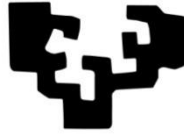


eman ta zabal zazu



Universidad
del País Vasco

Euskal Herriko
Unibertsitatea

FARMAZIA
FAKULTATEA
FACULTAD
DE FARMACIA

Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA)

Enfermedad, tratamiento actual y
nuevas estrategias terapéuticas

Trabajo Fin de Grado

Olatz Lascurain Vázquez
GRADO DE FARMACIA
Curso 2020-2021
Tutora: Leyre Echeazarra

ÍNDICE

1. Resumen	2
2. Materiales y métodos.....	2
3. Objetivos del trabajo	3
4. Glosario	3
5. Introducción	4
6. Desarrollo	5
6.1. Conocimientos de la enfermedad a lo largo de la historia.....	5
6.2. Tipos de ELA.....	5
6.3. Epidemiología.....	6
6.4. Etiopatogenia.....	7
6.4.1. Mecanismos genéticos	8
6.4.2. Mecanismos moleculares	9
6.5. Sintomatología.....	12
6.6. Diagnóstico.....	13
6.7. Tratamiento	14
6.7.1. Tratamiento no farmacológico	15
6.7.2. Tratamiento farmacológico actual: Riluzol	15
6.7.3. Nuevas estrategias terapéuticas.....	19
7. Conclusión.....	21
8. Bibliografía.....	22

1. RESUMEN

La Esclerosis Lateral Amiotrófica (ELA) es una enfermedad degenerativa progresiva de tipo neuromuscular. Afecta a las neuronas motoras superiores, de la corteza motora, e inferiores, localizadas en el tronco del encéfalo y en la médula espinal, lo que provoca una parálisis progresiva que deriva en la muerte del paciente.

Pese a los avances que se han realizado en el conocimiento de la enfermedad, aún no se ha determinado con exactitud cuál es su mecanismo etiopatogénico. Existen evidencias acerca de la implicación de varias alteraciones: la disfunción mitocondrial, la apoptosis, la neuroinflamación, la agregación proteica y la excitotoxicidad mediada por glutamato. Ésta última supuso el punto de partida del primer y único fármaco aprobado por la Administración de Alimentos y de Medicamentos de los Estados Unidos (FDA): el Riluzol, un inhibidor de la liberación de glutamato, con una eficacia limitada, pero que es bien tolerado y con el que se consigue aumentar la supervivencia de los pacientes entre 3 y 5 meses.

La falta de un tratamiento eficaz contra la ELA hace que *el reposicionamiento de fármacos* sea una alternativa de investigación para el desarrollo de nuevos fármacos eficaces. Siguiendo este planteamiento, el antiepiléptico Retigabina se presenta como una oportunidad interesante para el desarrollo de un posible tratamiento para la enfermedad.

2. MATERIALES Y MÉTODOS

Para la realización de este trabajo bibliográfico se ha llevado a cabo una búsqueda de información en diferentes bases de datos tales como PubMed, Google académico y Medlineplus a lo largo de los meses de Febrero, Marzo, Abril y Mayo del 2021.

Los criterios utilizados para seleccionar el material bibliográfico han sido todas aquellas publicaciones científicas y capítulos de libros publicados desde 1996 hasta 2021.

Además, se ha consultado información publicada por distintos organismos reconocidos como la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS), así como algunas asociaciones de apoyo a afectados de ELA como FUNDELA (Fundación Española contra la Esclerosis Lateral Amiotrófica), ARAELA (Asociación Aragonesa de Esclerosis Lateral Amiotrófica) y la Fundación Luzón.

3. OBJETIVOS DEL TRABAJO

Los objetivos de este Trabajo de Fin de Grado son los siguientes:

1. Revisar los conocimientos actuales con especial énfasis en la etiopatogenia y la fisiopatología de la ELA.
2. Revisar el mecanismo de acción y las características farmacocinéticas/farmacodinámicas del único tratamiento actual, el Riluzol.
3. Revisar el fármaco Retigabina como un nuevo posible tratamiento para la ELA.

4. GLOSARIO

ELA: Esclerosis Lateral Amiotrófica

SNC: Sistema nervioso central

NM: Neurona motora

NMS: Neurona motora superior

NMI: Neurona motora inferior

ELAf: Esclerosis Lateral Amiotrófica familiar

ELAe: Esclerosis Lateral Amiotrófica esporádica.

SOD-1: Superóxidodismutasa de Cu/Zn.

ROS: Especies reactivas del oxígeno.

CaM: Calmodulina

5. INTRODUCCIÓN

La ELA es una enfermedad del sistema nervioso central (SNC) de tipo neurodegenerativo, en la cual se observa un deterioro progresivo e irreversible de las neuronas de la corteza motora (NMS) y de las neuronas motoras del tronco del encéfalo y de la médula espinal (NMI) (Le et al., 2016) (Figura 1).

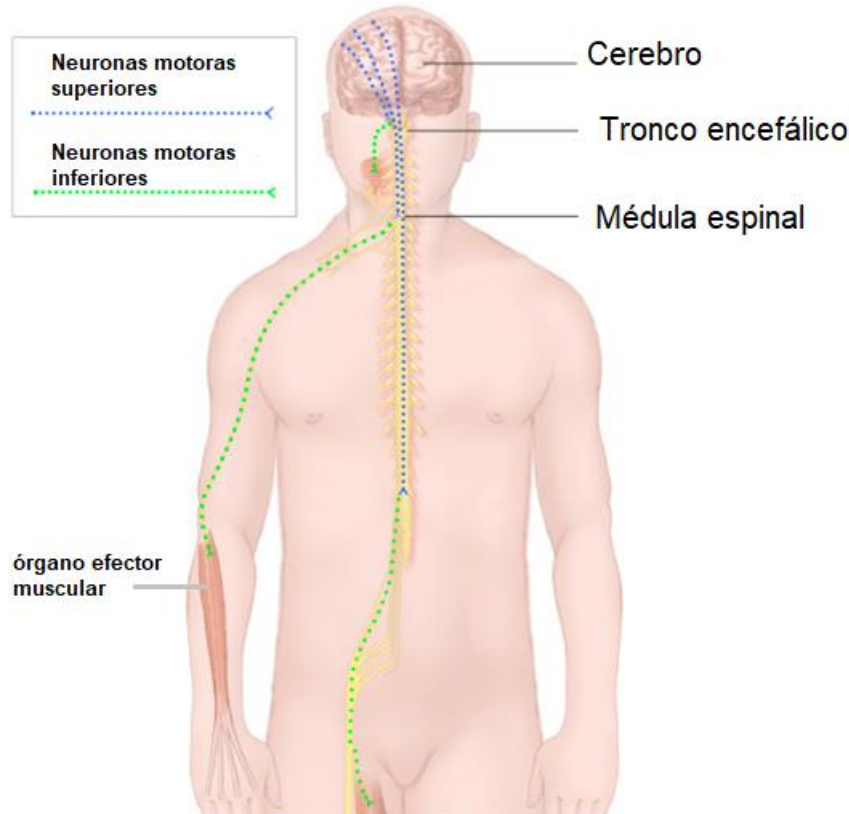


Figura1. Representación del sistema motor primario que muestra las conexiones entre la NMS, NMI y el órgano efector muscular (Modificado de Oskarsson et al.,2018).

