

Canalopatías: Un nuevo mecanismo fisiopatológico

J. Sillero E. de Cañete

Este trabajo recoge, bajo el concepto de canalopatías, una serie de procesos dispares que tienen en común la disfunción de ciertos canales iónicos situados en la membrana citoplasmática de las células excitables.

En los dos últimos decenios, a partir de las investigaciones fundamentales de NEHER y SACKMANN (1), REUTER (2), KEYNES (3), BEKKERS (4) y otros, hemos conocido

que la membrana citoplasmática de las células excitables contiene millares de canales parecidos a poros, los que al abrirse permiten el intercambio iónico entre la célula y el fluido intersticial que la rodea, en tanto que cerrados o inactivos se tornan impermeables a los iones. La transferencia significa un flujo transmembrana de millones de iones por segundo, y la dirección del trasiego viene determinada por los gradientes de concentración, de manera que Na^+ y Ca^{++} penetran al interior y el K^+ sale al espacio extracelular. Cada ión tiene sus canales específicos, cuya activación requiere determinado voltaje transmembrana (canales voltaje dependientes); el flujo a su través puede ser más o menos acelerado, y así hay canales «rápidos» (que siempre corresponden al sodio) y canales «lentos» (destinados al transporte de Na^+ , Ca^{++} y K^+). Poseemos incluso sustancias capaces de interferir específicamente el transfert: tetrodotoxina para los canales rápidos del so-

El concepto de canalopatía es fértil y trasciende al puro interés nosográfico, ya que clarifica mecanismos moleculares básicos pervertidos o ausentes, susceptibles de corrección terapéutica, incluyendo el recurso a la terapia génica, ya en perspectiva.

dió; 4-aminopiridina en los del potasio; cadmio y calcio antagonistas orgánicos (verapamilo, dihidropiridinas) en los canales cálcicos (5).

Un interesante

avance de estos últimos años ha sido la constatación de anomalías en el funcionamiento de estos canales, unas veces de carácter hereditario y otras adquiridas. Conocidas como «canalopatías», están en la base fisiopatológica de una variedad de procesos morbosos en la esfera muscular, en la nerviosa y en la de otros tejidos, mereciendo nuestra breve reflexión.

I. Las canalopatías musculares son afecciones hereditarias en las que existe una alteración de los canales iónicos en el músculo estriado. Los correspondientes a los canales del sodio y calcio son de transmisión dominante, y se producen por un cambio o mutación genética que induce la substitución de un aminoácido (no siempre el mismo). Tal mutación resulta en una variedad de síndromes que incluyen miotonía y parálisis (6). Por su parte, las canalopatías del cloro pueden ser dominantes o recesivas, pero su expresión clínica es siempre miotónica. Considerémoslas con algún detalle.

Palabras clave: Canales iónicos. Parálisis hipo- e hiperkaliémicas. Miotonías. QT largo. Mucoviscidosis.

Fecha de recepción: Mayo 1997.

a) Las canalopatías de los canales del sodio resultan responsables de cuadros clínicos de parálisis periódica hiperkaliémica, tanto en el hombre como ciertas razas de caballos (7). El cuadro paralítico se desencadena por el ejercicio prolongado (generalmente a su conclusión) y/o por la alimentación rica en potasio (alfalfa en los animales, plátanos por ejemplo en los humanos). Puede, por contra, resultar ventajoso el empleo de diuréticos que facilitan la pérdida renal de potasio (tiazidas). En los períodos interictales hay evidencia (en humanos no constante) de miotonía, que en los caballos es tan manifiesta clínicamente como para procurarles un aspecto muy musculado y contracciones espontáneas descritas como «gusanos bajo la piel» (8). Dentro de este grupo se inscribe también la paramiotonía congénita, en la que las crisis miotónicas son desencadenadas por el frío, dejando a su resolución una cierta debilidad muscular residual (9).

b) Al comentar la canalopatías de los canales cálcicos, hemos de tener presente la existencia de dos tipos de canales de distinta topografía: unos situados en la membrana citoplásmica, activables por los cambios de voltaje inducidos por los canales del sodio y que permiten entonces la penetración o flujo de calcio desde el exterior de la miofibrila al citosol; otros se ubican en el citoplasma mismo, a nivel del retículo sarcoplásmico, y su activación facilita la extrusión de Ca^{++} almacenado en el retículo al citosol, donde el catión se comporta como segundo mensajero e inicia la contracción de las miofibrillas.

