



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MEDICAS,
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD

INVESTIGACIÓN CLÍNICA EXPERIMENTAL EN SALUD

**Eficacia y seguridad de 4-Aminopiridina en pacientes con lesión crónica de
medula espinal. Ensayo clínico abierto a largo plazo.**

TESIS

PARA OPTAR POR EL GRADO DE:

MAESTRO EN CIENCIAS

PRESENTA:

Gómez García Karina Itzallana

Director de tesis:

Dr. José Efrén Israel Grijalva Otero

Unidad de Investigación Médica de Enfermedades Neurológicas, Hospital de
Especialidades CMN Siglo XXI.

Ciudad Universitaria, CD. MX.

Marzo 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TABLA DE CONTENIDO

TABLA DE CONTENIDO	2
ÍNDICE DE TABLAS	4
ÍNDICE DE GRÁFICAS	5
ÍNDICE DE FIGURAS	5
ABREVIATURAS.....	6
GLOSARIO.....	7
RESUMEN	10
INTRODUCCIÓN.....	12
1.1. Lesión de médula espinal	12
1.2. Epidemiología	14
1.3. Tratamiento para la lesión crónica traumática de medula espinal	17
1.4. Seguridad en estudios clínicos	23
ANTECEDENTES	29
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	29
JUSTIFICACIÓN	29
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	30
HIPÓTESIS.....	30
OBJETIVOS.....	31
1.5. Objetivo general.	31
1.6. Objetivos específicos.	31
METODOLOGÍA.....	31
1.7. Criterios de selección	31
1.8. Captación de pacientes	33
1.9. Técnicas y escalas de evaluación	33
1.10. Intervalos de evaluación	34
1.11. Medicamento de investigación y posología	34
1.12. Evaluación de la eficacia y seguridad	35
1.13. Análisis estadístico	36
RESULTADOS	36
1.14. Datos demográficos y características generales	36

1.15. Eficacia	38
1.16. Seguridad	46
DISCUSIÓN.....	59
CONCLUSIÓN.....	62
MARCO REGULATORIO E IMPLICACIONES ÉTICAS	63
REFERENCIAS.....	66

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1 RECOPIACIÓN DE DATOS DEMOGRÁFICOS E INCIDENCIA DE LESIÓN MEDULAR(9).....	16
TABLA 2 TERAPIAS FARMACOLÓGICAS UTILIZADAS EN PACIENTES CON LESIÓN DE MEDULA ESPINAL.....	22
TABLA 3 REACCIONES ADVERSAS REPORTADAS EN BASES DE DATOS GLOBALES DE ACCESO LIBRE.....	25
TABLA 4 REACCIONES ADVERSAS DE 4-AP OBTENIDAS DE LAS FICHAS DE SEGURIDAD DEL PRODUCTO DE REFERENCIA FAMPRYDA (R) CON LA INDICACIÓN TERAPÉUTICA DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE A DOSIS DE 20 MG BID	26
TABLA 5 REACCIONES ADVERSAS CON 4-AP DE ACUERDO CON LA CLASIFICACIÓN MEDDRA DE ÓRGANOS Y SISTEMAS(44).....	27
TABLA 6 DATOS DEMOGRÁFICOS Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS BASALES DE LOS PACIENTES CON LME INCLUIDOS EN EL ESTUDIO A LARGO PLAZO	36
TABLA 7 RESULTADOS DE PRUEBAS DE NORMALIDAD DE LAS DELTAS DE LOS RESULTADOS DE EFICACIA Y LA SIGNIFICANCIA ESTADÍSTICA ENTRE DATOS BASALES Y FINALES Y DE LAS ESTRATIFICACIONES DE LESIÓN COMPLETA E INCOMPLETA Y NIVEL DE LA LESIÓN TORÁCICA Y CERVICAL	38
TABLA 8 CAMBIOS FUNCIONALES Y MEJORÍA CLÍNICA DE LOS PACIENTES CON LESIÓN DE MÉDULA ESPINAL POSTERIOR AL TRATAMIENTO CON 4-AMINOPIRIDINA.	39
TABLA 9 TASA DE ÉXITO AL TRATAMIENTO CONSIDERANDO A LOS PACIENTES QUE FUERON BUENOS RESPONDEDORES EN CONTRASTE DEL PORCENTAJE Y LA PUTUACIÓN.	41
TABLA 10 PORCENTAJE DE LOS PACIENTES QUE ESTRATIFICADO POR NIVEL DE LA LESIÓN Y TIPO DE LESIÓN (N=47)	45
TABLA 11 PORCENTAJE DE LOS PACIENTES CONSIDERADOS BUENOS RESPONDEDORES ESTRATIFICADOS CON BASE EN EL TIPO DE LESIÓN Y EL NIVEL DE LA LESIÓN (N=14), LOS BUENOS RESPONDEDORES CORRESPONDEN A UN 29.8% DE LA POBLACIÓN TOTAL (VÉASE TABLA 10).....	45
TABLA 12 PORCENTAJE DE PACIENTES QUE RESULTARON BUENOS RESPONDEDORES BASADO EN LA POBLACIÓN TOTAL DE PACIENTES INCLUIDOS EN EL ESTUDIO (N=47) ESTRATIFICADOS POR LOS DIFERENTES TIPOS Y NIVELES DE LESIÓN, ASÍ COMO LA COMBINACIÓN CRUZADA DEL NIVEL Y TIPO DE LESIÓN	45
TABLA 13 EVENTOS ADVERSOS AÑOS-PACIENTE Y PACIENTES EXPUESTOS AL TRATAMIENTO POR DOSIS ADMINISTRADA DURANTE LA DURACIÓN DEL ESTUDIO A LARGO PLAZO DE ETIQUETA ABIERTA.....	47
TABLA 14 FRECUENCIAS Y PORCENTAJES DE LOS EA PRESENTADOS CLASIFICADOS DE ACUERDO CON MEDDRA.....	47
TABLA 15 FRECUENCIA DE EVENTOS ADVERSOS PRESENTADOS EN LOS PACIENTES TRATADOS CON 4-AMINOPIRIDINA DURANTE TODO EL ESTUDIO A LARGO PLAZO ABIERTO DE ACUERDO CON EL DICCIONARIO DE TERMINOLOGÍA MÉDICA NORMALIZADA MEDDRA.	48
TABLA 16 PACIENTES CON TERMINACIÓN TEMPRANA DEL ESTUDIO DEBIDO A LA PRESENCIA DE EVENTOS ADVERSOS GRAVES	54

ÍNDICE DE GRÁFICAS

GRÁFICA 1 REPRESENTACIÓN GRÁFICA DE LA PUNTUACIÓN PRE-TRATAMIENTO (BASAL) VS LA PUNTUACIÓN POST-TRATAMIENTO (FINAL) DE LAS 3 ESCALAS EVALUADAS EN LOS PACIENTES TRATADOS CON 4-AP A LARGO PLAZO (N=47)	42
GRÁFICA 2 MEDIA DEL CAMBIO PORCENTUAL EN LAS ESCALAS SENSORIAL, MOTORA Y DE INDEPENDENCIA FUNCIONAL (MIME) DESDE LA BASAL (N=47).	42
GRÁFICA 3 COMPARACIÓN DE LA PUNTUACIÓN INICIAL Y FINAL DE LAS ESCALAS EVALUADAS ESTRATIFICADAS POR LESIÓN COMPLETA (N=22).....	43
GRÁFICA 4 COMPARACIÓN DE LA PUNTUACIÓN INICIAL Y FINAL DE LAS ESCALAS EVALUADAS ESTRATIFICADAS POR LESIÓN INCOMPLETA (N=25).	43
GRÁFICA 5 COMPARACIÓN DE LA PUNTUACIÓN INICIAL Y FINAL DE LAS ESCALAS EVALUADAS ESTRATIFICADAS POR NIVEL DE LA LESIÓN (CERVICAL) (N=24).	44
GRÁFICA 6 COMPARACIÓN DE LA PUNTUACIÓN INICIAL Y FINAL DE LAS ESCALAS EVALUADAS ESTRATIFICADAS POR NIVEL DE LA LESIÓN (TORÁCICA) (N=23).....	44

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1 METODOLOGÍA DEL ESTUDIO A LARGO PLAZO DE ETIQUETA ABIERTA CON PACIENTES QUE RECIBIERON DOSIS DE 4-AP.....	34
FIGURA 2 CÁLCULO MATEMÁTICO DE LA TASA DE ÉXITO PARA PACIENTES QUE SON BUENOS RESPONDEDORES.....	41

ABREVIATURAS

4-AP:. 4-Aminopiridina

ATC:. Código de clasificación anatómica-terapéutica química

CCTG:. Crisis convulsivas tonicoclónicas generalizadas

CI:. Consentimiento Informado

COFEPRIS:. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios

CSPG:. Proteoglicanos de sulfato de condroitina por sus siglas en inglés

EEG:. Electroencefalografía

INEGI:. Instituto Nacional de Estadística y Geografía

LATAM:. Latinoamérica

LME:. Lesión Medular Espinal

MedDRA:. Diccionario Médico para Actividades Regulatorias

MS:. Esclerosis múltiple

NSCISC:. National Spinal Cord Injury Statistical Center (por sus siglas en inglés)

OMS:. Organización Mundial de la Salud

PA:. Principio activo

SC:. Células de Schwann

SNC:. Sistema Nervioso Central

GLOSARIO

4-Aminopiridina: Es un agente bloqueador de los canales de potasio con capacidad para mejorar la conducción de las neuronas desmielinizadas. Se presenta en cápsulas de gelatina con 10 mg de 4-AP en polvo junto con polvo de celulosa micro cristalizada.

ATC: El código ATC es el código de clasificación anatómica-terapéutica-química asignado por el Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology de la OMS. El sistema ATC/DDD es una herramienta usada para investigar la utilización de los medicamentos con objeto de mejorar la calidad en el uso de estos. Un componente de esto es la presentación y comparación de estadísticas sobre consumo de medicamentos al nivel internacional y a otros niveles. En el sistema de clasificación ATC, los medicamentos se dividen en grupos diferentes conforme al órgano o sistema sobre el cual actúan, y a sus propiedades químicas, farmacológicas y terapéuticas. Los medicamentos se clasifican en grupos a cinco niveles diferentes. También se dividen en 14 grupos principales (1er. nivel), con un subgrupo farmacológico/terapéutico (2do. nivel). Los niveles 3ro. y 4to. son subgrupos químicos / farmacológicos / terapéuticos y el 5to. nivel es la sustancia química.

Balance beneficio/riesgo: al resultado de la evaluación de los efectos terapéuticos positivos del medicamento o vacuna en relación con los riesgos.

Estudio clínico: a cualquier investigación que se lleva a cabo en seres humanos y que tiene como objetivo descubrir o verificar los efectos clínicos, farmacológicos y/u otros efectos farmacodinámicos de un producto en investigación y/o identificar cualquier reacción adversa y/o estudiar la absorción, distribución, metabolismo y excreción con el objetivo de evaluar la eficacia y la seguridad de un medicamento en investigación. Para los propósitos de esta Norma, se dividen en dos tipos: a) estudios de intervención (también conocidos como ensayos clínicos) y b) estudios de no intervención (estudios observacionales). Incluye los estudios fase I, II, III y IV, a que se refiere el artículo 66 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. NOM-220

Evento adverso (EA): a cualquier suceso médico indeseable que pueda presentarse en un sujeto de investigación durante la etapa de investigación clínica de un medicamento o vacuna pero que no necesariamente tiene una relación causal con el mismo

Farmacovigilancia: a las actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión y prevención de los eventos adversos, las sospechas de reacciones adversas,

las reacciones adversas, los eventos supuestamente atribuibles a la vacunación o inmunización, o cualquier otro problema de seguridad relacionado con el uso de los medicamentos y vacunas.

- Formato de aviso de eventos adversos, sospechas de reacciones adversas y reacciones adversas de medicamentos complementado por el notificador o persona encargada de Farmacovigilancia.

Fuente documental: a todo documento relacionado con una notificación, que incluye, pero no se limita a:

Lesión completa de medula espinal (ASIA): Se refiere al estado clínico que un paciente guarda después de sufrir una lesión de médula espinal en donde hay ausencia del control de esfínteres vesical y anal, y ausencia de movimiento y sensibilidad por debajo del nivel de lesión que debe incluir los segmentos sacros distales S4-5 que inervan la región anal y perianal.

MedDRA: MedDRA es una terminología validada clínicamente y aceptada internacionalmente para ser utilizada por las autoridades regulatorias y la industria biofarmacéutica. Esta terminología es empleada en todos los pasos del proceso regulatorio, desde precomercialización hasta la post-comercialización, y para ingreso de datos, recuperación, análisis y presentación de estos.

Medicamento en investigación: a la forma farmacéutica de una sustancia activa o placebo que: a) está siendo probada en un estudio clínico, incluyendo productos que ya tienen una autorización de comercialización pero que son usados o ensamblados (formulados o empacados) de una manera diferente a la forma autorizada; b) es utilizado para una indicación no autorizada y c) es utilizado para obtener más información acerca de la forma autorizada.

Medicamento: a toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica y se identifique como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas. Cuando un producto contenga nutrientes, será considerado como medicamento, siempre que se trate de un preparado que contenga de manera individual o asociada: vitaminas, minerales, electrolitos, aminoácidos o ácidos grasos, en concentraciones superiores a las de los alimentos naturales y además se presente en

alguna forma farmacéutica definida y la indicación de uso contemple efectos terapéuticos, preventivos o rehabilitatorios. Como se establece en el artículo 221, fracción I de la Ley General de Salud.

Notificación: A la acción mediante la cual se hace del conocimiento de la autoridad el informe concerniente a un paciente que ha desarrollado una sospecha, evento o reacción adversa causada por un medicamento y que se realiza a través del formato de Aviso de sospechas de reacciones adversas de medicamentos debidamente llenado por el notificador.

Paciente con lesión crónica completa de médula espinal: Se refiere a aquel paciente quién haya sufrido un traumatismo del conducto raquídeo que afecte la función de la médula espinal con parálisis y pérdida de la sensibilidad por debajo del nivel de lesión, así como pérdida de la sensibilidad y control de esfínteres vesical y anal, con evolución del padecimiento de al menos dos años.

- Resultados de pruebas complementarias o resúmenes de historias clínicas.
- Un informe de la conversación telefónica o el envío postal inicial del notificador o del responsable de Farmacovigilancia.

RESUMEN

Estudios previos han demostrado el hecho de que la 4- Aminopiridina (4 -AP) es un agente farmacológico capaz de restaurar algunas conducciones neuronales y mejora la función neuronal y sensitiva en pacientes seleccionados con lesión crónica de médula espinal. La LME no solo afectan las funciones motoras voluntarias y sensitivas por debajo de la lesión, también da como resultado de la lesión alteraciones en funciones autonómicas, sistémicas y metabólicas (1,2).

Muchos pacientes con lesión completa de la médula espinal (LME) exhiben fibras nerviosas con zonas desmielinizadas o pobremente mielinizadas que atraviesan el sitio de la lesión. Dosis convencionales de 4 – Aminopiridina (4 -AP , 30 mg/día) han demostrado tener una pobre mejoría o no tener ninguna mejoría en la función neuronal, se han realizado estudios para probar dosis altas (mayores a la dosis convencional 0.5 mg/kg) de 4-AP en pacientes con LME completa e incompleta con continuidad de las fibras nerviosas en el sitio de la lesión mostrando mejoría significativa en pacientes que han recibido el tratamiento, sin embargo, se tiene estudios que sustentan que a dosis mayores de 0.5 mg/kg se tiene un mayor efecto terapéutico en este tipo de pacientes (2).

En este estudio se determinó la eficacia y seguridad de la 4-Aminopiridina en el tratamiento de pacientes con lesión crónica de médula espinal mediante la comparación del 2 grupos de tratamiento (Placebo vs Principio Activo (PA)) para evaluar la eficacia del tratamiento con 4-AP a dosis mayores a las convencionales (0.5 mg/kg) aprobadas por el medicamento de referencia para la indicación terapéutica de esclerosis múltiple a nivel internacional, también se comparó el uso de 4-AP en pacientes que recibieron el tratamiento a largo plazo, para todo el estudio se monitorearon los eventos adversos presentados para hacer la comparación entre los eventos adversos durante el estudio y las reacciones de eventos adversos ya reportadas y evaluadas en literatura y bases de datos internacionales.

Estos resultados concluyen que el tipo de la lesión de médula espinal (Completa o incompleta) es un factor determinante en la eficacia del tratamiento de pacientes que reciben la 4-AP y proponen dos hipótesis: primero, que el uso a largo plazo bajo dosis controladas mayores a las convencionales (0.5 mg/kg) muestran una mejora clínica significativa en los pacientes que reciben el tratamiento con la incidencia de EA mínimos y en la mayoría de los casos no graves y segundo, que la incidencia de eventos adversos es una variable multifactorial, ya que para el caso de la 4-AP se ve reflejado en el apego al

tratamiento del paciente, el uso de medicamentos concomitantes que pudieran modificar alguna condición fisiológica que altere el metabolismo de la 4-AP o la interacción medicamento-medicamento y/o principio activo-principio activo.

Por lo cual se concluye a pesar del número de pacientes incluidos en este estudio la 4-AP administrada a largo plazo en pacientes muestra un potencial significativo para el tratamiento de pacientes con LME completa e incompleta con el adecuado monitoreo de EA y prescripción del medicamento (frecuencia, dosis, vía de administración).

INTRODUCCIÓN

La lesión medular espinal (LME) es una de las lesiones más devastadoras a las que puede sobrevivir un paciente. Aunque la LME suele producirse por un accidente inesperado, sus efectos cambian la vida y provocan restricciones y limitaciones permanentes. Para un tratamiento eficaz de los pacientes con LME es necesario conocer cómo se producen estas lesiones(3).