Como consecuencia de este deterioro, el enfermo sufre una parálisis muscular que se extiende a diversas regiones, provocando debilidad muscular, espasticidad, parálisis y atrofia muscular, lo cual afecta a actividades cotidianas como la movilidad, el habla, la deglución o la respiración. (Oskarsson et al., 2018).

La ELA es una enfermedad que se caracteriza por su alta mortalidad, con tasas de fallecimiento del 50% a los 3 años del diagnóstico y del 90 % a los 5 años. Solo el 5-10 % de los casos la supervivencia supera los 5 años (Štětkářová y Ehler, 2021).

6. DESARROLLO

6.1. Conocimientos de la enfermedad a lo largo de la historia

Los primeros datos sobre la enfermedad datan de 1830, cuando Charles Bell publica en su trabajo: “El sistema nervioso del cuerpo humano”, la primera descripción conocida de un paciente con afectación a nivel bulbar.

Es en 1869 cuando Jean-Martin Charcot describe por primera vez las características fisiopatológicas de la ELA.

En 1993 se identificaron las mutaciones a nivel de SOD-1, uno de los genes que parecía estar relacionado con el desarrollo de la enfermedad.

Posteriormente, en 1996, se aprobó el uso del Riluzol como único fármaco para el tratamiento de la enfermedad. Actualmente, sigue siendo el único fármaco aprobado.

En el año 2013 se inició el proyecto MinE¹ con el objetivo de poder identificar los factores genéticos implicados en el desarrollo de la ELA.

En 2014, se difundió el famoso reto viral conocido como “Ice Bucket Challenge” o desafío del cubo de hielo. Una iniciativa con la que se consiguió recaudar más de 84 millones de dólares que se destinarían a la investigación de la ELA (Fundación Luzon).

6.2. Tipos de ELA

Actualmente, hay dos formas principales para clasificar a la ELA (Talbot et al., 2016):

1. ELA Familiar (ELAf): Es aquella en la que los pacientes presentan al menos dos parientes de primer o segundo grado con esta enfermedad. Representa el 5-10 % de los casos. Se han identificado distintos mecanismos que pueden favorecer la aparición de este tipo.
2. ELA Esporádico (ELAe): A diferencia de la anterior, en este caso los pacientes no presentan antecedentes familiares. Además, en el 90-95 % de los casos las causas por las que se desarrolla la enfermedad no se conocen tal y como se muestra en la figura 2.

¹ Proyecto MinE: Tiene como objetivo analizar el perfil de ADN completo de al menos 15.000 personas con ELA y compararlo con el ADN de 7.500 personas control que no sufren la enfermedad para poder descubrir la asociación entre variaciones específicas en los genes y la ELA.

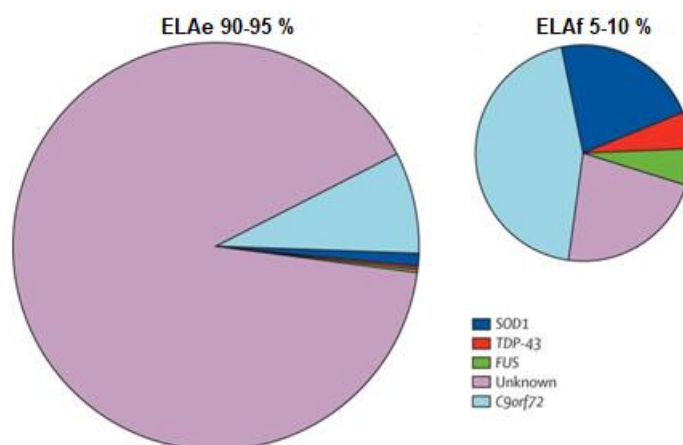


Figura 2. Representación del porcentaje de ELAe y ELAf con indicación de las causas (Turner MR et al., 2013).

6.3. Epidemiología

La ELA es la tercera enfermedad neurodegenerativa con más incidencia a nivel mundial, tras la demencia y la enfermedad de Parkinson. Los estudios realizados en la población occidental muestran una incidencia entre 1 a 2 casos por cada 100.000 habitante al año (Camacho A et al., 2018)

Además, existen estudios multirraciales que demuestran una mayor incidencia en la población blanca con respecto a la mestiza, así como una incidencia menor en la población afroamericana (Camacho A et al., 2018)

Por otro lado, los estudios han demostrado que la incidencia es ligeramente superior en hombres que en mujeres.

En cuanto a la prevalencia de la enfermedad, podemos decir que es baja, variando de 2 a 5 casos por cada 100.000 habitantes.

Probablemente esto se deba a la alta tasa de mortalidad que presenta la enfermedad (Camacho et al., 2018).

Los diferentes estudios llevados a cabo en la población española han mostrado una incidencia y prevalencia similar a la que se observa en otras áreas geográficas, con 1.4 y 5.4 casos por cada 100.000 habitantes (Camacho et al., 2018).

6.4. Etiopatogenia

A pesar de los avances que se han realizado en las últimas décadas, los mecanismos patogénicos implicados en el desarrollo de la ELA, especialmente en la ELAe, aún no están claros (Mejzini et al., 2019).

En la figura 3 se muestran los múltiples mecanismos que pueden estar relacionados con la aparición de la enfermedad:

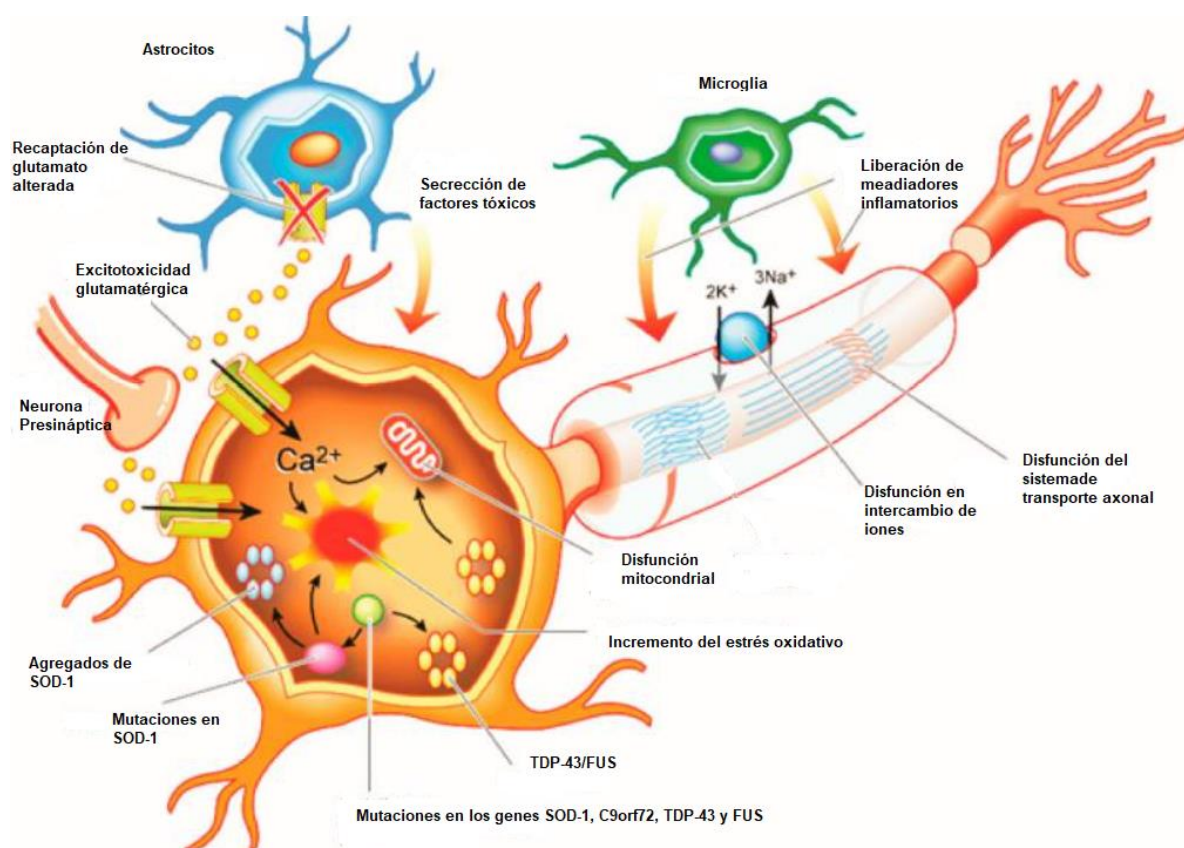


Figura 3. Mecanismos implicados en el desarrollo de la ELA. (Modificado de Van den Bos et al., 2019)

Dentro de estos mecanismos, en la ELAe destacan los mecanismos genéticos que pueden ser responsables de su aparición, además de los mecanismos moleculares que favorecen el desarrollo de la enfermedad.

A continuación se explican los diferentes mecanismos genéticos y moleculares que se han relacionado con la aparición de la ELA:

6.4.1. Mecanismos genéticos

La ELA es una enfermedad genéticamente heterogénea con más de 50 posibles genes causantes (Boylan., 2015). Gracias a los avances en la tecnología genética y la capacidad de manejar datos extensos obtenidos a partir de la secuenciación del ADN, se ha observado que existen cuatro genes que pueden ser responsables de la aparición de la ELAf además de participar en el desarrollo de la ELAe (figura 4): el gen TARDBP, el gen FUS, el gen C9orf72 y el gen SOD-1 (Mejzini et al., 2019).

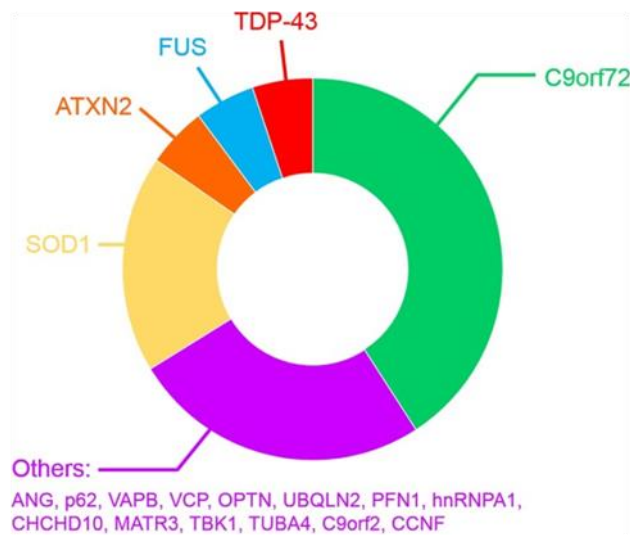


Figura 4: Frecuencia de genes mutados en pacientes con ELA (Mejzini et al., 2019).

El primer gen mutado que se identificó en la ELAf es el gen que codifica la superóxido dismutasa de Cu/Zn (SOD-1). Una enzima antioxidante que protege a las neuronas de los radicales superóxidos que se producen durante la respiración celular. (Ghavami et al., 2014). Se ha observado que las mutaciones en el gen SOD-1 están relacionadas con una disminución de su actividad enzimática en un 50-80%, lo que provoca un aumento del estrés oxidativo generando una disfunción mitocondrial o un aumento de la excitotoxicidad (Mejzini et al., 2019).

Por otro lado, se sabe que la mutación más frecuente, encontrada en pacientes que sufren la enfermedad, es la que afecta a un gen denominado C9orf72. Este hecho, podría estar relacionado con la producción de péptidos de penetración celular (PPC) ricos en arginina, un aminoácido que por su carga positiva y naturaleza química se une

con mucha avidez a los ácidos nucleicos, es decir, al ADN o al ARN (Lafarga et al., 2021).

Los últimos estudios demuestran que la presencia de estos péptidos ricos en arginina provocan el desplazamiento generalizado de todas las proteínas que normalmente interaccionarían con el ADN y el ARN.

En consecuencia, cualquier reacción que implique a los ácidos nucleicos, como la transcripción del ARN, la traducción, empalme y degradación, o la replicación y reparación del ADN, se verán perjudicados por la presencia de dichos péptidos (Lafarga et al., 2021).

6.4.2. Mecanismos moleculares

Los mecanismos moleculares que se han visto implicados en la degeneración de la neurona motora (NM) en la ELA son principalmente, la disfunción mitocondrial, la apoptosis, la neuroinflamación y la excitotoxicidad mediada por glutamato. A continuación se explica cada uno de ellos:

6.4.2.1. Disfunción mitocondrial

La mitocondria es importante en la supervivencia celular así como en el metabolismo, participa en la producción de ATP, controla la homeostasis del calcio y la apoptosis entre otras funciones importantes en el mantenimiento adecuado de las neuronas (Smith et al., 2019). Este hecho implica que el buen estado de la mitocondria sea imprescindible para la supervivencia de la neurona y, por lo tanto, para el buen desarrollo de su actividad.

La disfunción mitocondrial por sí sola no es una causa principal en el desarrollo de la enfermedad, pero sí una consecuencia de otros mecanismos que también están implicados en la aparición de la enfermedad (Smith et al., 2019).

En las NM de los pacientes de ELA se ha podido observar que las mitocondrias presentan una apariencia hinchada y vacuolada, haciendo que su función esté alterada (Smith et al., 2019).

Esta relación se pudo establecer tras el descubrimiento de mutaciones en la proteína mitocondrial CHCHD10, lo que provoca una alteración de las crestas y de la estructura interna de las mitocondrias (Smith et al., 2019).