Una mutación de los primeros (denominados también dihidropiridínicos por el control que sobre ellos ejercen estos calcioantagonistas) en la proteína simple que los integra, referida a un solo aminoácido, condiciona cambios en su funcionamiento conducentes a la parálisis familiar periódica hipokaliémica de WESTPHAL-CAVARÉ (10), con ataques paralíticos que pueden ser muy severos en algunos pacientes, más frecuente en hombres que en mujeres, siendo las crisis no pocas veces desencadenadas por una ingesta hidrocarbonada o la aplicación de

insulina y por capacidad para desembocar en una miopatía progresiva incapacitante. La ingestión de sales de potasio o un tratamiento con acetazolamida pueden ser útil prevención, como comprobamos en un caso propio. También tenemos personal experiencia de una forma de parálisis periódica muy similar aunque adquirida, en el curso de una tirotoxicosis «apática», con crisis desencadenadas por la ingestión de azúcares simples y complicada ulteriormente con diabetes tipo I.

Por su parte, los receptores sarcoplásmicos calciodependientes (receptores ryanodina) parecen estar implicados en la patogenia del síndrome neuroléptico maligno (11).

c) Los canales del cloro determinan una estabilización de la membrana frente a los cambios inducidos por los canales del sodio. La alteración funcional de estos canales (en los que el poro de entrada está compuesto no por una, sino por cuatro proteínas, aunque baste la alteración de una de ellas para que se produzca perturbación funcional) ocasiona siempre miotonías (12), heredadas en forma dominante como en el caso de la miotonía de THOMSEN, o con carácter autosómico recesivo del tipo de la miotonía de BECKER, frecuentemente más severa. En las canalopatías del cloro, según se anticipara, no hay fenómenos paralíticos.

II. Las canalopatías axonales han venido a enriquecer el substrato fisiopatológico que subyace a las neuropatías periféricas, que hasta ahora se limitaba a dos condiciones: la degeneración axonal (axonopatías distales, neuronopatías) con un trastorno electrofisiológico de fibrilaciones y pérdida de unidades motoras, y la desmielinización (mielinopatías, neuropatías desmielinizantes) que se traducen por conducción nerviosa enlentecida y bloqueos segmentarios de la conducción. Hay ahora ejemplos típicos de desórdenes nerviosos periféricos en los que el cambio reside en anomalías de los canales iónicos, esencialmente del Na^+ y del K^+ , en ausencia de axonopatía y/o desmielinización (13).



a) En los nervios periféricos mielinizados, los canales del Na^+ están principalmente localizados en los nodos de Ranvier. Existe una diversidad de canales sódicos, que pueden ser afectados por toxinas, anticuerpos y probablemente factores metabólicos. Entre las toxinas figuran tetrodotoxina, saxitoxina y ciguatoxina, además de algunos fármacos con capacidad anestésica (lidocaína) y anticolicial (fenitoína). Nos referiremos a la primera como prototipo.

La tetrodotoxina es un veneno muy potente, presente en la piel y vísceras del pez soplador (de la familia Tetraodontidae). La ingestión del pescado preparado inadecuadamente condiciona un cuadro brusco de parestesias a modo de adormecimiento periorales y bucales y de extremidades, seguidas de debilidad muscular (con conservación de reflejos) en miembros, musculatura bulbar y respiratoria; inicialmente se conserva la consciencia, aunque el cuadro puede luego progresar al estado comatoso e incluso ser mortal, si bien un soporte médico apropiado consigue no pocas veces la recuperación en plazo de cuatro días. La conducción nerviosa (según se evidencia por la velocidad, latencias distales y latencias de la onda F) está marcadamente enlentecida, semejando una desmielinización, que sin embargo se recupera en el breve plazo de 4-5 días (14).