La atención clínica y el tratamiento de la lesión de medula espinal (LME) han progresado significativamente, lo que ha provocado un aumento de la población mundial de personas que viven con LME, los avances científicos en la investigación clínica han dado grandes resultados en la comprensión los mecanismos biológicos subyacentes alterados por las LME, también ha habido un extraordinario avance en las terapias potenciales para promover la reparación y recuperación de la función(4).

1.1. Lesión de médula espinal

Los antiguos egipcios pensaban que no era posible un tratamiento adecuado de la LME. Hipócrates fue el primero en tratar la LME mediante tracción e inmovilización(4). Durante la Primera Guerra Mundial el 90% de los pacientes con LME fallecían en el plazo de un año. En los años cuarenta la LME era considerada una sentencia de muerte, ya sea por sí misma o bien por sus complicaciones (3,5).

La lesión de la médula espinal (LME) es un padecimiento de consecuencias devastadoras con implicaciones físicas, psicológicas y socioeconómicas que genera daño irreversible sobre la función neurológica, el daño se observa con cambios morfofisiológicos en el tejido cercano a la lesión que permiten determinar la recuperación funcional del segmento medular y de los órganos efectores que dependen de los tractos axonales lesionados (5). La mayor incidencia se presenta en personas jóvenes entre 18-32 años o adultos mayores de 65 años (5), afectando principalmente a los varones en una relación 4:1 con respecto a las mujeres. Es considerado un problema de salud pública, con alteraciones económicas y psicológicas tanto para el paciente como para sus familiares(6).

Aunque la esperanza de vida de un paciente con LME sigue siendo más baja que la de la población general, los avances en antibióticos, rehabilitación y tecnología médica han mejorado esta cifra de modo considerable(7,8). En la actualidad, más del 95% de los pacientes con LME sobreviven tras el ingreso hospitalario inicial(3).

1.1.1. Fisiopatología de la lesión

Las lesiones traumáticas de médula espinal a menudo fracturan o dislocan vertebras que causan fragmentos óseos que dañan a las fibras nerviosas, células y tejido conectivo que comprime fibras nerviosas, aislando los axones de la médula espinal. La mayoría de los casos de LME resultan de contusiones en los axones del cordón espinal que dañan a los axones sin que exista un corte completo de la misma, en consecuencia, se tiene el optimismo para recuperar cierta recuperación funcional, debido a que las lesiones por compresión o estiramiento son incompletas y aun se preservan fibras nerviosas (9).

De hecho, la lesión traumática de la médula espinal puede ser causada por compresión, laceración o contusión, que a su vez conduce a déficits motores, sensoriales y / o autónomos en el sitio lesionado y debajo. El rango de signos y síntomas (deterioro sensorial y motor, dolor neuropático, disfunción intestinal y vesical, disreflexia autonómica, etc.) depende del nivel y la gravedad de la LME(10).

La fisiopatología se basa en dos mecanismos separados: mecanismos de lesiones primarias y mecanismos de lesiones secundarias(11,12). En la fase aguda de LME (segundos a minutos después de la lesión), el impacto mecánico inicial conduce al daño directo del tejido, lo que significa hemorragia, edema local, necrosis y laceración del tejido (11,13). Durante esta fase, surgen varios eventos sistémicos y locales (13) tales como hipotensión sistémica, shock espinal, vasoespasmo, compromiso de la membrana plasmática, isquemia, neurotransmisores/alteraciones iónicas (11,13). Algunos de los eventos de fase aguda pasan a la fase subaguda (minutos a semanas después de la lesión), al igual que algunos eventos de fase subaguda continúan a la fase crónica de LME (meses a años después de la lesión). En la fase subaguda, se produce una cascada de eventos secundarios, que incluyen edema adicional, vasoespasmo, excitotoxicidad, inflamación, producción de radicales libres, peroxidación lipídica, isquemia, apoptosis, desmielinización y trastornos neurotransmisores/electrolíticos(11,13). En las fases subaguda y crónica, la parte central de la médula espinal contiene un quiste con forma lentiforme lleno de líquido, mientras que se encuentran astrocitos hipertróficos alrededor de ese quiste, iniciando un proceso llamado proceso de "cavitación"(11). Esos astrocitos junto con otras células

secretan matriz extracelular y moléculas inhibitoras, por lo tanto, los factores inhibitorios como los proteoglicanos de sulfato de condroitina (CSPG) se regulan localmente. A su vez, eso conduce a la formación de cicatrices gliales, que establece una barrera física y química para el proceso de neuroregeneración (13,14). Curiosamente, se ha observado que la región subpial contiene una cierta cantidad de tejido preservado, por lo tanto, tratar de remielinizar los axones de la región es sin duda uno de los objetivos de tratamiento futuros (15).

1.2. Epidemiología

En 2013, la OMS estimó una incidencia anual de 40-80 nuevos casos por millón de habitantes, lo que significa que, a nivel mundial, entre 250 000-500 000 personas sufrieron algún tipo de LME, principalmente por causas traumáticas con un 90% de incidencia (5). En los Estados Unidos, la incidencia de LME hasta el 2016 fue de alrededor de 54 casos nuevos por millón de personas, mientras que la prevalencia se estimó en un rango de 245 000-330 000 personas, con una edad promedio de 42 años. (3,5,16,17). Esta cifra es una subestimación porque no incluye a los pacientes que fallecen en el lugar del accidente. La incidencia de LME mortal antes de la llegada al hospital, que previamente se había estimado en 21 casos por millón de habitantes, es de cuatro casos por millón de habitantes en algunas regiones(16). Por desgracia, no es posible conocer qué proporción de este descenso se debe a una mejora de los servicios sanitarios de emergencias y qué proporción se debe a un descenso de la notificación. Aunque las causas subyacentes a la LME han cambiado, desconocemos si la incidencia ha cambiado en los últimos años porque no se han realizado estudios de incidencia global de la LME en USA desde los años setenta (18). La incidencia de LME es sistemáticamente menor fuera que dentro de USA muchos expertos atribuyen esta diferencia al aumento de la incidencia de LME asociada a violencia en USA en otros países, la violencia es una causa poco frecuente de LME (3,16,17).

Los datos de la incidencia se reportan con mayor precisión solo en algunas regiones como: América del Norte (39 millones), Europa Occidental (15 millones) y Oceanía (16 por cada millón). La principal causa de las lesiones en estas regiones es por accidentes automovilísticos, mientras que, en el sureste asiático, predomina los percances en vehículos de dos ruedas, en Asia meridional y Oceanía las caídas de altura son las que predominan, lo mismo ocurre en Japón y Europa Occidental, mientras que la violencia

(principalmente con armas de fuego) fue mayor en América del Norte (15%) que en Europa Occidental (6%) o Australia (2%)(4,7,19).

Por otra parte, en África Sub Sahariana, se ha reportado que la mayoría de las lesiones de la medula espinal son ocasionadas por actos violentos y representa la tasa más alta del mundo (38%). Las Altas incidencias también se reportan en el norte de África, Oriente Medio (24%) y América Latina (22%). Los países desarrollados han mejorado significativamente la sobrevivencia de los pacientes con LME en comparación con los países en desarrollo, en particular para la tetraplejia (4,6). Los países desarrollados tienen la mayor tasa de mortalidad dentro del primer año después de ocurrido el trauma mientras que en los países de África subsahariana es probable que sea una enfermedad mortal después de presentarse la lesión de la columna.

La prevalencia mundial se estima que existen entre 236 y 1009 casos por cada millón de habitantes, varios expertos han intentado calcular la prevalencia de LME en USA (4,6). A comienzos de los años ochenta DeVivo y cols. calcularon la prevalencia de LME con los datos disponibles en aquel momento sobre incidencia y esperanza de vida. Hallaron que la prevalencia de LME era de 906 pacientes por millón de habitantes, es decir, aproximadamente 200 000 pacientes. Es probable que esta cifra fuera exagerada porque no tuvieron en cuenta el aumento de la esperanza de vida. Berkowitz y cols. usaron un método de muestreo de probabilidad en zonas geográficas reducidas a finales de los años ochenta y calcularon que la prevalencia de LME era de 721 pacientes por millón de habitantes, es decir, 177 000 pacientes Lasfargues y cols. utilizaron un modelo matemático y combinaron los datos de Berkowitz con las estimaciones de la incidencia y mortalidad específicas de sexo y edad, y calcularon que en 2014 podría haber más de 276 000 pacientes con LME en USA este ascenso de la prevalencia se debe casi exclusivamente a un aumento de la esperanza de vida. Según el National Spinal Cord Injury Statistical Center (NSCISC) en julio de 2005 había aproximadamente 250 000 pacientes con lesión medular espinal viviendo en USA (3,4,6).

1.2.1. Datos epidemiológicos en México

De acuerdo con los datos proporcionados por el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) del XII Censo General de Población y Vivienda, realizado en el año 2000, reportaron 8 personas con discapacidad motora por cada 1,000 habitantes lo que representa poco más de 814,000 personas con esta condición, de las cuales 76.2% viven

en localidades urbanas y 23.8% en el medio rural. Los estados con mayor prevalencia son: Yucatán y Durango con 11.9 y 11.3 personas por cada mil habitantes, respectivamente; seguidas de Colima y Zacatecas. Mientras que, Chiapas (5.1), Quintana Roo (5.3) y Tlaxcala (5.9) fueron las entidades con la menor prevalencia en el país (INEGI, 2004). En 1998, se reportó que las lesiones medulares se presentan en una relación de 6:1 hombres/ mujeres con un pico máximo de edad de 30.1 años para ambos géneros así mismo se pudo establecer que los hombres tienen 2.1 veces más riesgo de sufrir accidentes automovilísticos con respecto a las mujeres y 1.3 veces más riesgo tener un accidente por caídas de altura, mientras que para las mujeres existe mayor riesgo de lesiones de la medula espinal por proyectil de arma de fuego.

En una revisión sistemática de publicaciones científicas entre 1977 y 2006 sobre incidencia, prevalencia y epidemiología de lesión medular a nivel mundial concluyen que la incidencia global oscila entre 10,4 y 83 por millón de habitantes por año, y la prevalencia entre 223 a 755 por millón de habitantes (16) Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) estas cifras oscilan entre 40-80 casos por millón de habitantes.

Hasta un 90% de esos casos se deben a causas traumáticas, en la **tabla 1** se muestra la recopilación de información encontrada artículos científicos sobre la prevalencia e incidencia y algunos datos demográficos de lesiones medulares en el mundo y distintos países y regiones, para países latinoamericanos (LATAM), no existe mucha información ni datos estadísticos, sin embargo, México y Colombia son los países de la región LATAM de los cuales se encontró más información.

Tabla 1 Recopilación de datos demográficos e incidencia de lesión medular(9)

		Mundo	Países desarrollados	EUA	México	Colombia
Casos/Millón de habitantes/ año	Incidencia	40-80	10 - 80	40	18.1	20-40
Porcentaje/Relación de genero	Mujeres	2:1	15%	18%	1:4	14%
	Hombres	1:2	85%	82%	4:1	86%
Edad		Mayor número de	50%	Mayor número	16-35 años	Edad promedio 35.8

	casos \leq 30 años		de casos \leq 30 años		
--	----------------------	--	-------------------------	--	--

Es probable que dichos datos estén subestimados, ya que no se registran los casos en los cuales la víctima muere inmediatamente después de la lesión o en los que existen otras anomalías neurológicas, y en muy pocos países se llevan datos reales de este tipo de lesiones, en México, por ejemplo, hay muy poca información sobre la prevalencia e incidencia de este padecimiento(17,20).

En una publicación más recientemente de una revisión sistemática de la Unidad de Medicina Física y Rehabilitación Región Centro del IMSS, donde se analizaron 464 pacientes atendidos en el centro hospitalario mostró concordancia con los datos epidemiológicos mencionados anteriormente, el 73.1% de los pacientes fue hombre (relación 3.5:1), las lesiones completas y la paraplejia predominaban como características de estos pacientes. En la evaluación global de los pacientes las caídas y accidentes automovilísticos ocupan las dos primeras causas de la lesión y la media de edad al momento del accidente fue de 37.9 años (21).

1.3. Tratamiento para la lesión crónica traumática de medula espinal

A pesar de las investigaciones clínicas y experimentales para desarrollar fármacos neuroprotectores, no se cuenta con ninguna opción de tratamiento eficaz. La falta de éxito se debe principalmente, a la complicada organización y función del tejido nervioso de la médula espinal, así como a la ausencia de regeneración y proliferación que son característicos del tejido nervioso, además la fisiopatología de la lesión es muy compleja y se requiere de un gran número de investigaciones para tratar de entender la dinámica y participación de los mecanismos de daño secundarios presentes en cada etapa después de producirse una LME(4,6)

1.3.1. 4-Aminopiridina

Nombre Químico: 4-Aminopiridina

INN/USAN: fampridina/dalfampridina

Término preferido IUPAC: Piridin-4-amina

Clasificación ATC/WHO: Fampridina, N07 Other nervous system drugs

Fórmula molecular: $C_5H_4N-NH_2$

Peso molecular: 94.12 g/mol

Características fisicoquímicas: Es un polvo no higroscópico de color blanco a blanquecino, prácticamente soluble en agua. No se ha encontrado evidencia de polimorfismo la 4-AP no tiene estereoisómeros, su pKa es 9,17 (lo que indica que este compuesto es base libre protonada), su logP es 0,76 y el pH de su solución (50 mg/ml en agua) es 11. El 4-AP se puede fabricar calentando piridina con amida de sodio en N,N-dimetilanilina a 180 °C(22).

La 4-Aminopiridina (4-AP) es un compuesto orgánico, la molécula es una de las aminas isoméricas de la piridina, esta fue descubierta por Phillips Petroleum Co. y comercializada en 1963 como un avicida bajo el nombre de Avitrol (23), el fabricante considero a este un repelente de aves y se comercializaba en granos de maíz con 0.5 o 1% de 4-AP, la 4-AP lo que hace que las aves se desorienten y emitan un grito de angustia que indica al resto de la bandada que huya se prohibió por eso su comercialización como avicida en 2007 tiempo después se descubrió que también afectaba mamíferos y se usó como inductor convulsivo (24–27)

Este medicamento se ha estudiado y utilizado en muchas enfermedades relacionadas con la pobre transmisión neuronal en el sistema nervioso (central y periférico) incluyendo: esclerosis múltiple, botulismo, lesión de la médula espinal, enfermedad de Alzheimer, miastenia grave y síndrome de Eaton-Lam- síndrome de bert, así como reversión del bloqueo neuromuscular en anestesia y sobredosis de verapamilo (23,28), LME, el botulismo, Síndrome de Lambert-Eaton y la miastenia gravis (26,29). Se ha usado como una herramienta para la investigación, en la caracterización de los subtipos de canales de iones de potasio, y para controlar algunos de los síntomas de la esclerosis múltiple, en la búsqueda de señales para la mejoría de los síntomas de la marcha y la movilidad adultos con diferentes variaciones de la enfermedad.

En los USA, este principio activo tenía el estatus de medicamento huérfano(23), con el nombre comercial de Neurelan. Desde 2008 ha sido objeto de ensayos clínicos en fase III, y fue aprobado por FDA el 22 de enero de 2010 con el uso de terapéutico en esclerosis múltiple (26) y la aprobación de la EMA en 2011 con la misma indicación terapéutica.

Actualmente 4-AP o Fampridina se comercializa como Ampyra ® en los USA por Acorda Therapeutics, como FAMPYRA ® en Europa; En México se le dio registro sanitario como medicamento huérfano en abril 2014, se comercializaba con el nombre de Fampyra ® por laboratorios específicos Stendhal, hoy día no hay registro sanitario vigente en México para dicho principio activo (30).

1.3.2. Mecanismo de acción, farmacocinética y farmacodinamia.

La 4-aminopiridina es el primer compuesto con evidencia clínica que ha demostrado la capacidad de restaurar la función neurológica en sujetos con enfermedades crónicas como la LME (31,32).

La 4-AP es un compuesto bien estudiado que inhibe de manera reversible de los canales potasio dependientes de voltaje de la membrana axonal y también influye en diferentes procesos del SNC (22), al bloquear los canales de potasio se prolonga la duración del potencial de acción lo que aumenta la conducción internodal en axones desmielinizados; Aunque el mecanismo de acción de la 4-AP no ha sido totalmente aclarado (24,31,33–35). En estudios in vitro canales de potasio clonados Kv1.1, Kv1.2 y Kv1.4 expresados en células HEK 293 a concentraciones de 50, 500, 5 000 y 50 000 μM , probando la actividad de Fampridina y también sus dos metabolitos principales (3-OH-4-AP y 3-OH-4-AP-sulfato). Los resultados del estudio sugirieron que los subtipos de canales de potasio Kv1.1, Kv1.2 y Kv1.4 podrían mediar los efectos farmacodinámicos de la fampridina, porque su distribución coincide con los cambios en la sensibilidad a la fampridina de las fibras desmielinizadas, los metabolitos primarios demostraron un efecto inhibitorio 30 veces menor sobre los subtipos específicos y por lo tanto se concluye que no tienen actividad farmacológica (36).

La 4-AP puede aumentar la transmisión neuromuscular y sináptica al estimular directamente los canales de calcio Ca^{+2} dependientes de voltaje (HVA) tipo N y L independientemente de su efecto en el bloqueo en los canales dependientes de voltaje de potasio K^{+} (29) proporcionando otro mecanismo de acción teórico. En otro artículo publicado en 2019 se menciona que la corriente de acción prolongada da como resultado una entrada de Ca^{2+} mayor de lo normal en las terminales presinápticas. Esto conduce a una mayor liberación del transmisor desde las terminales y una transmisión neuroneuronal o neuromuscular mejorada(22).

En otras áreas del SNC como la corteza mejora la regeneración del potencial de acción y regula la activación repetitiva de las células piramidales corticales estimulando la liberación de glutamato y acetilcolina (22). Además, la 4-AP induce una fuerte oscilación en las neuronas piramidales y, en altas concentraciones, tiene el potencial de inducir convulsiones, el potencial epiléptico del 4-AP se ha relacionado en parte con la acción a nivel de las interneuronas posiblemente mediante la inhibición de los receptores GABA (22). La 4-AP también puede aumentar la excitación de las terminaciones nerviosas sensoriales cutáneas, y se ha sugerido que esta propiedad se deriva de la acción de 4-AP en o cerca de la región generadora de potencial de acción de la terminal nerviosa (37).