Las consecuencias principales de estas alteraciones son:

- Un aumento de la concentración de especies reactivas del oxígeno, además de activar la acción de la enzima óxido nítrico sintasa (NOS). Cuando esto ocurre, se combinan con el óxido nítrico, dando lugar a la formación de peroxinitrito, un compuesto que inhibe la actividad de la enzima glutamina sintasa y altera la capacidad de la tirosina quinasa para fosforilar los residuos de tirosina. Un proceso clave en muchas vías de señalización intracelular (Smith et al., 2019). La alta presencia de ROS puede provocar la activación de enzimas proteolíticas como las caspasas, generándose un desequilibrio entre los compuestos pro-apoptóticos y los anti-apoptóticos.
- La pérdida del control de la homeostasis del calcio, lo cual genera un aumento de los niveles de calcio citosólico e interrumpe los procesos celulares dependientes de este ión. Por otro lado, es importante tener en cuenta que las NM son más vulnerables a los daños derivados de la rotura de la homeostasis del calcio en comparación con otras poblaciones celulares durante la neurotransmisión excitatoria, debido a que expresan un alto número de receptores AMPA permeables al calcio en el terminal post-sináptico (Smith et al., 2019).

6.4.2.2. Apoptosis

Otro de los mecanismos sugeridos para explicar el desarrollo de la ELA es la apoptosis, un mecanismo de muerte celular programada que se encarga de controlar la eliminación de células dañadas o células que pueden ser perjudiciales para el organismo. La muerte celular programada es imprescindible para el desarrollo neuronal normal, principalmente, porque actúa regulando el número y los tipos celulares en el cerebro y la médula espinal en desarrollo, además de construir una red neuronal eficiente (Ghavami et al., 2014).

Los principales componentes neuronales que se encargan de llevar a cabo la apoptosis en las neuronas están formados por proteínas de la familia Bcl-2 (proteínas anti-apoptóticas) y las caspasas (Ghavami et al., 2014). Dentro de las proteínas pro-apoptóticas, solo BH3 responde a diferentes señales de muerte celular como puede ser el estrés oxidativo que se observa en la ELA.

Este hecho implica, que se genere un desequilibrio provocado por el secuestro de moléculas anti-apoptóticas y que se liberen las proteínas pro-apoptóticas Bax y

Bak las cuales se insertan en la membrana mitocondrial externa. La inserción de Bax y Bak en la membrana mitocondrial determina en gran medida si se desencadena la activación de las caspasas y por consiguiente, la muerte celular (Figura 5) (Ghavami et al., 2014).

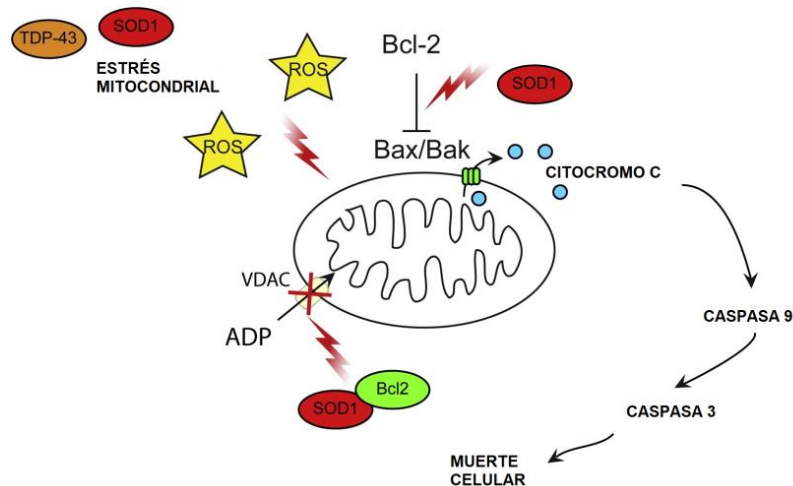


Figura 5. Señalización pro-apoptótica (Modificado de Smith et al., 2019).

6.4.2.3. Alteración a nivel de las células gliales: Neuroinflamación

Los estudios histológicos de la médula espinal de pacientes que padecen ELA demuestran la presencia de microglía activada e infiltrados linfocíticos evidenciando, por tanto, un estado de neuroinflamación. Esta respuesta inflamatoria participa en la degeneración y la disfunción de las NM desde el inicio de la enfermedad y aumenta a medida que la enfermedad avanza (Riancho et al., 2019).

Además, las muestras biológicas de pacientes con ELA han mostrado la presencia de mediadores inflamatorios con un aumento característico de los niveles IL-8 en líquido cefalorraquídeo (Riancho et al., 2019).

Por otro lado, ante la presencia de una lesión, los astrocitos sufren un cambio estructural dando lugar a una astrocitosis o gliosis. Esto puede contribuir a la formación de radicales libres que favorecen el daño neuronal y llevan a una menor expresión de la subunidad GLUR-2 en los receptores AMPA lo que genera que estos receptores se vuelvan permeables al ión de calcio (Riancho et al., 2019).

6.4.2.4. Excitotoxicidad mediada por glutamato

Son varios los estudios que sugieren que la excitotoxicidad juega un papel importante en el desarrollo de la ELA (Riancho et al., 2019).

El glutamato es el neurotransmisor excitatorio por excelencia del SNC. Presenta un sistema de retroalimentación positivo, es decir, su liberación promueve una mayor liberación.

Para limitar este mecanismo existen transportadores que se encargan de retirarlo del medio, entre los cuales nos encontramos con EAAT-1 y EAAT-2, ambos en astrocitos, y EAAT-3 en neurona. En algunos pacientes con ELA se ha podido observar una disminución de expresión de EAAT-2 (Riancho et al., 2019).

Si no se elimina el glutamato de la hendidura sináptica, se produce la sobreactivación de los receptores de glutamato NDMA y AMPA lo que conduce a una elevación sostenida de los niveles de calcio intracelular. Dicha elevación inicia una cascada de eventos que termina provocando la muerte celular (Riancho et al., 2019).

Además, los receptores AMPA son los encargados de mediar gran parte de la neurotransmisión glutamatérgica en el SNC. La permeabilidad al calcio que presentan los receptores AMPA está mediada por una subunidad proteica que recibe el nombre GluR-2, su presencia hace que el canal se vuelva impermeable al calcio (los astrocitos son capaces de modular la expresión de GluR-2 en las neuronas) (Riancho et al., 2019).

Se ha observado que las NM presentan una especial vulnerabilidad a la excitotoxicidad derivada de la activación de los receptores AMPA, ya que presentan una expresión disminuida de la subunidad GluR-2, haciendo que estos receptores se vuelvan permeables al ión de calcio favoreciendo así la excitotoxicidad (Riancho et al., 2019).

Por otro lado, en autopsias realizadas a pacientes con ELA se ha podido observar la ausencia de Calbindina y Parvalbumina (proteínas de unión al calcio) en las NM (Ragagnin et al., 2019).