El papel de los anticuerpos dirigidos hacia los canales de Na^+ en las enfermedades desmielinizantes está recibiendo atención creciente (15), siendo probable que el bloqueo de estos canales juegue un rol patogénico significativo en procesos tales como el síndrome de GUILLAIN-BARRÉ, la esclerosis múltiple y la polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica: en el líquido cefalorraquídeo de estas afecciones se ha aislado un factor capaz de causar un descenso transitorio en las corrientes del Na^+ , lo que sugiere que —en adición a la desmielinización—, la interferencia con el canal del sodio puede ser responsable parcial de la sintomatología (16).

b) Por lo atañe a los canales del K^+ , se ha identificado recientemente una mutación

errónea en un punto en el gen del canal potásico (KCNA1), sobre el cromosoma 12 p, como causa de la ataxia episódica tipo 1, que se asocia con miokimia generalizada (17). Aparece como desorden autosómico dominante que se expresa clínicamente en forma de ataques episódicos de incoordinación y temblor postural de cabeza y extremidades; estas crisis duran pocos minutos y se repiten varias veces al día. Las descargas miocímicas están presentes en forma continua y se incrementan a veces durante los ataques.

Las descargas miocímicas asociadas con desórdenes tóxicos y metabólicos tienen por base probable una canalopatía, al menos en algunos casos. Esto es lo que ocurre por ejemplo con la miokimia aparecida en el curso del envenenamiento por la mordedura de la serpiente cascabel (18) y también con las que aparecen en la hipocalcemia hipoparatiroidea, habida cuenta que los cambios en el Ca^{++} del medio ejercen influencias moduladoras sobre canales iónicos voltaje-dependientes, especialmente potásicos. No olvidemos, por último, que la 4-aminopiridina, que ya anticipábamos como bloqueador selectivo de estos canales, es capaz de provocar en los axones de las raíces dorsales en ratas potenciales de alta frecuencia, tanto como espontáneos como inducidos por estímulo (19).

c) Recientemente, se han comunicado anomalías genéticas en el canal iónico cálcico ubicado en el sistema nervioso central (20). Las mutaciones del gen responsable (designado como CACN1A4) producen cuadros clínicos tan variables como una migraña acompañada (migraña hemipléjica, con crisis ictus-like), una ataxia episódica (tipo 2) (21) o una ataxia espinoocerebelosa (22). Los cambios genéticos en cada caso, aunque referidos al mismo tipo de canal iónico, son de carácter diferente: cambio funcional con actividad inapropiadamente elevada en el caso de la migraña, pérdida de función parcial en la ataxia episódica 2 y exceso de una región rica en poliglutamina muy neurotóxica en la ataxia espinoocerebelosa. La terapia adecuada diferirá obviamente en cada caso.



III. Las canalopatías de otros tejidos tienen relevancia en corazón, oído interno y páncreas—junto a otras glándulas exocrinas.

a) Un capítulo realmente novedoso se refiere a las alteraciones del canal iónico para el potasio, voltaje-sensible, ubicado en miocardio y aparato coclear, estudiado por SPLAWSKI et al. (23), ACKERMAN (24) y otros. El gen responsable de la síntesis de este canal iónico produce dos isoformas: una genérica, presente en la mayoría de los tejidos pero cuya pérdida de función tiene escasa o nula relevancia fisiopatológica, y otra específica (KVLQT1) necesaria para el correcto funcionamiento de corazón y oído. La pérdida de la proteína derivada de este gen, cuando es parcial, procura un simple alargamiento del sístole eléctrico ventricular o espacio QT, generalmente asintomático. La depleción total de la proteína en cuestión tiene consecuencias más onerosas, ya que además del QT prolongado se pueden producir taquiarritmias severas capaces de comprometer la vida del paciente, y se acompaña de sordera neurosensorial, completando de este modo el síndrome de JERVELL y LANGE-NIELSEN (25), menos frecuente que el más conocido de ROMANO-WARD, pero de mayor gravedad.