La 4-AP tiene un estrecho margen terapéutico y la incidencia de eventos adversos es dosis dependiente es especial las crisis convulsivas (1). Se tienen datos reportados de que la 4-AP incrementa la liberación de múltiples neurotransmisores como la acetilcolina, noradrenalina, dopamina y serotonina por eso su uso para revertir en el bloqueo neuromuscular inducido por fármacos, toxinas o algunas patologías (22) lo que es causa de diversos eventos adversos incluida la actividad convulsiva epileptiforme (32). Su eficacia en la restauración de la conducción en LME severas, agudas y crónicas se ha demostrado, con la realización de estudios preclínicos en distintas fases en modelos experimentales de lesión de medula espinal ex e in vivo, estos estudios fueron extrapolados a estudios clínicos en pacientes con esclerosis múltiple, una enfermedad caracterizada por la desmielinización de terminales nerviosas también mostró eficacia en el tratamiento de lesiones medulares, en estudios clínicos pequeños (2,31)

La 4-AP en sujetos sanos, con un modelo de administración de 10 mg/día vía oral se absorbe completamente en el tracto gastrointestinal, la biodisponibilidad relativa (en comparación con una solución oral acuosa) fue del 95 % (22,36) la C_{max} oscilo entre 17-22 ng/mL de 3 a 4 horas después de su administración (t_{max}) en la forma farmacéutica de liberación inmediata con la misma dosis la C_{max} fue de 43 ng/mL, lo que ocurrió aproximadamente 1,3 horas después de la administración de la dosis (t_{max}) (36,38).

La 4-AP es un fármaco liposoluble que atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica. La fampridina se caracteriza por una baja unión a las proteínas plasmáticas (la fracción

unida varió entre el 3 y el 7 % en el plasma humano), el volumen de distribución (Vd) fue del 2.6 L/Kg

Respecto a la biotransformación tiene un proceso de dos pasos, el primer paso incluye una hidroxilación de 4-AP a 3-hidroxi-4-AP, seguida de la conjugación del sulfato de 3-hidroxi-4-AP a 3-hidroxi-4-AP, con una excreción más lenta del conjugado de sulfato relativo de a 4-AP y 3-hidroxi-4-AP (22). La 3-hidroxilación de fampridina (4-AP) a 3-hidroxi-4-aminopiridina por parte de los microsomas hepáticas humanos probablemente sea catalizada por el citocromo P450 2E1 (CYP2E1). Los resultados del estudio confirman una inhibición directa de CYP2E1 por fampridina a 30 μ M (aproximadamente 12% de inhibición) que es aproximadamente 100 veces la concentración plasmática promedio de fampridina medida para la tableta de 10 mg. Se encontró que el tratamiento de hepatocitos humanos cultivados con fampridina tuvo poco o ningún efecto sobre la inducción de las actividades enzimáticas CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2E1 o CYP3A4/5 (22,37,38).

La 4-aminopiridina se caracteriza por una farmacocinética (FC) lineal con una vida media de eliminación de 6 horas, con una excreción renal del 90% dentro de las 24 horas posteriores a la última administración, el aclaramiento renal es de 370 ml/min (CLR) el cual es mayor que la tasa de filtración glomerular y excreción activa por el transportador renal OCT2 eliminándose un 60% por secreción activa, el transportador de cationes orgánicos 2 (OCT2) es el transportador responsable de la secreción activa de fampridina (22). La excreción fecal es del 1% de la dosis administrada, no hay evidencia de acumulación clínica relevante (24,26,32,36,37).

1.3.3. Otros tratamientos

La atención de las lesiones medulares incluye tratamientos de soporte y estabilización espinal; si existe subluxación o dislocación se realiza una descompresión cerrada o abierta. Con posterioridad, la mayoría de los sujetos requiere un procedimiento de descompresión o estabilización quirúrgica. De manera adicional, a pesar de que su beneficio es controversial, casi todos los individuos reciben metilprednisolona como antiinflamatorio. Una vez superada la fase aguda, el tratamiento lo dicta sobre todo el equipo de rehabilitación(16).

Otros tratamientos incluyen trasplantes de células productoras de mielina, células madre y medicamentos, cabe señalar que estos tratamientos en su mayoría son tratamientos experimentales, en la **tabla 2**, se enlistan algunos de los tratamientos de los cuales el más aceptado y que tiene mayor evidencia científica es la 4- Aminopiridina.

Tabla 2 Terapias farmacológicas utilizadas en pacientes con lesión de medula espinal.

Tratamiento	Descripción
Fármacos protectores de células de trasplante.	Las células de Schwann (SC): el trasplante es una estrategia prometedora de reparación después de una lesión de la médula espinal (LME); sin embargo, un gran número de SCs no sobreviven después del trasplante, el 7 β -estradiol (E2) protege varios tipos de células contra la citotoxicidad y sirve como agente protector (39), otro neuroprotector es el uso de integrinas tipo β 1 para evitar la astrogliosis(40).
Células Madre	Consiste en terapias experimentales basadas en células madre que han sido un éxito parcial para la recuperación de la lesión de la médula espinal (LME) basado en injertos sintéticos para la protección del tejido pluripotencial. Se han hecho estudios en ratas(14).
Fármacos	Litio: Las investigaciones indican que el litio es benéfico para lesiones de la médula espinal mediante la protección de las neuronas, lo que reduce la inflamación después de la lesión al aumentar la producción y liberación de las neurotrofinas, estimular la neurogénesis, mejorar la autofagia y la inhibición de la apoptosis(41). 4-Aminopiridina: Es un fármaco bloqueador de canales de potasio dependientes de voltaje, que mejora la conducción de fibras nerviosas y ha sido utilizado para el tratamiento de lesión de medula espinal en estudios clínicos, mostrando mejoría en algunos de estos pacientes (1).
Terapias dirigidas Ac monoclonales	Elezanumab: Elezanumab se une selectivamente a un epítipo dentro del dominio N-terminal que comprende los

	<p>sitios de unión de alta afinidad RGMa para neogenina, BMP-2, 4 y 6 mejoras neuromotoras en el modelo LME de compresión/contusión torácica de rata usando elezanumab, y encontró que además de preservación neuronal y neuroplasticidad, elezanumab mejoró significativamente la micción espontánea y la recuperación de la vejiga cuando se administró a las 3 o 24 h después de la lesión (42).</p>
--	---

1.4. Seguridad en estudios clínicos

La investigación científica, clínica, biomédica, tecnológica y biopsicosocial en el ámbito de la salud, son factores determinantes para mejorar las acciones encaminadas a proteger, promover y restaurar la salud del individuo y de la sociedad en general, por lo que resulta imprescindible orientar su desarrollo en materias específicas y regular su ejecución en los seres humanos, de tal manera que la garantía del cuidado de los aspectos éticos, del bienestar e integridad física de la persona que participa en un proyecto o protocolo de investigación y del respeto a su dignidad, se constituyan en la regla de conducta para todo investigador del área de la salud (43). Dentro de las actividades de rutina en un estudio clínico (estudios piloto) se evalúa la seguridad del medicamento, en la práctica real se conoce el término de farmacovigilancia usado para productos comercializados y no de prueba o experimentales como lo son los estudios clínicos. La seguridad se determina desde la fase I de estos estudios hasta la fase III, en donde se pone a prueba el medicamento en pacientes sanos y con la enfermedad sin afectar su estado de salud, generalmente se llevan a cabo en poblaciones reducidas en comparación con los estudios fase IV, ya que los estudios de esta fase se llevan a cabo cuando el producto ya ha sido comercializado, generan datos en condiciones reales, porque son multifactoriales (farmacovigilancia), en resumen la seguridad se lleva a cabo con pacientes que se encuentran en ambientes controlados y son específicamente seleccionados para el estudio con características únicas y esperadas (COFEPRIS, 2015). Los objetivos de la farmacovigilancia son:

- Identificar los efectos indeseados anteriormente no descritos o desconocidos
- Cuantificar el riesgo
- Proponer medidas de salud pública para reducir la incidencia.

- Informar a los prescriptores a otros profesionales sanitarios, a las autoridades sanitarias y al público en general.

1.4.1. NOM-220-SSA1-2016

De acuerdo con la NOM-220-SSA1-2016 publicada en 18 de enero 2018, el Centro Nacional de Farmacovigilancia establece en su numeral 8 que se deben de establecer metodologías para la notificación de eventos adversos en estudios clínicos fase I, II, III y IV

1.4.2. Reacciones adversas con 4-Aminopiridina.

Se realizó una búsqueda bibliográfica de las reacciones reportadas en bases de datos internacionales con el principio activo para la indicación terapéutica aprobada internacionalmente de esclerosis múltiple la cual se detalla a continuación:

Tabla 3 Reacciones adversas reportadas en bases de datos globales de acceso libre.

Sistema	Evento Adverso	Porcentaje de frecuencia	Referencia	Frecuencia
Gastrointestinal	Dolor abdominal	7%	Micromedex	Común
	Nausea	7%-13% 1-10%	Micromedex Medscape	Común
	Vomito	13%	Micromedex	Común
Musculo esquelético	Marcha anormal	5% 1-10%	Micromedex Medscape	Común
	Dolor de espalda	5% 1-10%	Micromedex Medscape	Común
Neurológicos	Astenia	7% 1-10%	Micromedex Medscape	Común
	Mareo	7% 1-10%	Micromedex Medscape	Común
	Cefalea	7% 1-10%	Micromedex Medscape	Común
	Insomnio	9% 1-10%	Micromedex Medscape	Común
Psiquiátricos	Ansiedad	5%	Micromedex	Común
Renal	Infecciones del tracto urinario	12% 12%	Micromedex Medscape	Común
Inmunológicos	Anafilaxis	ND	Micromedex	Serio
	Reacciones de hipersensibilidad	ND	Micromedex	Serio
Neurológicos	Convulsiones	ND	Micromedex	Serio

	Parestesia	1-10%	Medscape	
	Nasofaringitis	1-10%	Medscape	
	Constipación	1-10%	Medscape	
	Dispepsia	1-10%	Medscape	
	Dolor faringolaríngeo	1-10%	Medscape	

* Convulsiones 4.6 por 1000 pacientes por año, que es comparable a la tasa de convulsiones observada en la media de la población general, datos post-comercialización.

Tabla 4 Reacciones adversas de 4-AP obtenidas de las fichas de seguridad del producto de referencia Fampryda (R) con la indicación terapéutica de esclerosis múltiple a dosis de 20 mg BID

EA	Placebo N=238	Fampyra 10 mg/12 horas N=400	Reacción adversa con incidencia \geq1% en Fampyra fre nte a placebo	Observaciones
Gastroenteritis	4 (1,7%)	6 (1,5%)	-	En los ensayos clínicos se observaron recuentos bajos de leucocitos en el 2,1% de los pacientes tratados con Fampyra en comparación con el 1,9% de los pacientes que recibieron placebo.
Gripe	0 (0%)	6 (1,5%)	1,5%	
Nasofaringitis	4 (1,7%)	14 (3,5%)	1,8%	
Neumonía	1 (0,4%)	4 (1,0%)	-	
Sinusitis	8 (3,4%)	6 (1,5%)	-	
Infección en las vías respiratorias altas	15 (6,3%)	20 (5,0%)	-	
Infección en las vías urinarias	20 (8,4%)	48 (12,0%)	3,6%	
Infección vírica	1 (0,4%)	6 (1,5%)	1,1%	

Tabla 5 Reacciones adversas con 4-AP de acuerdo con la clasificación MedDRA de órganos y sistemas(44)

Sistema MedDRA de Clasificación de órganos	Reacción adversa	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Infección en las vías urinarias	Muy frecuentes
Trastornos del sistema inmunológico	Anafilaxia	Poco frecuentes
	Angioedema	Poco frecuentes
	Hipersensibilidad	Poco frecuentes
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Frecuentes
	Ansiedad	Frecuentes
Trastornos del sistema nervioso	Mareos	Frecuentes
	Cefalea	Frecuentes
	Trastorno del equilibrio	Frecuentes
	Parestesia	Frecuentes
	Temblores	Poco frecuentes
	Crisis epilépticas	Poco frecuentes
	Exacerbación de la neuralgia del trigémino	Frecuentes
Trastornos vasculares	Hipotensión*	Poco frecuentes
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	Frecuentes
	Dolor faringolaríngeo	Frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	Frecuentes
	Vómitos	Frecuentes
	Estreñimiento	Frecuentes
	Dispepsia	Frecuentes

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Poco frecuentes Poco frecuentes
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		Frecuentes
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Frecuentes Poco frecuentes

* Estos síntomas se observaron en el contexto de la hipersensibilidad

Nota: Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

ANTECEDENTES

Estudios previos han demostrado el hecho de que la 4- Aminopiridina (4 -AP) es un agente farmacológico capaz de restaurar algunas conducciones neuronales y mejora la función neuronal y sensitiva en pacientes seleccionados con lesión crónica de medula espinal. La LME no solo afectan las funciones motoras voluntarias y sensitivas por debajo de la lesión, también da como resultado de la lesión alteraciones en funciones autonómicas, sistémicas y metabólicas(2).

Muchos pacientes con lesión completa de la médula espinal (LME) exhiben fibras nerviosas con zonas desmielinizadas o pobremente mielinizadas que atraviesan el sitio de la lesión. Dosis convencionales de 4 - aminopiridina (4 -AP , 30 mg/día) han demostrado tener una pobre mejoría o no tener ninguna mejoría en la función neuronal, se han realizado estudios para probar dosis altas de 4-AP en pacientes con LME completa clínicamente completa con continuidad de las fibras nerviosas en el sitio de la lesión y se ha utilizado 4-aminopiridina en el tratamiento de pacientes con lesión de médula espinal crónica clínicamente completa, mostrando mejoría significativa en pacientes que han recibido el tratamiento, sin embargo, se tiene estudios que sustentan que a dosis mayores de 20 mg/día se tiene un mayor efecto terapéutico en este tipo de pacientes(2).

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Los pacientes que reciben tratamiento con 4-AP a largo plazo tendrán una mejoría significativa respecto a las evaluaciones clínicas pretratamiento?

¿Los eventos adversos que se presenten en pacientes que reciban con 4-AP a largo plazo no evitaran que se continúe con el tratamiento?

JUSTIFICACIÓN

Actualmente nuestro grupo de trabajo ha demostrado que la terapia con 4-AP es posible, especialmente para pacientes con lesión completa de medula espinal que mostraron algún tipo de beneficio; sin embargo, hasta ahora no se tiene ningún estudio publicado con el tratamiento de la 4-AP a largo plazo y la evaluación de la seguridad. Conocer estos datos nos ayudará a confirmar la eficacia y seguridad de la 4-AP en pacientes que han recibido

en tratamiento hasta los 36 meses esta información ayudará a reforzar los resultados previos obtenidos y que se obtenga datos para incluirla como indicación terapéutica aprobada.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La LME es una patología que no tiene tratamiento eficaz hasta el momento. Las opciones que estos pacientes tienen son muy limitadas; una de ellas es la rehabilitación física como tratamiento primario, que favorece la plasticidad neuronal y la regeneración natural de fibras nerviosas que fueron dañadas. Existen múltiples tratamientos tanto farmacológicos como no farmacológicos en fases de desarrollo, sin embargo, los tratamientos farmacológicos para pacientes con LME no están aún comercializados.

La 4-AP ha demostrado eficacia en algunas de las funciones de la médula espinal, y seguridad en ensayos clínicos aleatorizados controlados de fases I, II y III, como se comenta previamente no se tiene ningún estudio publicado con el tratamiento de la 4-AP a largo plazo y la evaluación de la seguridad. Este estudio pretende obtener información largo plazo de uso continuo de 4-AP en lesiones traumáticas de medula espinal.

HIPÓTESIS

Hipótesis nula (H₀):

Los pacientes con LME tratados con 4-AP a largo plazo no tendrán una mejoría de al menos un 10% del puntaje de las escalas evaluadas; sensitiva, motora y de independencia funcional con respecto a los datos pre-tratamiento de los pacientes incluidos en el estudio a largo plazo

Los eventos adversos que se presenten durante el tratamiento a largo plazo con 4-AP no permitirán que se continúe el tratamiento.

Hipótesis alterna (H₁):

Los pacientes con LME tratados con 4-AP a largo plazo mejorarán al menos en un 10% del puntaje de las escalas evaluadas; sensitiva, motora y de independencia funcional con respecto a los datos pre-tratamiento de los pacientes incluidos en el estudio a largo plazo.

Los eventos adversos que se presenten durante el tratamiento a largo plazo con 4-AP permitirán que se continúe el tratamiento.

OBJETIVOS

1.5. Objetivo general.

Determinar la eficacia y seguridad en pacientes con LME tratados con 4-aminopiridina a largo plazo

1.6. Objetivos específicos.

Evaluar y comparar la función motora, sensitiva y la independencia funcional antes y después del tratamiento con 4-Aminopiridina en pacientes con lesión crónica de médula espinal.

Determinar la frecuencia de los eventos adversos presentados en pacientes con LME que recibieron 4-AP a largo plazo y comparar la frecuencia respecto a la dosis del medicamento.

Evaluar el riesgo beneficio de la 4-AP respecto a la dosis, duración y apego al tratamiento

Comparar la eficacia de la 4-AP entre pacientes con lesión de medula espinal de acuerdo con el tipo de lesión; incompleta y completa y el nivel de la lesión: Cervical o torácica.

METODOLOGÍA

Población: Pacientes con lesión traumática de médula espinal

Muestra: Los pacientes con lesión crónica de médula espinal se captaron en la consulta de la Clínica de Médula Espinal de la UIMEN del Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI.