6.5. **Sintomatología**

Como hemos mencionado, a medida que avanza la enfermedad se produce un deterioro gradual que termina provocando la muerte de las NM, perdiendo la comunicación entre el cerebro y la musculatura esquelética. Como consecuencia, los músculos dejan de funcionar de forma adecuada provocando que el paciente comience

a sentir debilidad muscular, lo que finalmente deriva en una atrofia muscular que terminará afectando a casi todos los músculos del cuerpo (Esser et al., 2019)

Finalmente, se genera una incapacidad a la hora de realizar tareas cotidianas tales como la ingesta de alimentos, la respiración o incluso, la comunicación (Esser et al., 2019).

Por otro lado, la mayoría de los pacientes se ven afectados por alteraciones cognitivas y conductuales graves que pueden llegar a provocar una angustia adicional. En esta línea se ha observado que presentan una mayor sintomatología depresiva y ansiosa, desesperanza e incluso, el deseo de una muerte apresurada (Caga et al., 2019).

6.6. Diagnóstico

A pesar de los esfuerzos que se realizan, a día de hoy el diagnóstico de la ELA sigue siendo todo un reto. La sintomatología inicial suele ser muy inespecífica lo que hace que el paciente tarde en consultarlo con su médico. El tiempo que transcurre desde el inicio de los síntomas hasta la confirmación del diagnóstico se establece entre 9 y 14 meses. Este período podría acortarse si el médico de atención primaria realizase pruebas adicionales rápidamente, ya que por lo general, el tiempo dedicado a consultar a varios especialistas a menudo aumenta el tiempo necesario para el diagnóstico, algo que es crucial en una enfermedad como la ELA (Matharan et al., 2020).

Los criterios de diagnóstico de la ELA están definidos por los criterios de *El Escorial*. Según estos criterios la ELA se puede clasificar en cuatro categorías, tal y como se recoge en la tabla 1 (Campanari et al., 2019).

Tabla 1. Criterios para el diagnóstico de la ELA.

El diagnóstico de la ELA requiere:	Categorías de la ELA	Deben de estar ausentes	El diagnóstico de la ELA se apoya en
Signos de NMS	Definida: NMS + NMI en tres regiones	Trastornos sensitivos.	Fasciculaciones en una o más regiones.
	Probable: NMS + NMI en dos regiones	Disfunción esfinteriana Problemas visuales	EMG con cambios neurológicos.
Signos de NMI	Posible: NMS + NMI en una región, NMS en dos o tres regiones (ELP).	Enfermedad de Parkinson y Alzheimer	Velocidades de conducción motora y sensitiva normales (latencias distales pueden estar aumentadas).
Curso progresivo		Exclusión de otras entidades que mimetizan la ELA	Ausencia de bloqueo de conducción
	Sospecha: NMI en dos o tres regiones (AMP)		

Regiones: Bulbar, cervical, torácica y lumbo sacra.

AMP: Atrofia muscular progresiva

ELP: Esclerosis lateral primaria

A pesar de que estos criterios fijan los requisitos esenciales para el diagnóstico de la ELA, son muchos los neurólogos y médicos que no logran diagnosticar de forma correcta la enfermedad. Este hecho demuestra la baja sensibilidad clínica que presentan dichos criterios. Por esta razón, es necesario realizar pruebas de laboratorio que son útiles para excluir otras enfermedades y de esta manera confirmar la presencia de la enfermedad. Tales pruebas incluyen estudios de conducción nerviosa y electromiograma, resonancia magnética y tomografía computarizada de la columna y el cerebro, identificación de marcadores bioquímicos tanto en sangre como en LCR y biopsia del músculo y nervio (Campanari et al., 2019).

6.7. Tratamiento

Es importante considerar tanto el tratamiento farmacológico como el tratamiento no farmacológico, debido a que a medida que la enfermedad avanza el paciente verá cada vez más comprometida su vida.

A continuación se presentan los principales tratamientos para los pacientes con ELA:

6.7.1. Tratamiento no farmacológico

A pesar de que la ELA es una enfermedad crónica y degenerativa, la calidad de vida de los pacientes o incluso su tiempo de supervivencia puede mejorar de forma significativa con una actuación médica correcta (Orient-López et al., 2006).

El tratamiento neurorrehabilitador se basa en un proceso realizado por un equipo multidisciplinar con el objetivo de mejorarla independencia de los pacientes garantizando así una mejor calidad de vida. Dicho tratamiento debe de cumplirse durante todo el periodo de tiempo desde que se diagnostica la enfermedad hasta su fase terminal (Orient-López et al., 2006).

Este abordaje requiere de un equipo sanitario multidisciplinar, formado por especialistas como por ejemplo neurólogos, fisioterapéuticas, logopedas (Gómez Fernández et al., 2001).

6.7.2. Tratamiento farmacológico actual: Riluzol

Como se ha mencionado anteriormente en los pacientes con ELA el metabolismo glutamato y su transporte a nivel del cerebro se ve alterado. Es por esta razón, que para su tratamiento se sugirieron fármacos que actuaran a nivel del sistema glutamatérgico como posibles agentes terapéuticos (Dimitriadi et al., 2013). En esta línea, el Riluzol (2-amino-6 trifluorometoxibenzotiazol) un compuesto que inicialmente se identificó como un relajante muscular de acción central y que posteriormente, demostró que modulaba indirectamente la transmisión glutamatérgica, se presenta hasta día de hoy como el único tratamiento de la ELA (Zhang et al., 2012).

En las próximas líneas del trabajo se presenta el mecanismo de acción del Riluzol, sus características farmacocinéticas y sus efectos adversos e inconvenientes.

6.7.2.1. Mecanismo de acción del Riluzol

El mecanismo de acción del Riluzol (Thompson et al., 2018) sigue sin determinarse claramente, si bien se sabe que actúa mediante diferentes vías:

- Inhibición de los canales de Na⁺ voltaje dependientes de los terminales presinápticos: El Riluzol a concentraciones bajas presenta la capacidad de unirse de forma selectiva a la subunidad alfa de los canales de Na⁺ voltaje dependientes cuando se encuentran en su estado inactivo. Este bloqueo reduce el flujo de iones de sodio e indirectamente reduce el efecto del exceso de

glutamato en la cavidad sináptica de las neuronas motoras, evitando así su muerte progresiva (Bellingham, 2011).

- Activación de los canales de K^+ de pequeña conductancia (SK) activados por calcio. Esta vía es especialmente relevante, es la vía utilizada como punto de partida para la investigación de fármacos que presenten un mecanismo similar al del Riluzol.

Se cree que el Riluzol es capaz de actuar como un modulador alostérico positivo de los canales SK.

Los canales SK (Kshatri et al., 2018) están formados por 6 subunidades (S1-S6), las subunidades S5-S6 forman el poro del canal. Presentan también dos dominios citosólicos N- y C- terminales como se puede observar en la figura 6.