La sordera resulta de la disfunción de los canales iónicos para el potasio situados en la estraía vascularis coclear, que nutre del catión a la endolinfa. Este potasio es necesario para la despolarización de los estereocilios a la llegada de la onda sonora; así, la deficiencia potásica endolinfática interfiere la generación del impulso nervioso y de ahí la sordera (26).

b) La mucoviscidosis es sin duda la canalopatía más extendida, ya que uno de cada 27 individuos caucásicos es portador de un gen CFTR mutante y uno de cada 2.500-3.000 padece la enfermedad clínica, con su

cortejo patológico digestivo, pulmonar, hepático, cutáneo, etc. Esas manifestaciones clínicas de la fibrosis quística dependen de la falta de una proteína normal generada por el gen indicado, lo que impide el flujo de cloro a través de su canal iónico desde la célula epitelial y permite un ingreso excesivo de sodio hacia el citoplasma celular; la consecuencia resultante es la producción de un moco espeso desecado, que da cuenta de las manifestaciones primarias del proceso.

La activación del canal requiere normalmente una fosforilación de residuos de serina de la proteína, proceso mediado por el AMPc y una proteinkinasa A. Se han descrito centenares de mutaciones (más de 450) en los aminoácidos que conforman la molécula de la proteína CFTR, pero la más frecuente (que da cuenta de un 70% de los casos) es una delección de fenilalanina en la posición 508 (27).

La mortalidad de la fibrosis quística está ligada mayormente a las complicaciones pulmonares infectivas, en las que la *Pseudomonas aeruginosa* juega, como es sabido, un papel preponderante, así que la antibioterapia sistemática se ha mostrado como recurso terapéutico influyente. En todo caso, el tratamiento futuro de la mucoviscidosis enfila los derroteros de la terapia génica: reemplazamiento del gen CFTR defectivo por uno normal, vehiculado por virus o liposomas catiónicos (28).

El resumen que sobre canalopatías hemos presentado obviamente no agota un tema en pleno desarrollo. Podemos afirmar ya que nos encontramos ante un mecanismo novedoso del enfermar humano, al menos por lo que concierne a su reciente reconocimiento. ◀

