episodios ataxia	Ataxia persistente + reagudizaciones	Autónoma	Leve	Diplopia
9	H	60	8 a	Padre	Episodios ataxia	Ataxia persistente	Autónoma	Moderado	Diplopia

Tabla 2. Puntuación de la escala de Berg en la visita basal y en las sucesivas. Entre paréntesis y cursiva el número de caídas en los últimos 30 días. En negrita los que presentan una variación significativa entre la primera visita y la de los 90 días. D=días; NA= No Aplicable por desplazarse el paciente en silla de ruedas; SD=desviación estándar.

Paciente	BASAL	VISITA 30 D	VISITA 60 D	VISITA 90 D
1	24 (1)	32 (1)	37 (0)	36 (0)
2	40 (2)	43 (0)	34 (1)	- (-)
3	32 (4)	42 (0)	42 (1)	46 (0)
4	19 (NA)	29 (0)	-	40 (0)
5	20 (NA)	24 (NA)	16 (NA)	18 (NA)
6	38 (4)	41 (1)	42 (0)	40 (0)
7	48 (2)	50 (0)	50 (0)	50 (1)
8	50 (0)	49 (0)	51 (0)	51 (0)
9	54 (0)	55 (1)	56 (0)	56 (0)
Media (SD)	36,1 (13,2)	40,5 (10,3)	41 (12,5)	42,1 (11,8)