Estructura de los canales SK

($K_{Ca} 2.x$ and $K_{Ca} 3.1$)

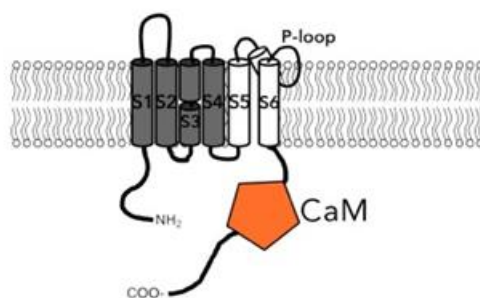


Figura 6. Estructura de los canales SK (Modificado de Kshatri et al., 2018.)

Una de las características de este tipo de canales es que su activación es independiente del voltaje de membrana.

La apertura de este tipo de canal se produce por un aumento de las concentraciones de Ca^{2+} intracelular, que es detectado por una proteína, la Calmodulina (CaM), la cual se mantiene unida al canal por la presencia de un dominio de unión denominado CaMBD (Zhang et al., 2012).

La unión del Ca^{2+} a la CaM provoca un cambio conformacional que hace que el complejo CaM-CaMBD se reorganice en forma de dímeros, generándose así la apertura del poro del canal.

La activación de los canales SK disminuyen la formación de potenciales de acción y por lo tanto, colaboran en la regulación, por la acción de Ca^{2+} , de la excitabilidad neuronal, la transmisión sináptica y la plasticidad en el SNC (Zhang et al., 2012).

El Riluzol es capaz de penetrar en el núcleo hidrofóbico del complejo formado entre el canal y la CaM (complejo SK/CaM). Como consecuencia de la unión del Riluzol, las cadenas laterales de la CaM se reorganizan para acomodar al fármaco, esto provoca la activación y por lo tanto, la apertura del canal reduciendo la hiperexcitabilidad neuronal (Cho et al., 2018).

6.7.2.2. Características farmacocinéticas del Riluzol

Entre las características farmacocinéticas del Riluzol (Agencia Europea de Medicamentos [EMA], 2020) cabe destacar que tras su administración por vía oral su absorción es rápida y prácticamente completa (se absorbe alrededor del 90 % de la dosis administrada), alcanzándose las concentraciones máximas a nivel plasmático al cabo de 60-90 minutos.

Una vez absorbido se distribuye rápidamente siendo capaz de atravesar la barrera hematoencefálica. Por otro lado, presenta una alta unión a las proteínas plasmáticas, sobre todo a la albúmina sérica y a las lipoproteínas (EMA, 2020)

La principal vía metabólica es una reacción de oxidación mediada por la acción del Citocromo P-450 1A2, dando lugar al principal metabolito activo, el N-hidroxi-Riluzol, que es rápidamente glucoronconjugado a O- y N-glucurónidos (EMA). La semivida de eliminación oscila entre 9 - 15 horas, y su eliminación se produce principalmente por la orina.

Inicialmente el Riluzol se comercializaba únicamente en forma de comprimido, sin embargo actualmente, se presenta mediante dos formas farmacéuticas: en forma de comprimido oral bajo el nombre *Rilutek*® y en forma de suspensión oral, *Teglutik*® (Dyer et al., 2017). Esta formulación líquida proporciona una opción terapéutica importante en aquellos pacientes en los que la enfermedad está avanzada y presentan problemas para la deglución. Este hecho implica por parte del paciente un mayor cumplimiento del tratamiento, obteniéndose un mejor resultado y una mejor calidad de vida (Dyer et al., 2017).

6.7.2.3. Efectos adversos e inconvenientes del Riluzol

La principal limitación que presenta el Riluzol es que es un fármaco que no es capaz de inhibir la progresión de la enfermedad.

Las principales reacciones adversas observadas por el consumo de Riluzol se recogen en la tabla 2 (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [AEMPS]):

Tabla 2. Efectos adversos del Riluzol

Efectos adversos	Muy frecuente	Frecuente	Poco frecuente
Trastornos de la sangre y sistema linfático			Anemia
Trastornos del sistema inmunológico			Reacción anafiláctica Angioedema
Trastornos del Sistema nervioso		Cefalea Mareo Somnolencia	
Trastornos cardiovasculares		Taquicardia	
Trastornos Respiratorio		Enfermedad pulmonar intersticial	
Gastrointestinales	Nauseas	Diarrea Vómitos Dolor abdominal	Pancreatitis
Hepato-biliares	Pruebas de función hepática anormal²		Hepatitis
Trastornos generales	Astenia	Dolor	

Este hecho implica la necesidad de diseñar nuevas estrategias terapéuticas que puedan ser útiles como tratamientos futuros de la enfermedad.

²Hepatotoxicidad: Se observa una elevación de las transaminasas leve y transitoria, en caso de que la elevación fuera 5 veces lo normal sería conveniente retirar el tratamiento. Es necesario realizar controles analíticos durante los tres primeros meses y trimestrales hasta completar el año.

6.7.3. Nuevas estrategias terapéuticas

Debido al elevado coste de la investigación y la necesidad de un periodo largo para desarrollar nuevos medicamentos, *el reposicionamiento de fármacos* para el tratamiento de enfermedades comunes o raras se está convirtiendo en una alternativa atractiva. Esta propuesta consiste en la utilización de compuestos ya existentes para el tratamiento de otras enfermedades, lo que conlleva a un menor riesgo por un mayor conocimiento de los posibles efectos adversos, un menor coste en el desarrollo y plazos de puesta a disposición de los enfermos más cortos (Pushpakom et al., 2019).

A continuación en la tabla 3 se muestran los principales fármacos que se postulan como posibles candidatos al tratamiento de la ELA (Kiernan et al., 2021):

Tabla 3. Posibles candidatos al tratamiento de la ELA

Nombre medicamento	Uso actual	Mecanismo patógeno dirigido	Resultados en ensayos clínicos
Misitininb	Mastocitosis Asma grave	Neuroinflamación (microglia)	Desaceleración significativa en el deterioro funcional
Rasagilina	Enfermedad del Parkinson	Estrés oxidativo y apoptosis	Sin efecto significativo
Perampanel		Excitotoxicidad de glutamato (mediado por receptor AMPA)	Pendiente de más datos
Edavarona³	Accidente cerebrovascular agudo	Estrés oxidativo	Ralentización significativa de la progresión de la ELA frente a placebo.
Retigabina /Ezegobina	Epilepsia	Hiperexcitabilidad neuronal	Seguro Pendiente de más datos

³**Edavarona:** Un ensayo clínico en fase 3 mostró que era un fármaco que frenaba la progresión de la enfermedad, basándose en esos resultados la Edavarona se aprobó por la FDA en 2017. Sin embargo, un estudio multicéntrico realizado en Europa no tuvo un resultado positivo y por lo tanto, es probable que la aprobación de este medicamento en Europa requiera de pruebas adicionales.