J. Sillero F. de Cañete, *Medicina Interna*.

Bibliografía

1. NEHER, E.; SANKMANN, B.: «Single channel currents recorded from membrane of denervated frog muscle fibers». *Nature*, 1976. 260:799-802.
2. REUTER, H.: «Exchange of calcium ions in mammalian myocardium: mechanisms and physiological significance». *Circulation Res.*, 1974. 34:599-605.
3. KEYNES, RD.: «Ion channels in nerve-cell membrane». *Proc. Royal Soc. of London*, 1983. B220:1-30.
4. BEKERS, JM.; GREEF, NG.; NEUMCKE, B.: «The conductance of sodium channels in the squid giant axon». *J. Physiol.*, 1983. 343:24-25.
5. NAYLER, WG.: *Antagonistas del calcio*. Springer-Verlag ed. Berlín, 1988.
6. HOFFMAN, EP.: «Voltage-gated ion channelopathies: Inherited disorders caused by abnormal sodium, chloride and calcium regulation in skeletal muscle». *Annu. Rev. Med.*, 1995. 46:431-441.
7. ROJAS, CV.; WANG, JZ.; SCHWARZT, LS., et al.: «A methionine-valine mutation in human skeletal muscle sodium channel alpha-subunit in human hyperkalemic periodic paralysis». *Nature*, 1991. 354:387-389.
8. SPIER, SJ.; CARLSON, GP.; HOLLIDAY, TA., et al.: «Hyperkalemic periodic paralysis in horses». *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, 1990. 1970:1009-1017.
9. PTACEK, LJ.; TRIMMER, JS.; AGNEW, WS., et al.: «Paramyotonia congenita and hyperkalemic periodic paralysis map to the same sodium-channel gene locus». *Am. J. Hum. Genet.*, 1991. 49:851-854.
10. PTACEK, LJ.; TAWIL, B.; GRIGGS, RC., et al.: «Dihydropyridine receptor mutation cause hypokalemic periodic paralysis». *Cell.*, 1994. 77:863-868.
11. MC LENNAN, DH.; OTSU, K.; FUJII, J., et al.: «The role of the skeletal muscle ryanodine receptor in malignant hyperthermia». *Symp. Soc. Exp. Biol.*, 1992. 46:189-201.
12. KOCH, MC.; STIENMEYER, K.; LORENZ, C., et al.: «The skeletal muscle chloride channel in dominant and recessive human myotonia». *Science*, 1992. 257:797-800.
13. GUTMANN, L.; GUTMANN, L.: «Axonal channelopathies: An evolving concept in the pathogenesis of peripheral nerve disorders». *Neurology*, 1996. 47: 18-21.
14. ODA, K.; ARAKI, K.; TATOKI, T.; SHIBASAKI, H.: «Nerve conduction study of human tetrodotoxication». *Neurology*, 1989. 39:743-745.
15. WAXMAN, SG.: «Sodium channel blockage by antibodies: a new mechanism of neurological disease?». *Ann. Neurol.*, 1995. 37:421-422.
16. BRINKMEIER, H.; WOLLINSKY, KH.; HULSER, P.J., et al.: «The acute paralysis in Guillain-Barré syndrome is related to a Na⁺ channel blocking factor in cerebrospinal fluid». *Pflugers Arch.*, 1992. 421:552-557.
17. BROUNE, DZ.; GANCHER, ST.; NUTT, JG., et al.: «Episodic ataxia/myokymia syndrome is associated with point mutations in the potassium channel gene, KCNA1». *Nat. Genet.*, 1994. 8:136-140.
18. BRICK, JE.; GUTMANN, L.; BRICK, J.: «Timber rattlesnake venom-induced myokymia: evidence for peripheral nerve origin». *Neurology*, 1987. 37:1545-1546.
19. KOCIS, JD.; BOWE, CM.; WAXMAN, SG.: «Different effects of 4-aminopyridine on sensory and motor fibers: pathogenesis of paresthesias». *Neurology*, 1986. 36:117-120.
20. HOFFMAN, EP.; GARDNER, K.: «Ion channels-Molecular diving rods hit their clinical mark». *N. Engl. J. Med.*, 1997. 336:1599-1600.
21. OPHOFF, RA.; TERWINDT, GM.; VERGOUWE, MN., et al.: «Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca²⁺ channel gene CACNL1A4». *Cell.*, 1996. 87:543-552.
22. ZUCHENKO, O.; BAILEY, J.; BONNEN, P., et al.: «Autosomal dominant cerebellar ataxia (SCA6) associated with small polyglutamine expansions in the alpha 1A-voltage-dependent calcium channels». *Nat. Genet.*, 1997. 15:62-69.
23. SPLAWSKI, I.; KATHERINE, W.; TIMOTHY, BS., et al.: «Molecular basis of the long QT-syndrome associated with deafness». *N. Engl. J. Med.*, 1997. 336:1562-1567.
24. ACKERMAN, MJ.; CLAPHAM, DE.: «Ion channels: Basic science and clinical diseases». *N. Engl. J. Med.*, 1997. 336:1575-1586.
25. JERVELL, A.; LANGE-NIELSEN, F.: «Congenital deaf-mutism, functional heart disease with prolongation of the QT interval, and sudden death». *Am. Heart J.*, 1957. 54:59-68.
26. WELSH, MJ.; SMITH, AE.: «Molecular mechanisms of CFTR chloride channel: dysfunction in cystic fibrosis». *Cell.*, 1993. 73: 12511-1254.
27. ALTON, EW.; GEDDES, DM.: «Gene therapy for cystic fibrosis: a clinical perspective». *Gen. Ther.*, 1995. 2:88-95.