Características del estudio: Ensayo clínico largo plazo de etiqueta abierta.

1.7. Criterios de selección.

1.7.1. Criterios de inclusión

- Pacientes con lesión crónica de médula espinal con diagnóstico médico de tetraplejía o paraplejía y 2 años o más de evolución.
- Edad: 18 a 50 años.

- Nivel neurológico de lesión de médula espinal entre C4 y T12.
- Estables médicamente y capaces de respirar independientemente (no depender de ventiladores).
- No deben estar en tratamiento con medicamentos concomitantes que modifiquen la farmacocinética del medicamento de estudio (4-aminopiridina).
- Sin anomalías funcionales y estables neurológicamente por más de 60 días antes de la consulta de tamizaje.
- EEG (Electroencefalograma) sin datos de actividad epiléptica.
- Que hayan mantenido algún tipo de rehabilitación a partir de la lesión como; ejercicio físico, electroestimulación, hidroterapia, etc., y que mantenga sin limitación las articulaciones involucradas (anquilosis).
- Pacientes del género femenino, deberán ser postmenopáusicas o con esterilidad quirúrgica, o utilizar un método contraceptivo aceptable (oral, inyectable o métodos de barrera).
- El paciente su deberá firmar el consentimiento informado (CI) para su ingreso al protocolo, así como entender los riesgos, beneficios de este, y tener plena consciencia y ser cooperador para adherirse a los lineamientos del estudio.

1.7.2. Criterios de exclusión

- Pacientes con lesión de médula espinal diferente a la traumática.
- Pacientes que tengan escaras, infecciones cutáneas, flebitis, inflamaciones o infecciones del tejido graso, localizados por abajo del nivel de lesión.
- Antecedente médico de convulsiones o crisis convulsivas
- Antecedente de arritmia cardiaca no controlada o infartos al miocardio en los últimos 2 años, así como, presión sistólica sostenida mayor de 150 mm Hg o menor de 70 mm Hg, una presión diastólica sostenida mayor de 110 mm Hg o menor de 50 mm Hg o pulso en reposo mayor de 110 o menor de 45 latidos por minuto.
- Hepatopatías en los últimos 6 meses; Aspartato aminotransferasa (AST) o bilirrubinas totales más de 2 veces los límites superiores normales.
- Nefropatías.
- Alergia conocida a medicamentos que contengan piridina (ej. Fenazopiridina, captopril, etosuximida, quinolinas como; cloroquina y la amodiaquina)
- Historia de neoplasias malignas durante los últimos 5 años o de otras patologías de origen infecciosos, neurológicos, degenerativos o psiquiátricos, que pudieran

empeorar la capacidad del paciente para completar el protocolo u otorgar el consentimiento informado.

- Antecedentes de ideas suicidas u otras anormalidades psiquiátricas las cuales pueden interferir con la conducción del estudio.
- Mujeres embarazadas o en período de lactancia.
- Haber recibido cualquier otro fármaco en investigación durante los últimos 30 días antes de la consulta de tamizaje
- Antecedentes de abuso de alcohol o drogas.
- Neuropatía periférica (alteraciones de la sensibilidad).
- En tratamiento con corticoesteroides.

1.7.3. Criterios de eliminación

- Pacientes que presenten eventos adversos clasificados como graves o que no permitan al paciente de realizar sus actividades cotidianas cuando el investigador principal considere que el evento adverso pudiese poner en riesgo la vida del paciente.
- Cuando el paciente así lo solicite.
- Mujeres que a pesar del uso de contracepción queden embarazadas.

1.8. Captación de pacientes

Se invitó a participar en el estudio a los pacientes con LME traumática controlada en la Clínica de Médula Espinal de la Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Neurológicas (UIMEN) del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI “Dr. Bernardo Sepúlveda”, informándoles la forma en que participarán, los riesgos, los beneficios, la posibilidad de retirarse del estudio voluntariamente y la forma en que se utilizaron los datos obtenidos de ellos.

Todos los pacientes que fueron incluidos estuvieron de acuerdo en participar en el proyecto y firmar la carta de consentimiento informado anteriormente mencionada.

Los pacientes que cumplieron con los criterios estipulados fueron incluidos en la muestra y se reclutaron en orden progresivo hasta completar el número de pacientes requerido.

1.9. Técnicas y escalas de evaluación

La evaluación de eficacia y seguridad fue hecha por todos los investigadores involucrados en el Proyecto y que mantengan contacto directo con los pacientes. En ambos casos,

llenaron los formatos correspondientes a las evaluaciones realizadas, incluido el de eventos adversos.

Se citó a todos los pacientes a consulta externa para la exploración clínica pre-tratamiento y la aplicación de los cuestionarios correspondientes (Evaluación neurológica: motora, sensitiva e independencia funcional) para tener los datos basales de cada paciente antes de iniciar el tratamiento.

1.10. Intervalos de evaluación

Los pacientes que habían concluido el ECC y aceptaron participar fueron incluidos en el estudio a largo plazo.

- Se incluyeron a pacientes que decidieron continuar con el tratamiento de la 4-AP para evaluar la efectividad y la seguridad del medicamento a largo plazo, los pacientes fueron evaluados a los 6, 12, 24 y 36 meses de tratamiento continuo como se detalla en la **figura 1**.

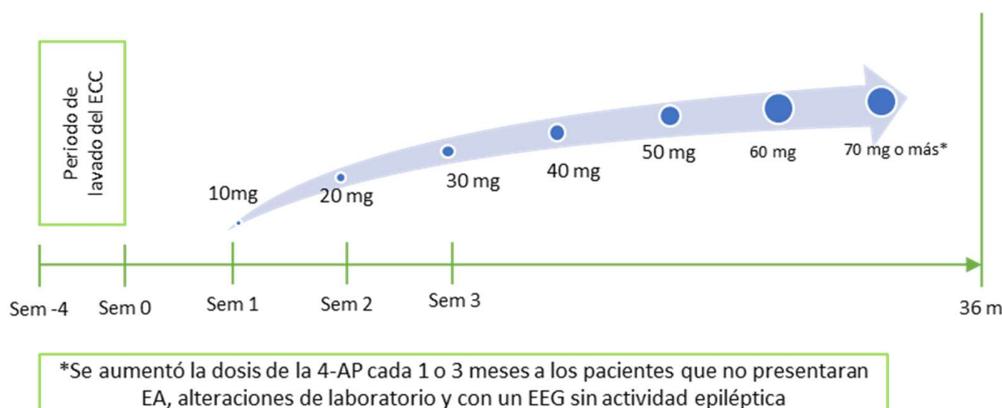


Figura 1 Metodología del estudio a largo plazo de etiqueta abierta con pacientes que recibieron dosis de 4-AP

1.11. Medicamento de investigación y posología

La administración del medicamento se llevó a cabo en 3 etapas: periodo de lavado posterior al término del ECC de duración de 4 semanas, fase de titulación de dosis y mantenimiento de la dosis máxima tolerada o con la máxima eficacia.

Periodo de lavado: Todos los pacientes que decidieron continuar en el estudio a largo plazo de etiqueta abierta fueron sometidos a un periodo de lavado durante 4 semanas, no recibieron ningún tratamiento de investigación.

Fase de titulación: En esta fase los pacientes recibieron inicialmente 10 mg de 4-AP, iniciando con 1 capsula de 10 mg, la primera semana recibieron 10 mg, la segunda semana recibieron 20 mg y la tercera semana recibieron 30 mg, la vigilancia clínica continuó cada 4 semanas y se evaluaba un aumento de dosis cada de 1 a 3 meses si:

- El paciente no presentaba eventos adversos (EA) o los EA eran clasificados como leves a moderados
- El paciente no presentaba alteraciones de laboratorio como aumento de bilirrubina, enzimas hepáticas (2 veces mayor a límite superior de acuerdo con el laboratorio de análisis clínicos)
- Con un encefalograma (EEG) sin presencia de actividad epiléptica que se hacía anterior al incremento de la dosis de 4-AP a partir de la dosis de 30 mg.

Fase de mantenimiento: Si paciente se mantenía con la dosis máxima tolerada (sin presencia de EA no graves/graves) y sin una mejoría clínica durante los siguientes 3 meses de tratamiento continuo, se daba por terminada la maniobra experimental con el paciente a menos que cumpla con alguno de los criterios de exclusión o terminación temprana del estudio en ese momento se realizaba la última evaluación.

1.12. Evaluación de la eficacia y seguridad

1.12.1. Eficacia

Evaluación Neurológica: se evaluó con el análisis del grado de recuperación de las escalas Motora, Sensitiva y de Independencia Funcional, en los tiempos ya señalados.

1.12.2. Seguridad

Como parte de las actividades de farmacovigilancia de rutina establecidas en el estudio clínico todos los pacientes fueron monitoreados estrechamente, contando con cita abierta para recibir atención médica.

Todos el personal involucrado en la conducción del protocolo tales como: investigador principal, investigador auxiliar, monitores clínicos, auxiliares de investigación y todo el personal que tenga contacto con pacientes fueron capacitados en el tema de

farmacovigilancia para poder detectar oportunamente los eventos adversos siendo capaces de su detección y transmisión al investigador de farmacovigilancia, quien resguardo, proceso y en conjunto con el investigador principal e investigadores ad hoc evaluó la toma de decisiones para la continuación del protocolo por presencia de eventos adversos graves.

1.13. Análisis estadístico

Se utilizó estadística descriptiva para representar los resultados obtenidos en las escalas utilizadas con cuadros y gráficas en donde se muestren valores totales, medias, medianas y medidas de dispersión (desviación estándar, intervalos de confianza).

Para probar la eficacia se compararon las calificaciones al terminar la primera fase de tratamiento haciendo uso de la prueba de t de student o Wilcoxon-Mann Whitney según las pruebas de normalidad obtenidas.

Para el análisis estadístico se utilizó el programa GraphPad Prism 6 y SPSS statistics, para todos los casos se considera significativa una $p \leq 0.05$.

En el caso de los eventos adversos y alteraciones de laboratorio fueron cuantificados, clasificados y presentados en tablas de frecuencia.

RESULTADOS

1.14. Datos demográficos y características generales

Los datos demográficos y características basales de los pacientes que se incluyeron en el estudio a largo plazo se encuentran en la **Tabla 6**, la $n = 47$ pacientes que recibieron 4- AP a largo plazo durante al menos más de 3 meses después de la etapa cegada del estudio.

Tabla 6 Datos demográficos y características clínicas basales de los pacientes con LME incluidos en el estudio a largo plazo

Característica	4-AP
Edad — años ($X \pm DE$)	31.6 \pm 8
Peso — kg ($X \pm DE$)	64.5 \pm 11.8
Pacientes masculinos — n (%)	36 (76.6)

Tiempo post-lesión — años (X ± DE) 7.3 ± 4.2

Mecanismo de la lesión —n (%)

Accidente automovilístico	21 (44.7)
Violencia	12 (25.5)
Actividad deportiva	4 (8.5)
caídas	10 (21.3)

Clasificación de la lesión —n (%)

Incompleta	25 (53,2)
Completa	22 (46,8)

Nivel de la lesión — n (%)

Cervical	24 (51.1)
Torácica	23 (48,9)

Evaluación sensorial (X ± DE)

Completa	109 ± 46,9
Incompleta	93,4 ± 44,7
	124,2±44,8

Evaluación motora (X ± DE)

Completa	43,3±19,1
Incompleta	40±17,1
	46,2±20,7

Evaluación de independencia funcional (SCIM3) (X ± DE)

Completa	47,9±19,7
Incompleta	45±20,1
	50,48±19,4

Nivel de la lesión (X ± DE)

Cervical

Evaluación sensitiva	101±46,9
Evaluación de motora	35,3±21,4
Evaluación de la independencia funcional	38,5±20,6

Nivel de la lesión (X ± DE)

Torácica

Evaluación sensitiva	118,2±46,4
Evaluación de motora	50,9±13,1
Evaluación de la independencia funcional	57±14

1.15. Eficacia

La eficacia se evaluó entre los datos antes del inicio del tratamiento contra la última evaluación realizada mientras recibía tratamiento continuo. El análisis se estratificó de acuerdo con el nivel de la lesión (Cervical o torácica), el tipo de lesión (Completa o incompleta).

Se analizaron 47 pacientes que recibieron al menos 3 meses de tratamiento con 4-AP a la dosis máxima que lograron alcanzar, los datos crudos se analizaron inicialmente para evaluar la normalidad (**Tabla 7**) mediante la prueba Shapiro-Wilk obteniendo una distribución normal en los valores ($p > 0.05$) para la escala de MIME y no normal para la evaluación motora y sensorial posteriormente se realizó una prueba “t” para muestras relacionadas y Wilcoxon-Mann-Whitney para muestras relacionadas, los resultados se muestran en la **tabla 7**.

Tabla 7 Resultados de pruebas de normalidad de las deltas de los resultados de eficacia y la significancia estadística entre datos basales y finales y de las estratificaciones de lesión completa e incompleta y nivel de la lesión torácica y cervical

	Valor p
Δ Evaluación sensorial	0,000
Δ Evaluación motora	0,000
Δ Evaluación MIME	0,130

Puntaje basal vs Puntaje final	
	Valor p
Evaluación motora	0.000
Completa	0.003
Incompleta	0.000
Cervical	0.000
Torácica	0.002
Evaluación sensorial	0.000
Completa	0.000
Incompleta	0.002
Cervical	0.000
Torácica	0.002
Evaluación MIME	0.000
Completa	0.000
Incompleta	0.004
Cervical	0.000
Torácica	0.004

Cambios funcionales y mejoría clínica de los pacientes con lesión de médula espinal posterior al tratamiento con 4-aminopiridina.

Tabla 8 Cambios funcionales y mejoría clínica de los pacientes con lesión de médula espinal posterior al tratamiento con 4-aminopiridina.

Dosis mg/kg/día	Tipo de lesión	Nivel de la lesión	Resultados con la diferencia de los valores crudos en la mejoría clínica				Resultados con la diferencia porcentual en la mejoría clínica			
			Δ numérica eficacia escala sensorial	Δ numérica eficacia escala motora	Δ numérica eficacia escala de independencia funcional	Éxito TTO	Δ% Eficacia escala Sensorial	Δ% Eficacia escala Motora	Δ % Eficacia escala Independencia funcional	Tasa de éxito TTO
0,9	Completa	C5	10	3	3	3/3	7,1	5,0	4,9	0/3
0,9	Incompleta	C4	38	12	5	3/3	21,5	22,4	8,7	2/3
0,9	Incompleta	C4	36	7	-10	2/3	23,4	12,0	-17,4	2/3
1,0	Completa	C4	2	-1	0	1/3	1,5	-1,8	0,0	0/3
0,6	Incompleta	C5	56	6	4	3/3	31,1	6,9	5,0	1/3
0,8	Completa	C5	1	3	6	3/3	0,6	3,5	6,7	0/3
0,9	Incompleta	T6	-6	3	13	2/3	-3,2	4,0	16,9	1/3
0,8	Incompleta	T9	0	-1	10	1/3	0,0	-1,3	12,7	1/3
0,9	Completa	T1	24	0	3	2/3	16,4	0,0	3,8	1/3
0,9	Completa	C7	72	4	8	3/3	48,0	5,3	10,4	2/3
0,8	Completa	T9	35	-2	12	2/3	19,0	-2,6	14,9	2/3
0,9	Incompleta	T4	-23	0	0	0/3	-13,5	0,0	0,0	0/3
0,6	Completa	T2	0	0	-2	0/3	0,0	0,0	-2,5	0/3
0,9	Incompleta	C6	0	5	11	2/3	0,0	7,3	15,7	1/3
1,2	Completa	C6	7	2	2	3/3	5,3	3,3	3,6	0/3
0,7	Completa	T10	9	1	11	3/3	4,9	1,3	14,0	1/3
1,0	Incompleta	T5	108	0	-2	1/3	79,4	0,0	-2,4	1/3
1,1	Incompleta	T12	6	16	12	3/3	2,9	19,0	13,7	2/3

1,0	Completa	C7	0	10	1	2/3	0,0	14,6	1,2	1/3
0,7	Incompleta	T6	11	1	0	2/3	5,7	1,3	0,0	0/3
0,8	Incompleta	C4	45	1	23	3/3	25,3	1,1	31,1	2/3
1,2	Completa	C5	12	7	11	3/3	7,8	10,2	15,8	2/3
0,9	Completa	T12	4	0	0	1/3	2,1	0,0	0,0	1/3
1,0	Incompleta	T8	38	4	4	3/3	19,9	4,7	4,5	1/3
0,8	Completa	C4	16	-1	0	1/3	9,3	-1,8	0,0	0/3
1,1	Incompleta	T5	45	11	2	3/3	23,4	13,0	2,4	2/3
1,1	Completa	C6	40	0	20	2/3	29,7	0,0	29,9	2/3
1,1	Completa	T12	0	0	3	1/3	0,0	0,0	3,8	0/3
1,1	Incompleta	C5	6	7	29	3/3	3,4	11,7	46,0	2/3
1,0	Completa	T4	2	2	1	3/3	1,2	2,7	1,4	0/3
0,7	Incompleta	T2	-10	5	5	2/3	-5,4	6,8	6,4	0/3
1,1	Incompleta	C5	-10	12	6	2/3	-5,1	17,4	8,3	1/3
0,6	Incompleta	T5	64	2	-13	2/3	39,5	2,7	-15,9	1/3
1,4	Completa	T11	8	0	10	2/3	4,3	0,0	12,8	1/3
0,8	Incompleta	C5	136	19	15	3/3	107,9	30,2	21,3	3/3
0,6	Incompleta	T2	4	-2	-2	1/3	2,5	-2,6	-2,4	0/3
1,0	Completa	C3	7	1	5	3/3	5,3	1,6	7,1	0/3
1,3	Completa	C5	4	5	22	3/3	2,8	7,3	29,5	1/3
0,8	Completa	T3	8	5	8	3/3	5,0	6,7	10,3	1/3
0,9	Incompleta	C6	19	3	21	3/3	10,6	4,6	32,8	2/3
1,3	Completa	C4	18	5	4	3/3	13,5	8,8	7,5	1/3
1,1	Incompleta	C5	1	2	10	3/3	0,7	3,1	13,4	1/3
0,9	Incompleta	T7	8	-2	4	2/3	4,7	-2,6	5,3	0/3
0,9	Incompleta	T1	14	10	-5	2/3	7,6	10,7	-5,5	1/3
1,5	Incompleta	C3	2	0	5	2/3	1,6	0,0	8,0	0/3
1,1	Completa	T11	20	8	11	3/3	10,3	10,4	15,0	3/3
0,8	Incompleta	C4	16	5	7	3/3	8,3	8,2	11,1	1/3

Buenos respondedores

Se consideró buenos respondedores a los pacientes que tuvieron un cambio numéricamente mayor al 10% de 2 de 3 escalas medidas (véase **tabla 8**), comparando las puntuaciones del pre-tratamiento y post-tratamiento, la tasa de éxito se calculó usando la siguiente fórmula:

$$\text{Tasa de éxito} = \left(\frac{\text{Puntuación postratamiento} - \text{Puntuación pretratamiento}}{\left(\frac{\text{Puntuación máxima} + \text{Puntuación pretratamiento}}{2} \right)} \right) \times 100$$

Figura 2 Cálculo matemático de la tasa de éxito para pacientes que son buenos respondedores.