Entre las distintas alternativas presentadas en la tabla 3, el antiepiléptico **Retigabina⁴ / Ezegobina⁵**, un fármacos que pertenece a la nueva generación de antiepilépticos lo que hace que sea útil en el tratamiento de convulsiones de inicio parcial con o sin generalización secundaria en el adulto, se presenta como una interesante alternativa para el desarrollo de un posible tratamiento futuro para la ELA.

Esto se debe principalmente a que la Retigabina es un fármaco cuyo mecanismo de acción es muy similar al del Riluzol, es decir, actúa como un modulador alostérico positivo de los canales de potasio KCNQ2-5 (Kv7.2-7.5), estos canales de potasio se expresan en neuronas y son realmente importantes ya que se les relaciona con la excitabilidad neuronal, una de las características importantes de los trastornos neurodegenerativos como la ELA.

La unión de la Retigabina a un bolsillo hidrofóbico que se encuentra cerca de la compuerta del canal hace que sea un fármaco capaz de aumentar el número de canales KCNQ 2-5 que están abiertos en reposo y también los prepare para generar una respuesta más rápida y prolongada en el tiempo ante un aumento de excitabilidad neuronal (Gunthorpe et al., 2012).

Para poder determinar si la Retigabina es capaz de disminuir la excitabilidad de las neuronas motoras y espinales en la ELA se realizó un ensayo clínico (Wainger, 2019) en fase 2, doble ciego con placebo en el que los pacientes fueron aleatorizados para recibir una dosis de 600 mg/día o 900 mg/día de Retigabina o un placebo durante 10 semanas (Wainger et al., 2021).

La conclusión que se obtuvo tras el ensayo es que la Retigabina disminuye la excitabilidad de las neuronas motoras corticales y espinales en pacientes con ELA.

Aun así será necesario obtener más datos sobre el fármaco y su capacidad para actuar como posible tratamiento futuro de la ELA (Wainger et al., 2021).

⁴Retigabine: Nombre comercial

⁵Ezegobina: Nombre adoptado en los Estados Unidos.

7. CONCLUSIÓN

Resulta evidente la necesidad de desarrollar nuevas terapias para el tratamiento de la ELA, una enfermedad que actualmente carece de un tratamiento farmacológico eficaz y que presenta un diagnóstico que, en muchas ocasiones, es tardío. Por ello, es crucial destacar la importancia que presenta a día de hoy en este tipo de pacientes el uso del tratamiento neurorrehabilitador, con el que no solo se mejora la calidad de vida del propio paciente sino también la de su entorno.

Será fundamental también tener en cuenta la importancia que presenta el *reposicionamiento de fármacos*, como una útil y eficaz alternativa para el descubrimiento de nuevos tratamientos farmacológicos que puedan ser empleados en un futuro.

Desde mi punto de vista, es importante nombrar también que toda investigación de cualquier tipo de enfermedad requiere de un soporte económico, por ello, considero que es necesario un aporte económico institucional y público que aporte un poco de esperanza a estos enfermos.

Por último, sería indispensable sensibilizar a los profesionales de la salud, a los medios de comunicación o a la ciudadanía en conjunto sobre la necesidad de poner en valor el cuidado de estos enfermos así como, dar más visibilidad a esta enfermedad.

8. BIBLIOGRAFIA

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS. Rilutek. https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/96010001/FT_96010001.pdf

Agencia Europea del Medicamento [EMA] (2020). *Rilutek*. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rilutek>

Bellingham MC (2011). Una revisión de los mecanismos de acción neuronales y la eficacia clínica del riluzol en el tratamiento de la esclerosis lateral amiotrófica: ¿qué hemos aprendido en la última década ?. *Neurociencia y terapéutica del SNC* , 17 (1), 4-31. <https://doi.org/10.1111/j.1755-5949.2009.00116.x>

Boylan K. (2015). Esclerosis lateral amiotrófica familiar. *Clínicas neurológicas*, 33 (4), 807–830. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2015.07.001>

Caga, J., Hsieh, S., Lillo, P., Dudley, K. y Mioshi, E. (2019). El impacto de los síntomas cognitivos y conductuales en los pacientes con ELA y sus cuidadores. *Fronteras en neurología*, 10 , 192. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00192>

Camacho, A., Esteban, J., & Paradas, C. (2018). Informe de la fundación del cerebro sobre el impacto social de la esclerosis lateral amiotrófica y las enfermedades neuromusculares. *Neurología*, 33(1), 35-46. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802973-2.00013-6>

Campanari, M., Bourefis, A., & Kabashi, E. (2019). Diagnostic challenge and neuromuscular junction contribution to ALS pathogenesis. *Frontiers in Neurology*, 10, 68. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00068>

Cho, L. T., Alexandrou, A. J., Torella, R., Knafels, J., Hobbs, J., Taylor, T., Loucif, A., Konopacka, A., Bell, S., Stevens, E. B., Pandit, J., Horst, R., Withka, J. M., Pryde, D. C., Liu, S., & Young, G. T. (2018). An Intracellular Allosteric Modulator Binding Pocket in SK2 Ion Channels Is Shared by Multiple Chemotypes. *Structure (London, England : 1993)*, 26(4), 533–544.e3. <https://doi.org/10.1016/j.str.2018.02.017>

Dimitriadi, M., Kye, M. J., Kalloo, G., Yersak, J. M., Sahin, M., & Hart, A. C. (2013). The neuroprotective drug riluzole acts via small conductance Ca²⁺-activated K⁺ channels to ameliorate defects in spinal muscular atrophy models. *The Journal of Neuroscience*, 33(15), 6557-6562.

Dyer, AM y Smith, A. (2016). Suspensión oral de riluzol 5 mg / ml: para la administración optimizada del fármaco en la esclerosis lateral amiotrófica. *Diseño, desarrollo y terapia de fármacos* , 11 , 59–64. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S123776>

Esser, P., Metelmann, M., Hartung, T., Claßen, J., Mehnert, A., & Koranyi, S. (2019). Psychosoziale Versorgung bei Patienten mit Amyotropher Lateralsklerose: Ein narrativer Review [Psychosocial Care For Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Narrative Review]. *Psychotherapie, Psychosomatik, medizinische Psychologie*, 69(9-10), 372–381. <https://doi.org/10.1055/a-0806-7862>

Ghavami, S., Shojaei, S., Yeganeh, B., Ande, S. R., Jangamreddy, J. R., Mehrpour, M., et al. (1973). Progress in neurobiology. *Progress in Neurobiology*, 112, 24-49. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2013.10.004>

Gómez Fernández, L., & Calzada Sierra, D. J. (2001). Importancia del tratamiento rehabilitador multifactorial en la esclerosis lateral amiotrófica [The importance of multifactorial rehabilitation treatment in amyotrophic lateral sclerosis]. *Revista de neurología*, 32(5), 423–426.