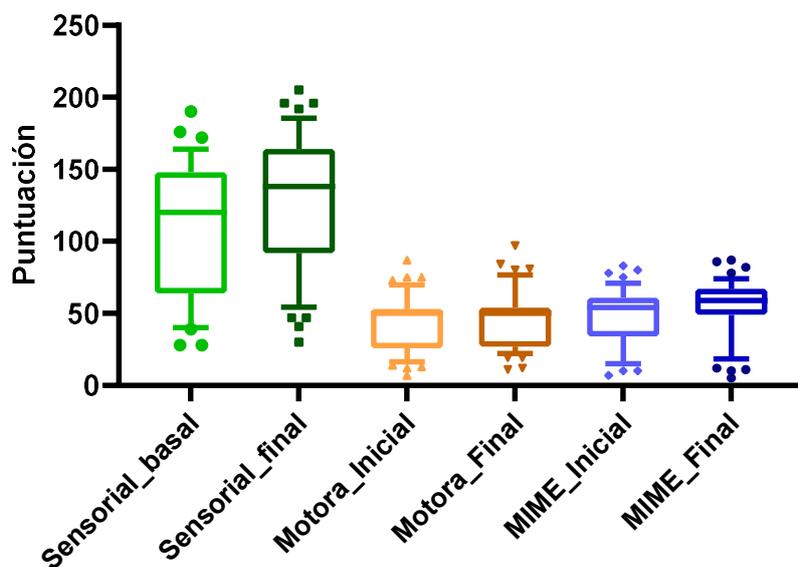
Los resultados obtenidos con este cálculo se describen en la **Tabla 9**

Tabla 9 Tasa de éxito al tratamiento considerando a los pacientes que fueron buenos respondedores en contraste con la puntuación cruda.

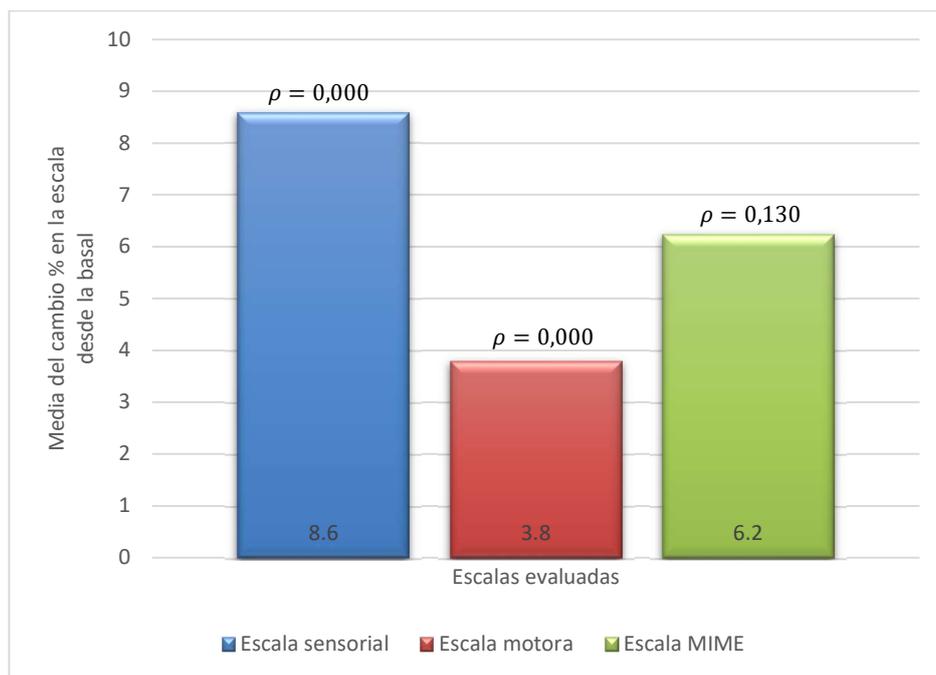
	Tasa de éxito (%)	Puntaje
Total de pacientes (n=47)	14/47 (29.8%)	37/47 (78.7 %)
Pacientes con lesión completa (n=22)	5/22 (22.7%)	16/22 (72.7%)
Pacientes con lesión incompleta (n=25)	9/25 (36 %)	21/25 (84%)
Pacientes con nivel de lesión cervical (n=23)	8/23 (34.8%)	14/23 (60.9%)
Pacientes con nivel de lesión torácica (n=24)	6/24 (25%)	18/24 (75%)

1.15.1. Resultados tratamiento a largo plazo con 4-AP

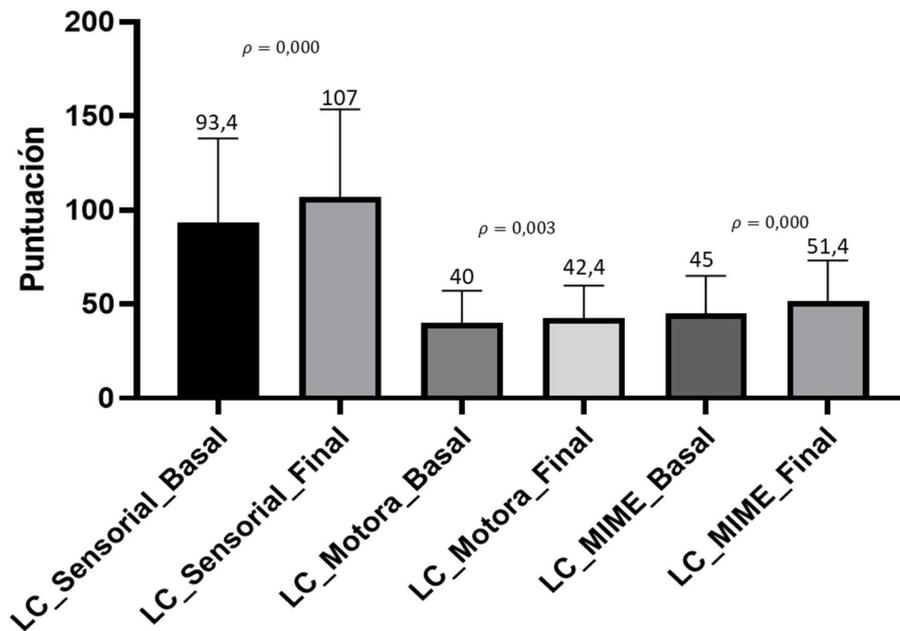
Se evaluaron a 47 pacientes que continuaron el tratamiento con 4-AP posterior a la finalización de las fases del estudio.



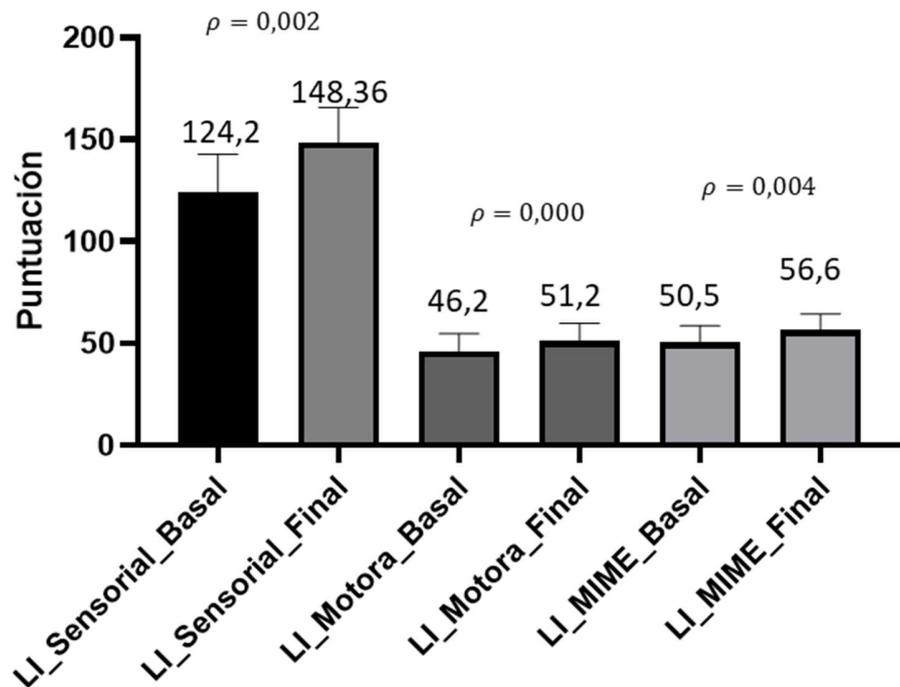
Gráfica 1 Representación gráfica de la puntuación pre-tratamiento (basal) vs la puntuación post-tratamiento (final) de las 3 escalas evaluadas en los pacientes tratados con 4-AP a largo plazo (n=47)



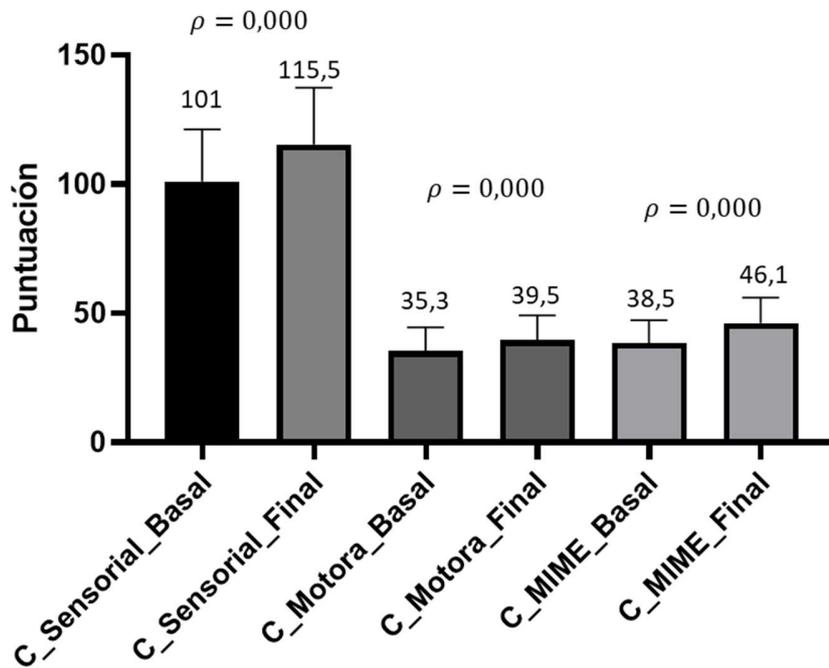
Gráfica 2 Media del cambio porcentual en las escalas sensorial, motora y de independencia funcional (MIME) desde la basal (n=47).



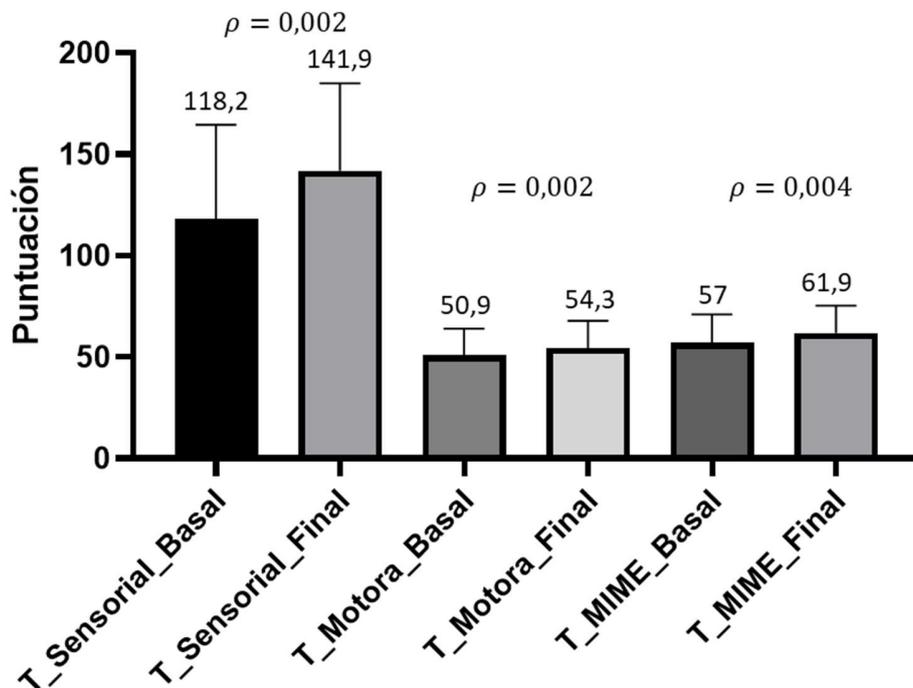
Gráfica 3 Comparación de la puntuación inicial y final de las escalas evaluadas estratificadas por lesión completa (n=22).



Gráfica 4 Comparación de la puntuación inicial y final de las escalas evaluadas estratificadas por lesión incompleta (n=25).



Gráfica 5 Comparación de la puntuación inicial y final de las escalas evaluadas estratificadas por nivel de la lesión (cervical) (n=24).



Gráfica 6 Comparación de la puntuación inicial y final de las escalas evaluadas estratificadas por nivel de la lesión (torácica) (n=23).

Las siguientes tablas muestra un resumen de la estratificación por tipo de lesión, nivel de la lesión y pacientes que fueron buenos respondedores

Tabla 10 Porcentaje de los pacientes que estratificado por nivel de la lesión y tipo de lesión (n=47)

	N	%
Paciente con LME Completa	22	46.8
Paciente con LME Incompleta	25	53.2
Paciente con nivel de la lesión Cervical	23	48.9
Paciente con nivel de la lesión torácica	24	51.1

Tabla 11 Porcentaje de los pacientes considerados buenos respondedores estratificados con base en el tipo de lesión y el nivel de la lesión (n=14), los buenos respondedores corresponden a un 29.8% de la población total (véase *tabla 10*)

	N	%
Buenos respondedores	14	100
Paciente con LME Completa	5	35.7
Paciente con LME Incompleta	9	64.3
Paciente con nivel de la lesión Cervical	8	57.1
Paciente con nivel de la lesión torácica	6	42.9

Tabla 12 Porcentaje de pacientes que resultaron buenos respondedores basado en la población total de pacientes incluidos en el estudio (n=47) estratificados por los diferentes tipos y niveles de lesión, así como la combinación cruzada del nivel y tipo de lesión

	n	%
Paciente con LME Completa (n=22)	5	22.7
Paciente con LME Incompleta (n=25)	9	36.0
Paciente con nivel de la lesión Cervical (n=23)	8	34.8
Paciente con nivel de la lesión torácica (n=24)	6	25.0
Pacientes con lesión completa + cervical (n=10)	2	20.0
Pacientes lesión con completa + torácico (n=12)	3	25.0
Pacientes lesión con incompleta+ cervical (n=13)	6	46.2
Pacientes con lesión incompleta+ torácica (n=12)	3	25.0

1.16. Seguridad

Se clasificaron todos los eventos adversos de acuerdo con la clasificación del diccionario Médico para Actividades Regulatoras (MedDra) de órganos y sistemas, se incluyeron todos los pacientes que presentaron EA desde la primera toma del tratamiento independientemente de la dosis máxima tolerada por el paciente o el retiro de su consentimiento.

El número de dosis administradas los pacientes durante la duración del estudio de fase abierta fue de 124,768 cápsulas, los años-paciente por cada dosis administrada de 10 a 100 mg se presentan en la **Tabla 9** junto con los EA/100PY por dosis, para el cálculo(45) de para Tasa de eventos ajustada a exposición por sus siglas en inglés (EAER: Exposure Adjusted Event Rate) se utilizan los pacientes-año de todo el estudio abierto y el promedio de la dosis total administrada al final del tratamiento de los 47 pacientes dando como resultado **362.7 PTY** y en EAER de **83.2 eventos/100PY**.

El número total de eventos adversos presentados a pacientes tratados con 4-AP fue de 302 eventos adversos y 63 tipos de signos y síntomas distintos los cuales se muestran en la **Tabla 10** así como los porcentajes de cada clasificación por SOC en relación con el número total de EA presentados (**Tabla 11**), los eventos adversos más frecuentes son los trastornos del sistema nervioso central (SNC) con un 46.7% que incluyen; parestesias (dolorosas y no dolorosas), cefalea y vértigo, seguido de los trastornos gastrointestinales con un 25.8% que incluye: vomito, nausea y mareo como los más frecuentes, estas dos clasificaciones ocupan 72.5% del total de eventos adversos presentados en los pacientes del estudio a largo plazo de etiqueta abierta, la clasificaciones con menos frecuencia fueron Trastornos cardiacos y trastornos del metabolismo y de la nutrición representando un 1.3% y 0.7% respectivamente.