Gunthorpe, M. J., Large, C. H., & Sankar, R. (2012). The mechanism of action of retigabine (ezogabine), a first-in-class K⁺ channel opener for the treatment of epilepsy. *Epilepsia*, 53(3), 412–424. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03365.x>

Investigación (área científica por la ELA) [Internet]. Fundación Luzón unidos contra la ELA. Disponible en: <https://ffluzon.org/investigacion/>

Jaiswal M. K. (2019). Riluzole and edaravone: A tale of two amyotrophic lateral sclerosis drugs. *Medicinal research reviews*, 39(2), 733–748. <https://doi.org/10.1002/med.21528>

Kiernan, MC, Vucic, S., Talbot, K., McDermott, CJ, Hardiman, O., Shefner, JM, Al-Chalabi, A., Huynh, W., Cudkovicz, M., Talman, P., Van den Berg, LH, Dharmadasa, T., Wicks, P., Reilly, C. y Turner, MR (2021). Mejora de los resultados de los ensayos clínicos en la esclerosis lateral amiotrófica. *Reseñas de la naturaleza. Neurología* , 17 (2), 104-118. <https://doi.org/10.1038/s41582-020-00434-z>

Kshatri, A. S., Gonzalez-Hernandez, A., & Giraldez, T. (2018). Physiological Roles and Therapeutic Potential of Ca²⁺ Activated Potassium Channels in the Nervous System. *Frontiers in molecular neuroscience*, 11, 258. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2018.00258>

Lafarga, V., Sirozh, O., Díaz-López, I., Galarreta, A., Hisaoka, M., Zarzuela, E., et al. (2021). Widespread displacement of DNA- and RNA-binding factors underlies toxicity of arginine-rich cell-penetrating peptides. *The EMBO Journal*, n/a(n/a), e103311. <https://doi.org/10.15252/emj.2019103311>

Lu, H., Le, W. D., Xie, Y. Y., & wang, X. P. (2016). Terapia actual de medicamentos en esclerosis lateral amiotrófica. *Neurofarmacología actual*, 14(4), 314-321. <https://doi.org/10.2174/1570159x14666160120152423>

Matharan, M., Mathis, S., Bonabaud, S., Carla, L., Soulages, A. y Le Masson, G. (2020). Minimizar el retraso diagnóstico en la esclerosis lateral amiotrófica: el papel de los profesionales no neurólogos. *Investigación en neurología internacional*, 2020, 1473981. <https://doi.org/10.1155/2020/1473981>

Mejzini, R., Flynn, L. L., Pitout, I. L., Fletcher, S., Wilton, S. D., & Akkari, P. A. (2019). ALS Genetics, Mechanisms, and Therapeutics: Where Are We Now?. *Frontiers in neuroscience*, 13, 1310. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.01310>

Orient-López, F., Terré-Boliart, R., Guevara-Espinosa, D., & Bernabeu-Guitart, M. (2006). [Neurorehabilitation treatment of amyotrophic lateral sclerosis]. *Revista De Neurología*, 43(9), 549-555.

Oskarsson B, Gendron TF, Staff NP. Amyotrophic Lateral Sclerosis: An Update for 2018. 2018 Nov;93(11):1617–28. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.04.007>

Pushpakom, S., Iorio, F., Eyers, P. A., Escott, K. J., Hopper, S., Wells, A., et al. (2019). Drug repurposing: Progress, challenges and recommendations. *Nature Reviews Drug Discovery*, 18(1), 41-58. <https://doi.org/10.1038/nrd.2018.168>

Ragagnin, A., Shadfar, S., Vidal, M., Jamali, M. S., & Atkin, J. D. (2019). Motor Neuron Susceptibility in ALS/FTD. *Frontiers in neuroscience*, 13, 532. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00532>

Riancho, J., Gonzalo, I., Ruiz-Soto, M., & Berciano, J. (2019). Why do motor neurons degenerate? Actualization in the pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis. ¿Por qué degeneran las motoneuronas? Actualización en la patogenia de la esclerosis lateral amiotrófica. *Neurología (Barcelona, Spain)*, 34(1), 27–37. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2015.12.001>

Štětkářová, I., & Ehler, E. (2021). Diagnostics of Amyotrophic Lateral Sclerosis: Up to Date. *Diagnostics* (Basel, Switzerland), 11(2), 231. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11020231>

Talbott, E. O., Malek, A. M., & Lacomis, D. (2016). Chapter 13 - the epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis. In M. J. Aminoff, F. Boller & D. F. Swaab (Eds.), *Handbook of clinical neurology* (pp. 225-238) Elsevier. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128029732000136>

Smith, E. F., Shaw, P. J., & De Vos, K. J. (2019). The role of mitochondria in amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroscience Letters*, 710, 132933. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2017.06.052>

Thompson, JM, Yakhnitsa, V., Ji, G. y Neugebauer, V. (2018). Efectos dependientes e independientes del canal de potasio activado por calcio (SK) de pequeña conductancia del riluzol sobre la actividad y los comportamientos de la amígdala relacionados con el dolor neuropático en ratas. *Neurofarmacología*, 138, 219-231. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2018.06.015>

Turner, MR, Hardiman, O., Benatar, M., Brooks, BR, Chio, A., de Carvalho, M., Ince, PG, Lin, C., Miller, RG, Mitsumoto, H., Nicholson, G., Ravits, J., Shaw, PJ, Swash, M., Talbot, K., Traynor, BJ, Van den Berg, LH, Veldink, JH, Vucic, S. y Kiernan, MC (2013). Controversias y prioridades en la esclerosis lateral amiotrófica. *La Lanceta. Neurología*, 12 (3), 310–322. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70036-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70036-X)

Van den Bos, M., Geevasinga, N., Higashihara, M., Menon, P. y Vucic, S. (2019). Fisiopatología y diagnóstico de la ELA: conocimientos de los avances en técnicas neurofisiológicas. *Revista internacional de ciencias moleculares*, 20 (11), 2818. <https://doi.org/10.3390/ijms20112818>

Wainger, B. (2019). *A phase 2 pharmacodynamic trial of ezogabine (retigabine) on neuronal excitability in amyotrophic lateral sclerosis* Retrieved from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02450552>

Wainger, B. J., Macklin, E. A., Vucic, S., McIllduff, C. E., Paganoni, S., Maragakis, N. J., Bedlack, R., Goyal, N. A., Rutkove, S. B., Lange, D. J., Rivner, M. H., Goutman, S. A., Ladha, S. S., Mauricio, E. A., Baloh, R. H., Simmons, Z., Pothier, L., Kassis, S. B., La, T., Hall, M., ... Cudkowicz, M. E. (2021). Effect of Ezogabine on Cortical and Spinal Motor Neuron Excitability in Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA neurology*, 78(2), 186–196. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.4300>

Zhang, M., Pascal, JM, Schumann, M., Armen, RS y Zhang, JF (2012). Identificación del bolsillo de unión funcional para compuestos que se dirigen a canales de potasio activados por Ca^{2+} small de pequeña conductancia. *Nature communications* , 3 , 1021. <https://doi.org/10.1038/ncomms2017>