En temas de frecuencia el EA que más se presenta son las parestesias no dolorosas siendo un EA “muy frecuente” entre los pacientes tratados, seguido de vomito nausea, vértigo y mareo como EA adversos “frecuentes” y dentro de los “poco frecuentes” se encuentran las convulsiones, ideas suicidas y alteración conductual.

Tabla 13 Eventos adversos años-paciente y pacientes expuestos al tratamiento por dosis administrada durante la duración del estudio a largo plaza de etiqueta abierta

E/100 PY (95 % IC)	Dosis (mg/día)									
	10 (n = 47, 362,7 PTY)	20 (n = 47, 362,7 PTY)	30 (n = 47, 362,7 PTY)	40 (n = 47, 362,7 PTY)	50 (n = 43, 333,32 PTY)	60 (n = 28, 231,86 PTY)	70 (n = 8, 76,98 PTY)	80 (n = 4, 35,6 PTY)	90 (n= 3, 24,2 PTY)	< 100 (n= 2, 8,9 PTY)
Cualquier EA	234,8 (234,59- 235,09)	235,06 (234,91- 235,22)	234,84 (234,6- 235,09)	235,04 (234,89- 235,21)	216,15 (216,07- 216,23)	150,3 (150,23- 150,43)	49,95 (49,94- 49,97)	<0,0	<0,0	<0,0
Cualquier SAE	<0,0	<0,0	<0,0	<0,0	2,163 (2,160- 2,167)	1,50 (1,498-1,511)	<0,0	<0,0	<0,0	<0,0
Muertes emergentes al tratamiento	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Tabla 14 Frecuencias y porcentajes de los EA presentados clasificados de acuerdo con MedDRA

Clasificación por órgano o sistema	Frecuencia	%
Trastornos del sistema nervioso	141	46,7
Trastornos gastrointestinales	78	25,8
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	22	7,3
Trastornos psiquiátricos	18	6,0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	16	5,3
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	15	5,0
Trastornos oculares	6	2,0
Trastornos cardíacos	4	1,3
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	2	0,7

Tabla 15 Frecuencia de eventos adversos presentados en los pacientes tratados con 4-Aminopiridina durante todo el estudio a largo plazo abierto de acuerdo con el diccionario de terminología médica normalizada MedDra.

	Frecuencia		E/100 PY (95% IC)
Trastornos del sistema nervioso			
Acúfeno	1	Poco frecuente	0.28 (0.12-0.31)
Amnesia	2	Poco frecuente	0.55 (0.2-0.61)
Aturdimiento y lentitud	1	Poco frecuente	0.28 (0.12-0.31)
Cefalea	17	Frecuente	4.69 (2.10-5.21)
Cefalea (NEOM)	14		
Cefalea Occipital	1		
Cefalea frontal	2		
Convulsiones	3	Poco frecuente	0.83 (0.37-0.92)
Escozor en pies	1	Poco frecuente	0.28 (0.12-0.31)
Espasticidad muscular	3	Poco frecuente	0.83 (0.37-0.92)
Fasciculación fascial	2	Poco frecuente	0.55 (0.25-0.61)
Insomnio	15	Frecuente	4.14 (1.86-4.59)
Parestesias no dolorosas	64		17.67 (7.91-19.60)
Parestesias generalizadas	18		
Parestesia de miembros superiores y/o inferiores (rodillas y tobillos)	10		
Parestesia lingual	6		
Parestesia en los labios	5	Muy frecuente	
Parestesias opresivas	1		
Parestesia oral	18		
Parestesia en manos	2		
Parestesia en tórax	3		
Parestesia (nasal)	1		
Parestesias dolorosas (todas)	15		4.14 (1.86-4.59)
Parestesias dolorosas	5		
Dolor testicular (Parestesia en ambos testículos)	1	Frecuente	
Sensación de cinturón en banda	3		

Sensación de ardor en cara	1		
Sensación de ardor en miembros superiores	3		
Sensación de ardor NEOM	1		
Sensación de ardor en miembros pélvicos	1		
Temblor	2	Poco frecuente	0.55 (0.25-0.61)
Temblor de miembros superiores y torácicos	4	Frecuente	1.10 (0.50-1.23)
Vértigo	11	Frecuente	3.03 (1.36-3.37)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Diaforesis generalizadas	7	Frecuente	1,93 (0.87-2.14)
Manos sudorosas (diaforesis en manos)	5	Frecuente	1,38 (0.87-2.14)
Diaforesis en cara	4	Frecuente	1,10 (0.50-1.23)
Trastornos psiquiátricos			
Alteración conductual	2	Poco frecuente	0,55 (0.25-0.61)
Ansiedad	6	Frecuente	1,65 (0.74-1.84)
Depresión	2	Poco frecuente	0,55 (0.25-0.61)
Ideas Suicidas (Intento de suicidio)	1	Poco frecuente	0,28 (0.12-0.31)
Irritabilidad	5	Frecuente	1,38 (0.62-1.53)
Tensión nerviosa	2	Poco frecuente	0,55 (0.25-0.61)
Trastornos gastrointestinales			
Acidez gástrica	6	Frecuente	1,65 (0.74-1.84)
Cólico abdominal	1	Poco frecuente	0,28 (0.12-0.31)
Dolor hipogástrico	1	Poco frecuente	0,28 (0.12-0.31)
Enfermedad ácido-péptica	4	Frecuente	1,10 (0.50-1.23)
Epigastralgia	1	Poco frecuente	0,28 (0.12-0.31)
Espasmos gastrointestinales	1	Poco frecuente	0,28 (0.12-0.31)
Hiperfagia	4	Frecuente	1,10 (0.50-1.23)
Hipofagia	2	Poco frecuente	0,55 (0.25-0.61)
Vómito	15	Frecuente	4,14 (1.86-4.59)
Nausea	12	Frecuente	3,31 (1.49-3.68)

Mareo	15	Frecuente	4,14 (1.86-4.59)
Pirosis	2	Poco frecuente	0,55 (0.25-0.61)
Proctalgia (Dolor anal)	2	Poco frecuente	0,55 (0.25-0.61)
Tenesmo	3	Frecuente	0.83 (0.37-0.92)
Xerostomía	9	Poco frecuente	2.48 (1.11-2.76)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Hiporexia	2	Poco frecuente	0,55 (0.25-0.61)
Trastornos oculares			
Ambliopía	1	poco frecuente	0,28 (0.12-0.31)
Dolor pungitivo en ojo izquierdo	2	Poco frecuente	0,55 (0.25-0.61)
Edema de parpado	1	Poco frecuente	0,28 (0.12-0.31)
Hiperemia conjuntival (Ojos rojos)	1	Poco frecuente	0,28 (0.12-0.31)
Visión borrosa	1	Poco frecuente	0,28 (0.12-0.31)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Adinamia	1	Poco frecuente	0,28 (0.12-0.31)
Dolor punzante en escapula	1	Poco frecuente	0,28 (0.12-0.31)
Dolor punzante en ingle izquierda	1	Poco frecuente	0,28 (0.12-0.31)
Dolor sordo en miembros inferiores	3	Poco frecuente	0.83 (0.37-0.92)
Dolor sordo en miembros superiores	3	Poco frecuente	0.83 (0.37-0.92)
Escalofrió y fiebre	2	Poco frecuente	0,55 (0.25-0.61)
Hipostenia	1	Poco frecuente	0,28 (0.12-0.31)
Sensación de embriaguez	1	Poco frecuente	0,28 (0.12-0.31)
Hipotermia	2	Poco frecuente	0.55 (0.25-0.61)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Debilidad muscular	3	Poco frecuente	0.83 (0.37-0.92)
Dolor dorsal (Dorsalgia)	4	Frecuente	1,10 (0.50-1.23)
Dolor opresivo en piernas	4	Frecuente	1,10 (0.50-1.23)
Dolor urente	5	Frecuente	1.38 (0.62-1.53)

Dolor opresivo en pies	2	Poco frecuente	0,55 (0.25-0.61)
Espasmo muscular (Dolor)	2	Poco frecuente	0,55 (0.25-0.61)
Lumbalgia	1	Poco frecuente	0,28 (0.12-0.31)
Absceso dorsal	1	Poco frecuente	0,28 (0.12-0.31)
Trastornos cardiacos			
Disnea	2	Poco frecuente	0,55 (0.25-0.61)
Taquicardia	2	Poco frecuente	0,55 (0.25-0.61)

Nota: Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Eventos adversos clasificados como graves

Durante la fase abierta del estudio se presentaron 3 eventos adversos en 3 diferentes pacientes, clasificados como graves cumpliendo el criterio de gravedad de “amenaza de vida del paciente” que conllevaron a la suspensión del tratamiento, los cuales se describen a continuación:

ACE: Paciente masculino de 28 años con lesión de médula espinal clínicamente completa con un nivel de la lesión C4, con 11 años de evolución post lesión, lesión causada por un traumatismo debido a un accidente automovilístico.

El paciente inicio el tratamiento de manera escalona hasta llegar a la dosis de 0.90 mg/kg/día, equivalente a una toma diaria de 6 cápsulas (60 mg), el paciente presentó los EAs de parestesias no dolorosas durante las dosis de 10 mg a 30 mg , las parestesias desaparecieron al segundo mes de tratamiento, al tercer mes de tratamiento con la dosis de 40 mg al día presenta los EAs de insomnio y parestesias generalizadas y aumento en CPK y FALK, los EAs desaparecen en el tercer mes, pero las enzimas se mantienen elevadas, el px presenta una IVU, para la cual se le da tratamiento correctivo de nitrofurantoina hasta 9no mes y posterior cambio a ciprofloxacino durante el 10mo mes de tratamiento. Las enzimas CPK y FALK se normalizan al 7mo mes, por lo cual se aumenta la dosis de 4-AP a 50 mg al día la cual se continua hasta el mes 23 de tratamiento, al mes 24 de tratamiento se hace un aumento de la dosis diaria a 60 mg, el paciente refiere vértigo ocasional, cambios conductuales y amnesia con posterior crisis convulsiva, también se detecta aumento de CPK y plaquetas. Paciente sale del estudio por eventos adversos. El paciente estuvo en tratamiento con 4-AP durante 24 meses. Las convulsiones no dejaron secuelas permanentes en el paciente.

CCJ: Paciente masculino de 25 años con lesión de médula espinal clínicamente completa con un nivel de la lesión C4, con 11 años de evolución post lesión, lesión causada por un traumatismo debido a un accidente automovilístico.

El paciente inicio el tratamiento de manera escalona hasta llegar a la dosis de 1 mg/kg/día, equivalente a una toma diaria de 5 cápsulas (50 mg), el paciente presentó los EAs de parestesias no dolorosas, cefalea, diaforesis, espasmos musculares y acidez gástrica, todos clasificados como leves a las dosis de 10 mg hasta 30 mg diarios, los cuales desaparecieron para el segundo mes de tratamiento, también se detectó un cambio en los niveles de bilirrubina total y directa (BRT y BRD), aumento de CPK y FLAK respecto al límite

superior de referencia, el paciente no tuvo que suspender el medicamento de estudio, sin embargo, se le prescribió nitrofurantoina (durante el 2do mes de tto) y posteriormente ceftriaxona para tratar una infección de vías urinarias (IVU) la cual se suspendió al tercer mes de tratamiento.

Durante segundo mes de tratamiento el paciente recibió 40 mg al día de 4-AP, el paciente refiere que 5 días después de aumentar la dosis presentó la primera crisis convulsiva tónico-clónica generalizada (CCGT) localizadas en cabeza y hombros con desviación ocular, durante los 5 días anteriores al presentar las convulsiones el paciente refiere amnesia, alteraciones conductuales, refiere sentirse desorientado, distante y taciturno. El paciente tuvo 3 episodios que llevaron a una hospitalización menor a 24 hrs durante las cuales tuvo una recuperación palatina de la consciencia. Paciente abandona el estudio por retiro del consentimiento informado. El paciente estuvo en tratamiento con 4-AP durante 5 meses. Las convulsiones no dejaron secuelas permanentes en el paciente.

SDD: Paciente masculino de 22 años con lesión de médula espinal clínicamente incompleta con un nivel de la lesión T7, con 6 años de evolución post lesión, lesión causada por un traumatismo debido a una caída.

El paciente inicio es el tratamiento de manera escalonada hasta llegar a la dosis de 0.90 mg/kg/día, equivalente a una toma diaria de 6 cápsulas al día (60 mg), el paciente presentó los EAs de alteraciones de laboratorio respecto al valor de referencia de fosfatasa alcalina (FALK) y potasio (P) a la dosis de 50 mg diarios, al aumentar la dosis a 60 mg al día, el paciente presentó aumento en alanina transferasa (AST) y Gamma Glutamil transpeptidasa (GGT) (ningún resultado de laboratorio cumplió el criterio del aumento 2 veces mayor al límite superior del valor de referencia), las enzimas hepáticas se mantuvieron por arriba del valor de referencia hasta los 15 meses de tratamiento.

El paciente suspende el tratamiento con 4-AP durante 2 semanas y reinicia sin supervisión médica 60 mg al día sin escalonado, al segundo día del reinicio del tratamiento el paciente presentó cambios conductuales y amnesia, seguido de Crisis convulsivas tónico-clónica generalizada (CCGT) repetidas, como tratamiento correctivo se le administra VO una dosis de diazepam y se reinicia el tratamiento de manera escalona (con supervisión médica) el paciente no vuelve a presentar episodios convulsivos durante lo que resta de su tratamiento. El paciente estuvo en tratamiento con 4-AP durante 23 meses. Las convulsiones no dejaron secuelas permanentes en el paciente.

Durante el análisis de los EA, sólo el evento adverso de convulsiones fue considerado como un evento adverso grave con el criterio de seriedad, solo 2 pacientes presentaron convulsiones antecedidas por amnesia y cambios conductuales en el caso de 1 de los pacientes y el otro paciente solo presento las crisis convulsivas ambos pacientes recibieron dosis altas de 4-AP como se muestra en **tabla 12**:

Tabla 16 Pacientes con terminación temprana del estudio debido a la presencia de eventos adversos graves

Código de paciente	Nº total de EA presentados	Graves	No graves	Dosis a la que se presentó el EA Grave
ACE43	8	1.-Insomnio 40 mg/día 2.-Presencia de parestesias orales de 10 a 30 mg/día 3.-Presencia de parestesias linguales de 10 a 30 mg/día 4.-Parestesias en todo el cuerpo 40 mg/día 5.-Vertigo 60 mg/día 6.- Cambios de conducta 60 mg/día 7.-Amnesia 60 mg/día 8.-Convulsiones 60 mg/día	7	0.90 mg/kg
CCJ	9	1.- Diaforesis global de 10-30 mg/día 2.- Diaforesis discreta 3.-Cefalea ocasional a dosis de 10 a 30 mg/día 4.- Acidez gástrica de 10 a 30 mg/día 5.-Hormigueo en miembros superiores torácicos 10 a 30 mg/día 6.- Espasmos 7.- Cambios de conducta 60 mg/día 8.-Amnesia 60 mg/día 9. Convulsiones 50 mg	8	1 mg/kg
SDD11	3	1.- Cambios de conducta 60 mg/día 2.-Amnesia 60 mg/día 3.- Convulsiones 60 mg/día	2	0.90 mg/kg

Estudios de laboratorio

Todos los pacientes fueron sometidos a biometrías hemáticas, químicas sanguíneas, urocultivos y EGO, y de acuerdo con los análisis de laboratorio obtenidos la 4-AP no afecta la función renal los pacientes tratados ni los exámenes hematológicos, las pruebas que se vieron alteradas se resumen a continuación:

Parámetro medido	N° casos/Total de px
Urea en sangre	1/47
Fosfatasa alcalina (FALK/FA)	17/47
Creatinina fosfoquinasa (CPK)	30/47
Alanina aminotransferasa (ALT)	14/47
Gamma-glutamil transpeptidasa (GGT)	13/47
Bilirrubina Total (BRT)	5/47
Aspartato Aminotransferasa (AST)	13/47
Colesterol Total	8/47
Disminución de leucocitos	1/47
Disminución de plaquetas	3/47
Disminución de eritrocitos	1/47
Aumento de creatinina	1/47
Aumento de potasio en sangre	5/47
Disminución de Sodio en sangre	1/47

Eficacia

Análisis estadístico

Se realizó la prueba de normalidad de Shapiro-Wilk ($n \leq 50$) con las 3 escalas de medición (evaluación sensorial, evaluación motora e independencia funcional). Los resultados de las escalas motora y sensorial tuvieron una $p=0.000$ por lo tanto estos datos muestran una distribución no normal, en el caso de la escala de independencia funcional la $p=0.130$, por lo tanto, los datos analizados tienen una distribución normal (Tabla 7).

Para evaluar la significancia estadística entre los puntajes de las 3 evaluaciones se utilizó la prueba de "t" para muestras relacionadas para datos normales y Wilcoxon-Mann-Whitney para datos no normales.

Mejoría clínica estadísticamente significativa

Se evaluó la mejoría clínica estadísticamente significativa comparando los puntajes basales (pre-tratamiento) y los finales (pos-tratamiento) de cada una de las escalas de medición estratificando para cada una de las evaluaciones por tipo de lesión (completa e incompleta) y nivel de la lesión (Cervical o torácica) y se obtuvo que hay diferencia estadística entre todas las estratificaciones de resultados, así como en la comparación del pool de pacientes tratados (Tabla 7).

Mejoría clínica numéricamente significativa

De acuerdo con los datos presentados en la tabla 8 la dosis máxima administrada fue de 1.5 mg/Kg/día y la dosis mínima administrada fue 0.6 mg/Kg/día, lo que indica que todos los pacientes recibieron dosis mayores a las terapéuticas aprobadas para esclerosis múltiple (0.5 mg/Kg/día) y durante un periodo prolongado de tiempo.

Considerando las 3 escalas, hay 105/141 cambios positivos lo que equivale al 74.5%, sin embargo, 37/47 (78.7%) logro mejoría clínica en 2/3 de las escalas evaluadas, considerando que al menos aumentaron en un punto desde la basal, pacientes con lesión clínicamente completa que lograron mejoría en 2/3 escalas fue del 72.7% y para pacientes con lesión clínicamente incompleta fue del 84%. Al realizar esta misma estratificación con el nivel de la lesión se observa que el 60.9% de los pacientes con lesión cervical lograron mejoría en 2 de 3 de las escalas y con lesión torácica el 75% (Tabla 9).

Buenos respondedores

Se consideró como buenos respondedores al tratamiento aquellos pacientes que tuvieron un incremento del 10% en 2 de 3 de las escalas evaluadas, el cálculo de este porcentaje se llevó a cabo la fórmula de la figura 2.

Los pacientes que respondieron al tratamiento de acuerdo con este parámetro fueron 12/47 lo equivalente al 25%, estos pacientes recibieron en promedio 1 mg/kg/día de 4-AP y recibieron el tratamiento durante al menos 6 meses (Tabla 8).

Al estratificar por tipo de lesión se puede apreciar que los pacientes con lesión incompleta tienen un mayor porcentaje de tasa de éxito en comparación con los de lesión completa (28% y 22.8% respectivamente), para el caso del nivel de la lesión, los pacientes con lesión cervical muestran una tasa de éxito mayor que los de lesión torácica (30.4% y 20.8% respectivamente) Tabla 9.

Resultados del tratamiento a largo plazo con 4-AP

El 95.7% de los pacientes tratados presentan una mejoría clínica en 1 o más de las escalas evaluadas, estadísticamente hay diferencia significativa entre los puntajes pre-tratamiento y pos-tratamiento y al comparar la tasa del cambio con los porcentajes desde la basal también se aprecia una diferencia significativa $p=0.000$ y la media del cambio en porcentaje para las escalas sensorial, motora y de independencia funcional es de 8.6%, 3.8% y 6.2% (grafica 2).

De los 47 pacientes incluidos en este estudio sólo 2 no mostraron mejoría en al menos 1 de las escalas evaluadas, estos pacientes no presentaron mejoría, pero tampoco hubo empeoramiento de la condición clínica a pesar de estar en tratamiento continuo y con incrementos graduales de la dosis de 4-AP, estos pacientes presentan resultados atípicos en comparación con la media.

Los pacientes con lesión de medula espinal clínicamente incompleta presentan 56/75 cambios positivos (74.7%) en comparación con los de lesión completa que presentan 49/66 (74.2%), la diferencia numérica no es muy acentuada entre estos dos grupos, sin embargo, al comparar los pacientes que tuvieron un cambio positivo en al menos 2 de 3 escalas se aprecia que 21/25 (84%) de los pacientes con lesión incompleta cumplió con este criterio en comparación con los de lesión completa que solo 16/22 (72.7%). Con dosis de 1 mg/Kg/día de 4-AP a largo plazo los pacientes con lesión incompleta parecen tener mejor respuesta al tratamiento.

Los pacientes con lesión cervical presentaron 55/72 (76.4%) cambios positivos en relación con los pacientes con lesión torácica que presentaron 51/69 (73.9%), para el caso de la mejoría clínica en 2 de 3 de las escalas para pacientes con lesión torácica es de 19/24 (79.1%) y con lesión cervical es 19/23 (82.61%). Con dosis de 1 mg/Kg/día de 4-AP a largo plazo los pacientes con lesión cervical parecen tener mejor respuesta al tratamiento.

De acuerdo con los datos presentados los pacientes con lesión cervical clínicamente incompleta que representan a un 27.7% (n=13) de la población de este estudio tendrían mayor probabilidad de presentar una mejoría clínica en cualquiera de las 3 escalas, analizando los datos, hubo 35/39 (89.8%) cambios positivos en alguna de las 3 escalas y 12/13 (92.3%) presento una mejoría en 2 de 3 escalas.

Seguridad

De acuerdo con los resultados presentados en la Tabla 10, se puede apreciar que los eventos adversos son dosis dependiente, dado que la mayor cantidad de eventos adversos se presenta a dosis de 10, 20, 30 y 40 mg lo que equivale a la dosis terapéutica aprobada para esclerosis múltiple (posología 20 mg cada 12 hrs), sin embargo, con el incremento de la dosis en pacientes con LME no parece haber un cambio numéricamente mayor en la frecuencia de eventos adversos lo que sugiere que los eventos adversos desaparecen con el paso del tiempo.

El 89.4% de los pacientes tratados con 4-AP a largo plazo presentaron al menos 1 evento adverso de leve a moderado, el 6.38% de los pacientes tratados con 4-AP presentaron al menos 1 EA grave que llevo a la discontinuación del tratamiento, ningún paciente tuvo un desenlace fatal.

Respecto a los EA graves que son convulsiones hay una probabilidad de que por cada 1,000 pacientes tratados al año 8 puedan presentar convulsiones, sin embargo, de acuerdo con la data obtenida las convulsiones en 2 de 3 de los pacientes se presentaron cuando suspendieron el tratamiento con 4-AP y reiniciaron la toma del medicamento de manera súbita y sin un incremento paulatino de la dosis. Las convulsiones a dosis alrededor de 1 mg/kg/día. Los eventos adversos presentados son muy similares a los reportados en la literatura y coincide en que la C_{max} está relacionada con la aparición de eventos adversos, pero las convulsiones no son un evento adverso común.

Estudios de laboratorio

La función renal de los pacientes tratados en este estudio no se vio afectada, la afectación por medicamentos que se excretan vía renal se ve en función del aumento de la creatinina sérica en un 25% respecto al valor basal (46) en las alteraciones de laboratorio que presentaron los pacientes solo 1/47 presento un incremento de los niveles de creatina que no representó un 25% respecto a valor basal, tampoco hubo signos o síntomas pancitopenia, a pesar de que hubo pacientes que presentaron disminución de leucocitos, eritrocitos y plaquetas 1,1 y 3 respectivamente, la disminución no fue clínicamente considera importante.

El aumento de CPK ocurrió en el 63.82% de los pacientes tratados con 4-AP, pero ninguno presento un aumento al doble del límite superior normal reportado por el laboratorio de referencia.

Por otro lado, el aumento de enzimas hepáticas como ALT, AST, FA, BRT y GGT está relacionado con el daño hepático inducido por medicamentos (DILI) siempre y cuando estas se detectan al doble del límite superior normal reportado por el laboratorio de referencia, y ninguno de los pacientes tratados con 4-AP cumplió con este criterio.

Todas las alteraciones de laboratorio que se presentaron en los pacientes que recibieron 4-AP fueron momentáneas dado que se presentaron y desaparecieron con el paso del tiempo.

DISCUSIÓN

Por más de 50 años se ha estado estudiando la-AP para diferentes patologías (47) entre ellas la lesión de médula espinal de la cual se ha considerado su uso terapéutico fuertemente (48), el presente estudio es el primer estudio a largo plazo con 4-aminopiridina en pacientes con lesión de medula espinal a dosis mayores a las convencionales (20 mg/día(38,49–51)), de acuerdo con la literatura se consideran dosis altas a partir de 30 mg/día (48).

Actualmente el único estudio publicado de eficacia y seguridad de la 4-AP a largo plazo, fue el que se publicó en 2003 y las características del estudio fueron de un estudio aleatorizado, cegado controlado con placebo hasta las 12 semanas (52) a diferencia de este estudio que es de etiqueta abierta con 47 pacientes que tienen un seguimiento mínimo de 3 meses con un incremento paulatino de la dosis basado en la mejoría clínica del paciente y la tolerabilidad del medicamento respecto a eventos adversos. Se sabe que la eficacia de la 4-AP esta relacionada con la dosis, a mayores dosis se ven máximos beneficios y una mejora de la función neuronal en pacientes con LME completa y así como la aparición de eventos adversos (2). La dosis mínima administrada en este estudio fue de 40 mg/día o 0.6 mg/kg/día a partir de las cuales se consideran dosis altas.

Los datos demográficos del presente trabajo como la media de la edad y el porcentaje de pacientes masculinos son 31.6 años y el 76.6% respectivamente, las principales causas de la lesión fueron accidentes automovilísticos (44.7%) y caídas (21.3%) esto concuerda con lo registrado en la literatura (21,53).

La 4-AP demostró mejoría clínica en el 95.7% de los pacientes tratados en al menos 1 de las escalas evaluadas, con la escala motora hubo 15/47 pacientes (31.91%) que no tuvieron mejoría clínica y en algunos casos empeoraron, para la escala sensorial fueron 9/47 pacientes (19.15 %) y para la independencia funcional 11/47 (23.40%), a pesar de que la escala motora fue la que tuvo un porcentaje mayor de fallo clínico, la escala en donde no se presentó diferencia estadísticamente significativa fue en la independencia funcional ($p=0.130$). Es de esperarse que no en todas las escalas mejoren o no se tenga una diferencia estadísticamente significativa como lo es el caso de la independencia funcional (48,54) sin embargo de acuerdo con Cardenas et al. (55) incluso las mejoras mínimas en el control de la vejiga y la función sexual fueron enormemente significativas en la vida diaria

de las personas con LME crónica, el 23.4% de los pacientes mejoraron al menos 1% en la escala de independencia funcional.

Los pacientes tratados se clasificaron de acuerdo con el tipo y nivel de lesión y se incluyó el término de “buen respondedor” para dicha evaluación, este término ha sido utilizado por diferentes autores (48,49,54). El 29.8% de los pacientes tratados con 4-AP fue buen respondedor, lo que significa que mejoraron en 2/3 escalas evaluadas con al menos un incremento del 10%, el 64.3% de estos pacientes presentaba una lesión incompleta y el 57.1% presentaba una lesión cervical, y el 46.2% de los pacientes buenos respondedores presentaba una lesión incompleta a nivel cervical, y las dosis máximas toleradas por estos pacientes fue desde 0.8 mg/Kg/día hasta 1.1 mg/Kg/día, 5/6 pacientes con lesión incompleta cervical mejoraron en al menos un 5% todas las escalas evaluadas con excepción de 1 paciente que empeoró en la evaluación de independencia funcional, y ninguno presentó eventos adversos clasificados como graves.

Los resultados de seguridad son comparables con los reportados en la literatura tanto de estudios clínicos para las diferentes indicaciones probadas y en comercialización (56). Los eventos adversos son momentáneos y desaparecen a lo largo del tratamiento ((2), en estudios animales los eventos adversos relacionados al sistema nervioso central se observan de manera casi inmediata y parecen atenuarse conforme al paso del tiempo y el tratamiento continuo y si persisten, una vez que se retira el medicamento desaparecen sin secuelas (22), el caso de los EA reportados con los 47 pacientes ocurrió de la misma manera, en su mayoría fueron de leves a moderados (54).

Los eventos adversos más frecuentes (46.7%) fueron los eventos adversos relacionados con trastornos del sistema nervioso central en especial las parestesias (dolorosas y no dolorosas) se sabe que la 4-AP puede aumentar la excitación de las terminaciones nerviosas sensoriales cutáneas, por acción de la 4-AP en o cerca de la región generadora de potencial de acción de la terminal nerviosa (22,37) este mecanismo de acción sugerido puede ser la explicación de las parestesias o los cambios sensoriales evidentes en los pacientes con LME, seguidos están los eventos adversos gastrointestinales (25.8%) y los más frecuentes fueron vómito, náusea y mareo que también se clasifica como dispepsia funcional, estudios bioquímicos y electrofisiológicos han mostrado que una diversidad de canales de potasio están presentes en el músculo gástrico, así como en las neuronas mientéricas (1,57) se sabe que la 4-AP en modelos animales causa diferentes efectos como actividad contráctil y eléctrica en músculo liso, bloquea la corriente de potasio transitoria

sensible al voltaje en las neuronas estomatogástricas, interfiere con el ritmo motor pilórico, disminuye las relajaciones mediadas por los adrenoreceptores β_3 en músculo gastrointestinal, bloquea las corrientes de tipo A (debido a los canales $Kv4$) en el músculo antral, altera los potenciales de membrana en reposo negativos y estimula la secreción gástrica (1) en seres humanos y modelos animales también se ha visto su participación en la liberación de otros neuroreceptores como acetilcolina, noradrenalina, dopamina y serotonina lo que pudiera estar relacionado a los eventos adversos gastrointestinales ((1,22).

Como en otros estudios, se puede notar que hay pacientes con susceptibilidad a la 4-AP que a dosis convencionales (2,49) la mayoría de los eventos adversos se presentó a las dosis de 10 hasta 50 mg al día, 2/47 pacientes presentaron 9 signos o síntomas durante el tratamiento con 4-AP recibiendo una dosis máxima de 1.1 mg/Kg/día y 3/47 pacientes presentaron 0-1 eventos adverso recibiendo dosis mayores a 1.1 mg/Kg/día. Los EAs se presentaban en mayor parte cuando había un cambio de dosis y persistían un tiempo.

Los 3 eventos adversos graves (convulsiones) descritos con anterioridad se presentaron a la dosis de 50 mg/día y se debió a la discontinuación y reinicio abrupto de la toma del medicamento, y se clasificaría como no apego al tratamiento, sin embargo, esta reportado que con la 4-AP el evento de convulsión es poco frecuente a dosis convencionales, en el estudio con el tamaño de muestra relativamente pequeño ($n=47$) se mostro la misma incidencia del evento con una dosis mayor (50 mg), estas frecuencias de EA son aproximadas dado el tamaño de la muestra pero son comparables con lo reportado incluso para la formulación de liberación controlada (50,58–61).

CONCLUSIÓN

El tratamiento de la 4-AP a largo plazo demostró tener una diferencia numérica y significativa en la eficacia de las escalas motora, sensitiva y de independencia funcional, los pacientes mejoraron en al menos 1 escala evaluada. Los pacientes con lesión de medulas espinal incompleta cervical muestran un mayor beneficio terapéutico que los pacientes con lesiones completas o torácicas.

Los resultados presentados son consistentes con los reportados en los estudios controlados previos en donde se habla de una probable eficacia a largo plazo de la 4-AP, si bien no todos los pacientes mejoran en un 10% de 2/3 escalas evaluadas, se podría considerar que la 4-AP podría ser una terapia de primera y tal vez única elección para pacientes con lesión traumática de medula espinal crónica.

En términos generales la 4-AP es segura, siempre y cuando se mantenga un estricto apego al tratamiento, sin embargo la dosis altas de 4-AP a largo plazo deben ser probadas en estudios con una población mayor de pacientes lo que nos dará una aproximación más puntual del comportamiento del tratamiento en seres humanos.

Se considera que el balance beneficio-riesgo se inclina hacia el beneficio, debido a que no se observó una diferencia en la frecuencia de EA durante el tratamiento a largo plazo a dosis mayores a las convencionales y los pacientes obtuvieron cambios positivos y significativos aunque principalmente el efecto benéfico se ve inclinado hacia pacientes con lesión traumática de medula espinal incompleta cervical.

MARCO REGULATORIO E IMPLICACIONES ÉTICAS

El presente trabajo de investigación cumple con el marco jurídico aplicable para la conducción de estudios clínicos en México, que involucra la autorización, seguimiento, control y vigilancia de estos además se ajusta enunciados en la declaración de Helsinki y sus revisiones,

Se utilizó una Carta de Consentimiento Informado, donde se especifican con lenguaje claro y sencillo los objetivos del proyecto, los beneficios y riesgos esperados con el medicamento de investigación y la manera en que participaron los pacientes, haciendo hincapié en la confidencialidad de la información obtenida de ellos; asimismo, se establece que, en caso de solicitar la terminación temprana del estudio, no influirá en la atención médica que sea necesaria. Al final de esta, se incluye un resumen de lo anotado anteriormente, también en lenguaje claro y sencillo, y los espacios en donde el paciente acepta participar en el proyecto, anotándose nombre y firma (huella digital) del paciente, de dos testigos, y de quien solicita el consentimiento.

- Ley General de Salud (Publicada en el DOF el 7 de febrero de 1984, última reforma publicada en el DOF el 12 de noviembre de 2015).

Título quinto. Investigación para la salud

- ✓ Constitución de los diferentes tipos de Comités (Ética en Investigación; Investigación y Bioseguridad).
- ✓ Establece los aspectos generales para el desarrollo de investigación en el país;
- ✓ La atribución de autorizar la investigación por la SSA (COFEPRIS) y las sanciones correspondientes; La relación de la práctica médica con la investigación y la importancia de la carta de consentimiento informado.
- ✓ La habilitación de terceros autorizados para emitir dictámenes

Adicional de acuerdo con lo que se estableció en el reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación en el título II, Capítulo primario, artículo 17, este estudio es considerado de riesgo mayor al mínimo.

- Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud (Publicado en el DOF el 06 de enero de 1984; última reforma publicada en el DOF el 02 de abril de 2014).

- ✓ Título I. Disposiciones generales
 - ✓ Título II. De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos
 - ✓ Título III de la investigación de nuevos recursos profilácticos, de diagnósticos, terapéuticos y de rehabilitación.
 - ✓ Título III bis terceros autorizados
 - ✓ Título IV de la bioseguridad de las investigaciones
 - ✓ Título V de los comités internos en las instituciones de salud
 - ✓ Título VI de la ejecución de la investigación en las instituciones de atención a la salud.
 - ✓ Título VIII de las medidas de seguridad
 - ✓ Título IX del seguimiento y observancia
- ACUERDO por el que se dan a conocer los trámites y servicios, así como los formatos que aplica la Secretaría de Salud, a través de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), inscritos en el Registro Federal de Trámites y Servicios de la Comisión Federal de Mejora Regulatoria. (DOF el 28 de enero de 2011).
 - NORMA Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, Que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos (Publicado en el DOF el 04 de enero de 2013)(62).
 - ✓ Generalidades, definiciones y campo de aplicación;
 - ✓ Presentación y solicitud de autorización ante la autoridad competente;
 - ✓ Seguimiento e informes técnico parcial e informe técnico de cierre de estudio;
 - ✓ Instituciones o establecimientos dónde se realice la investigación;
 - ✓ Comités de Investigación, Ética en Investigación y Bioseguridad;
 - ✓ Investigador Principal;
 - ✓ Seguridad física y jurídica del sujeto de investigación;
 - ✓ Confidencialidad de la información.
 - NORMA Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2012, Instalación y operación de la farmacovigilancia (Publicado en el DOF el 07 de enero de 2013)(43).

El presente trabajo de tesis dio cumplimiento con la detección oportuna de eventos adversos y medidas necesarias para su notificación, de acuerdo con lo establecido en:

- ✓ Guía de farmacovigilancia en investigación clínica (NOM-220-SSA1-2012);

- ✓ Guía Nacional para la integración y el funcionamiento de los CEI.

Todos los pacientes recibirán el tratamiento experimental, por lo que la mejoría clínica, en independencia podrá beneficiar a todos los participantes

En cuanto a la confidencialidad, toda la información obtenida será guardada mediante claves alfanuméricas y almacenada en computadoras a nivel central; solo los investigadores responsables y coordinadores-monitores correspondientes tendrán acceso a dicha información.

REFERENCIAS

1. Grijalva I, Guízar-Sahagún G, Rodríguez-Pacheco D, Francisco-Argüelles C, Castañeda-Hernández G, Palma-Aguirre JA. Gastric Emptying Effect by 4-Aminopyridine in Patients with Chronic Spinal Cord Injury. *Arch Med Res.* el 1 de mayo de 2007;38(4):392–7.
2. Grijalva I, García-Pérez A, Díaz J, Aguilar S, Mino D, Santiago-Rodríguez E, et al. High doses of 4-aminopyridine improve functionality in chronic complete spinal cord injury patients with MRI evidence of cord continuity. *Arch Med Res.* el 1 de octubre de 2010;41(7):567–75.
3. Anderson K, Aito S, Atkins M, Biering-Sørensen F, Charlifue S, Curt A, et al. From the 2006 NIDRR SCI Measures Meeting Functional Recovery Measures for Spinal Cord Injury: An Evidence-Based Review for Clinical Practice and Research Report of the National Institute on Disability and Rehabilitation Research Spinal Cord Injury Measures Meeting Functional Recovery Outcome Measures Work Group. Vol. 31, *J Spinal Cord Med.* 2008.
4. Bauchet L, Lonjon N, Perrin FE, Gilbert C, Privat A, Fattal C. Strategies for spinal cord repair after injury: A review of the literature and information. Vol. 52, *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine.* Elsevier Masson; 2009. p. 330–51.
5. Lapuente-Chala C, Céspedes-Rubio • Angel. Biochemical events related to glial response in spinal cord injury. *English Fac Med [Internet].* 2018 [citado el 25 de febrero de 2023];66(2):269–77. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v66n2.61701>
6. Diaz-Ruiz A, Maldonado PD, Mendez-Armenta M, Jiménez-García K, Salgado-Ceballos H, Santander I, et al. Activation of heme oxygenase recovers motor function after spinal cord injury in rats. *Neurosci Lett.* el 27 de noviembre de 2013;556:26–31.
7. Tator CH, Fehlings MG. Review of the secondary injury theory of acute spinal cord trauma with emphasis on vascular mechanisms. Vol. 75, *Journal of Neurosurgery.* 1991. p. 15–26.
8. Nashmi R, Fehlings MG. Mechanisms of axonal dysfunction after spinal cord injury: With an emphasis on the role of voltage-gated potassium channels. *Brain Res Rev.* el 1 de diciembre de 2001;36(1–2):6–12.
9. Rabchevsky AG, Patel SP, Springer JE. Pharmacological interventions for spinal cord injury: Where do we stand? How might we step forward? Vol. 132, *Pharmacology and Therapeutics.* Pergamon; 2011. p. 15–29.
10. Akdemir HU, Aygün D, Katı C, Altuntaş M, Çokluk C. Three-year experience in the Emergency Department: the approach to patients with spinal trauma and their prognosis. 2013;
11. Silva NA, Sousa N, Reis RL, Salgado AJ. From basics to clinical: A comprehensive review on spinal cord injury. Vol. 114, *Progress in Neurobiology.* Elsevier Ltd; 2014. p. 25–57.

12. Lis A, Szarek D, Laska J. Strategie inżynierii biomateriałów dla regeneracji rdzenia kręgowego: aktualny stan wiedzy Biomaterials Engineering Strategies for Spinal Cord Regeneration: State of the Art.
13. Tsintou M, Dalamagkas K, Seifalian AM. Advances in regenerative therapies for spinal cord injury: A biomaterials approach. *Neural Regen Res.* 2015;10(5):726–42.
14. Liu J, Chen J, Liu B, Yang C, Xie D, Zheng X, et al. Acellular spinal cord scaffold seeded with mesenchymal stem cells promotes long-distance axon regeneration and functional recovery in spinal cord injured rats. *J Neurol Sci.* el 15 de febrero de 2013;325(1–2):127–36.
15. Mekhail M, Almazan G, Tabrizian M. Oligodendrocyte-protection and remyelination post-spinal cord injuries: A review. Vol. 96, *Progress in Neurobiology*. Pergamon; 2012. p. 322–39.
16. Henao CP, Pérez JE. Lesiones medulares y discapacidad : revisión bibliográfica. *Aquichan.* 2010;10:157–72.
17. Estrada-Mondaca S, Carreón-Rodríguez A, Parra-Cid M del C, León CIP de, Velasquillo-Martínez C, Vacanti CA, et al. Lesión de médula espinal y medicina regenerativa. *Salud Publica Mex* [Internet]. 2007 [citado el 25 de febrero de 2023];49(6):437–44. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342007000600011&lng=es&nrm=iso&tlng=es
18. Lesión Medular: Guía para el manejo integral del paciente con LM crónica. [citado el 25 de febrero de 2023]; Disponible en: www.aspaymmadrid.org
19. Wyndaele M, Wyndaele JJ. Review Incidence, prevalence and epidemiology of spinal cord injury: what learns a worldwide literature survey? *Spinal Cord* [Internet]. 2006;44:523–9. Disponible en: www.nature.com/sc
20. Pérez R, Susana Martín Del Campo D, Renán S, Durán Ortiz S. Aspectos epidemiológicos de la lesión medular de la población del Centro Nacional de Rehabilitación. [citado el 25 de febrero de 2023]; Disponible en: www.medigraphic.com
21. Rodríguez-Meza M v., Paredes-Cruz M, Grijalva I, Rojano-Mejía D. Clinical and demographic profile of traumatic spinal cord injury: a mexican hospital-based study. *Spinal Cord* 2016 54:4 [Internet]. el 20 de octubre de 2015 [citado el 27 de febrero de 2023];54(4):266–9. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/sc2015164>
22. Kostadinova I, Danchev N. 4-aminopyridine – the new old drug for the treatment of neurodegenerative diseases. *Pharmacia* 66(2): 67-74 [Internet]. 2019 [citado el 26 de febrero de 2023];66(2):67–74. Disponible en: <https://pharmacia.pensoft.net/article/35976/>
23. Johnson NC, Morgan MW. An unusual case of 4-aminopyridine toxicity. *J Emerg Med.* el 1 de febrero de 2006;30(2):175–7.

24. Egeberg MD, Oh CY, Bainbridge JL. Clinical Overview of Dalfampridine: An Agent With a Novel Mechanism of Action to Help With Gait Disturbances. Vol. 34, *Clinical Therapeutics*. Elsevier; 2012. p. 2185–94.
25. Mclean MK, Khan S. VETERINARY TOXICOLOGY. Disponible en: http://www.epa.gov/oppsrrd1/REDS/aminopyridine_red.pdf
26. King AM, Menke NB, Katz KD, Pizon AF. 4-Aminopyridine Toxicity: a Case Report and Review of the Literature. 2012;
27. Fil LJ, Sud P, Sattler S. A Massive Overdose of Dalfampridine. *Western Journal of Emergency Medicine* [Internet]. 2015;XVI(7). Disponible en: http://escholarship.org/uc/uciem_westjem
28. Ramió-Torrentà L, Álvarez-Cermeño JC, Arroyo R, Casanova-Estruch B, Fernández O, García-Merino JA, et al. Guía de tratamiento del deterioro de la marcha con fampridina de liberación prolongada (Fampyra®) en pacientes con esclerosis múltiple. *Neurología*. 2018;33(5):327–37.
29. Li L, Li DP, Chen SR, Chen J, Hu H, Pan HL. Potentiation of High Voltage-Activated Calcium Channels by 4-Aminopyridine Depends on Subunit Composition. *MOLECULAR PHARMACOLOGY Mol Pharmacol* [Internet]. 2014 [citado el 28 de junio de 2021];86:760–72. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1124/mol.114.095505>
30. Consulta de Registros Sanitarios [Internet]. [citado el 26 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://tramiteselectronicos02.cofepris.gob.mx/BuscadorPublicoRegistrosSanitarios/BusquedaRegistroSanitario.aspx>
31. Lim JH, Muguet-Chanoit AC, Smith DT, Laber E, Olby NJ. Potassium Channel Antagonists 4-Aminopyridine and the T-Butyl Carbamate Derivative of 4-Aminopyridine Improve Hind Limb Function in Chronically Non-Ambulatory Dogs; A Blinded, Placebo-Controlled Trial. 2014; Disponible en: <http://www.neurometrix.com/>
32. Hayes KC, Potter PJ, Hsieh JT, Katz MA, Blight AR, Cohen R. Pharmacokinetics and Safety of Multiple Oral Doses of Sustained-Release 4-Aminopyridine (Fampridine-SR) in Subjects with Chronic, Incomplete Spinal Cord Injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 2004;85(1):29–34.
33. Samara E, Winkle P, Pardo P, Henney HR, Way SL, Brown E, et al. Pharmacokinetics of Dalfampridine Extended Release 7.5-mg Tablets in Healthy Subjects and Individuals With Mild and Moderate Renal Impairment: An Open-Label Study. 2013;
34. Hayes KC, Potter PJ, Hsieh JT, Katz MA, Blight AR, Cohen R. Pharmacokinetics and Safety of Multiple Oral Doses of Sustained-Release 4-Aminopyridine (Fampridine-SR) in Subjects with Chronic, Incomplete Spinal Cord Injury. *Arch Phys Med Rehabil*. el 1 de enero de 2004;85(1):29–34.

35. Hayes KC, Katz MA, Devane JG, Hsieh JTC, Wolfe DL, Potter PJ, et al. Pharmacokinetics of an Immediate-Release Oral Formulation of Fampridine (4-Aminopyridine) in Normal Subjects and Patients with Spinal Cord Injury. *The Journal of Clinical Pharmacology* [Internet]. el 1 de abril de 2003 [citado el 23 de noviembre de 2022];43(4):379–85. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1177/0091270003251388>
36. CHMP. 7 Westferry Circus • Canary Wharf • London E14 4HB • United Kingdom Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Assessment report. 2011 [citado el 26 de febrero de 2023]; Disponible en: www.ema.europa.eu
37. Kirchoff C, Leah JD, Jung S, Reeh PW. Excitation of cutaneous sensory nerve endings in the rat by 4-aminopyridine and tetraethylammonium. <https://doi.org/10.1152/jn1992671125> [Internet]. 1992 [citado el 26 de febrero de 2023];67(1):125–31. Disponible en: <https://journals.physiology.org/doi/10.1152/jn.1992.67.1.125>
38. Fampyra | European Medicines Agency [Internet]. [citado el 26 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/fampyra#assessment-history-section>
39. Akkradate S, Supin C. 17 β -Estradiol protects Schwann cells against H₂O₂-induced cytotoxicity and increases transplanted Schwann cell survival in a cervical hemicontusion spinal cord injury model. *J Neurochem*. 2010;115:864–72.
40. North HA, Pan L, Mcguire TL, Brooker S, Kessler JA. Development/Plasticity/Repair 1-Integrin Alters Ependymal Stem Cell BMP Receptor Localization and Attenuates Astroglialosis after Spinal Cord Injury. 2015;
41. Zhang D, Wang F, Zhai X, Li XH, He XJ. Lithium promotes recovery of neurological function after spinal cord injury by inducing autophagy. *Neural Regen Res*. 2018;13(12):2191–9.
42. Jacobson PB, Goody R, Lawrence M, Mueller BK, Zhang X, Hooker BA, et al. Elezanumab, a human anti-RGMA monoclonal antibody, promotes neuroprotection, neuroplasticity, and neurorecovery following a thoracic hemicompression spinal cord injury in non-human primates. *Neurobiol Dis*. el 1 de julio de 2021;155.
43. Secretaria de Salud. NORMA Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la farmacovigilancia. [Internet]. 2017 [citado el 1 de enero de 2022]. Disponible en: http://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5490830&fecha=19/07/2017
44. ChinnockP RI. Cochrane Library Cochrane Database of Systematic Reviews Gangliosides for acute spinal cord injury (Review). 2010; Disponible en: www.cochranelibrary.com
45. Li Chen XH. A Simple Method for Estimating Confidence Intervals for Exposure Adjusted Incidence Rate and Its Applications to Clinical Trials. *J Biom Biostat*. 2015;06(03).

46. Jorge Morales B. Drogas nefrotóxicas. *Revista Médica Clínica Las Condes* [Internet]. el 1 de julio de 2010 [citado el 4 de enero de 2023];21(4):623–8. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-drogas-nefrotoxicas-S0716864010705782>
47. Wiener Joshua, Hsieh Jane, McIntyre Amanda, Teasell Robert. Effectiveness of 4-Aminopyridine for the Management of Spasticity in Spinal Cord Injury: A Systematic Review. *Topics in spinal cord injury rehabilitation* [Internet]. 2018;353–62. Disponible en: www.thomasland.com
48. Segal JL, Pathak MS, Hernandez JP, Hember PL, Brunnemann SR, Charter RS. Safety and efficacy of 4-aminopyridine in humans with spinal cord injury: A long-term, controlled trial. *Pharmacotherapy*. 1999;19(6):713–23.
49. Wiener J, Hsieh J, McIntyre A, Teasell R. Effectiveness of 4-aminopyridine for the management of spasticity in spinal cord injury: A systematic review. Vol. 24, *Topics in Spinal Cord Injury Rehabilitation*. Thomas Land Publishers Inc.; 2018. p. 353–62.
50. Cardenas DD, Ditunno J, Graziani V, Jackson AB, Lammertse D, Potter P, et al. Phase 2 trial of sustained-release fampridine in chronic spinal cord injury. *Spinal Cord*. febrero de 2007;45(2):158–68.
51. Cardenas DD, Ditunno JF, Graziani V, McLain AB, Lammertse DP, Potter PJ, et al. Two phase 3, multicenter, randomized, placebo-controlled clinical trials of fampridine-SR for treatment of spasticity in chronic spinal cord injury. *Spinal Cord*. enero de 2014;52(1):70–6.
52. Grijalva I, Guízar-Sahagún G, Castañeda-Hernández G, Mino D, Maldonado-Julián H, Vidal-Cantú G, et al. Efficacy and Safety of 4-Aminopyridine in Patients with Long-Term Spinal Cord Injury: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Pharmacotherapy* [Internet]. julio de 2003;23(7):823–34. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1592/phco.23.7.823.32731>
53. Spinal cord injury-related bone impairment and fractures: An update on epidemiology and physiopathological mechanisms. [citado el 25 de febrero de 2023]; Disponible en: <https://www.researchgate.net/publication/51613872>
54. Paredes-Cruz M, Grijalva I, Martínez-López YE, Guizar-Sahagún G, Colín-Ramírez E, Rojano-Mejía D. Functional improvement in individuals with chronic spinal cord injury treated with 4-aminopyridine: A systematic review. *Front Neurol* [Internet]. el 29 de noviembre de 2022 [citado el 27 de febrero de 2023];13. Disponible en: <https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display>
55. Cardenas DD, Ditunno J, Graziani V, Jackson AB, Lammertse D, Potter P, et al. Phase 2 trial of sustained-release fampridine in chronic spinal cord injury. *Spinal Cord*. febrero de 2007;45(2):158–68.

56. EMA. European public assessment report: fampridine (Fampyra®). European Medicines Agency [Internet]. 2017;44(0):5–7. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002097/human_med_001432.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
57. Hatton WJ, Mason HS, Carl A, Doherty P, Latten MJ, Kenyon JL, et al. Functional and molecular expression of a voltage-dependent K⁺ channel (Kv1.1) in interstitial cells of Cajal. *Journal of Physiology*. el 1 de junio de 2001;533(2):315–27.
58. Hayes KC, Katz MA, Devane JG, Hsieh JTC, Wolfe DL, Potter PJ, et al. Pharmacokinetics of an Immediate-Release Oral Formulation of Fampridine (4-Aminopyridine) in Normal Subjects and Patients with Spinal Cord Injury. *The Journal of Clinical Pharmacology* [Internet]. el 1 de abril de 2003 [citado el 23 de noviembre de 2022];43(4):379–85. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1177/0091270003251388>
59. Cardenas DD, Ditunno JF, Graziani V, McLain AB, Lammertse DP, Potter PJ, et al. Two phase 3, multicenter, randomized, placebo-controlled clinical trials of fampridine-SR for treatment of spasticity in chronic spinal cord injury. *Spinal Cord*. enero de 2014;52(1):70–6.
60. FICHA TECNICA FAMPRIDINA INTAS 10 MG COMPRIMIDOS DE LIBERACION PROLONGADA EFG [Internet]. AEMPS. [citado el 1 de julio de 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/85562/FT_85562.html
61. Vademecum. FAMPYRA 10 mg Comp. de liberación prolongada - Datos generales [Internet]. [citado el 1 de julio de 2021]. Disponible en: https://www.vademecum.es/medicamento-fampyra_39035
62. Secretaria de Salud. NORMA Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, Que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos. [Internet]. DOF; 2012. Disponible en: https://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5284148&fecha=04/01/2013#gsc.tab=0