

MIOTONIA CONGENITA POR MUTACIONES EN LA EXPRESION DEL CANAL DE CLORO CIC-1



Inés Almendros López

Tutor: Prof. Dr. Luis Rivera de los Arcos

Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid

Convocatoria Junio 2018

Contenido

RESUMEN	3
ABSTRACT	3
INTRODUCCION	3
OBJETIVOS	4
MATERIAL Y METODOS	4
CANALOPATIAS.....	4
CANALES DE CLORO	4
ENFERMEDADES MIOTÓNICAS.....	5
MIOTONIA CONGENITA.....	6
Patogenia.....	6
Mutaciones en el gen <i>CLCN1</i>	8
Prevalencia	9
Miotonía congénita autosómica dominante (Enfermedad de Thomsen).....	9
Miotonía generalizada recesiva (Enfermedad de Becker, MGR)	10
Factores que pueden afectar al desarrollo de la enfermedad.....	10
Diagnostico.....	11
Diagnóstico diferencial.....	12
Diagnóstico molecular.....	13
Tratamiento.....	14
CONCLUSIONES	15
BIBLIOGRAFIA.....	16

RESUMEN

La miotonía congénita es una alteración producida por una mutación en el gen *CLCN1* que codifica el principal canal de los iones de cloro en el músculo esquelético (ClC-1). Puede ser de herencia dominante (Enfermedad de Thomsen) o de herencia recesiva (Enfermedad de Becker o miotonía congénita generalizada), siendo más grave clínicamente la recesiva. Se manifiestan con un cuadro de rigidez muscular y en los casos más graves puede acompañarse de una hipertrofia. La rigidez muscular puede mejorar con el ejercicio, fenómeno conocido como *warm-up*.

Palabras clave: miotonía congénita, ClC-1, gen *CLCN1*, Thomsen, Becker.

ABSTRACT

Myotonia Congenita is a disorder caused by mutations in the *CLCN1* gene, which encode the main skeletal muscle chloride ion channel (ClC-1). The disease can be inherited with a dominant (Thomsen disease) or recessive type (Becker disease or congenital generalised myotonia), being more severe the recessive form. Clinically myotonia congenita, presents muscle stiffness and in severe conditions can be accompanied by moderate to pronounced muscular hypertrophy. Muscle stiffness improves with exercise (*warm-up* phenomenon).

Key words: myotonia congenita, ClC-1, *CLCN1* gene, Thomsen, Becker

INTRODUCCION

Los canales iónicos son estructuras proteicas que atraviesan la membrana plasmática permitiendo el paso de iones a través de un poro a favor de gradiente electroquímico. Están formados por regiones hidrofóbicas e hidrofílicas, estas últimas formando el poro. Estas en cada canal tienen una secuencia de aminoácidos con una selectividad específica para cada ion. Existen diferentes tipos de canales, por ejemplo los canales de K^+ , Na^+ , Ca^{2+} y Cl^- , que permiten el paso preferencial de unos iones respecto a otros, hecho conocido como permeabilidad selectiva.¹⁷

Los canales iónicos están formados por una sola proteína o más comúnmente por el ensamblaje de varias subunidades polipeptídicas, siendo cada proteína codificada por un gen diferente⁶. Estos canales actúan como compuertas que se abren o cierran según diferentes estímulos. Se pueden activar por diferentes factores, voltaje, unión de

ligandos, volumen, temperatura, segundos mensajeros, etc. Pueden encontrarse en cuatro estados: cerrado, abierto, inactivado, y desensibilizado.¹⁷

Los canales catiónicos se consideran los de mayor relevancia mientras que el flujo a través del canal de cloro es menor. Pero todos ellos son importantes para regular diferentes funciones del organismo como la contracción muscular y alteraciones en estos canales pueden producir diversas enfermedades.¹¹

OBJETIVOS

Estudio y revisión de artículos para la obtención de una visión global de la enfermedad miotónica congénita en sus dos variantes, su patogenia, clínica, diagnóstico y tratamiento.

MATERIAL Y METODOS

Revisión bibliográfica de la miotonía congénita asociada a mutaciones en el gen *CLCN1*, utilizando diferentes artículos obtenidos en bases de datos como *PubMed*, *Uptodate*, así como libros y revistas científicas.

CANALOPATIAS

Son enfermedades que se desarrollan por defectos en los canales iónicos causados por factores genéticos o adquiridos. Las mutaciones en los genes que codifican canales iónicos son las más comunes.

Se incluyen enfermedades del sistema nervioso, cardiovascular, respiratorio, endocrino, urinario, sistema inmune, etc.⁶

CANALES DE CLORO

Los canales de cloro son importantes para el control de la excitabilidad de la membrana, el transporte transepitelial, regulación del volumen celular, secreción de fluidos de las glándulas secretoras y el pH intracelular.

Están subdivididos en tres grandes familias, los receptores de glicina y GABAA, los canales reguladores de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR) cuyos defectos dan lugar a la fibrosis quística, y los canales de cloro activados por voltaje, cuyas alteraciones dan lugar a diferentes miotonías.⁸

Existen diferentes tipos de canales de Cl^- voltaje dependientes, y el primero que se descubrió fue el CIC-0 en el pez Torpedo. Se describen nueve tipos en los mamíferos, desde el CIC-1 hasta el CIC-7, CIC-Ka, y CIC-Kb. En el canal CIC-1 se han descrito 18 dominios, aunque su número exacto no está del todo claro.⁴

Los canales CIC tienen una permeabilidad selectiva en función de los iones, así el Cl^- , es el que mayor selectividad tiene, seguido del Br^- , y finalmente I^- . Siendo impermeables para los cationes⁴

El canal CIC-1 es un homodímero, es voltaje dependiente y el predominante en el musculo esquelético donde juega un papel importante en la regulación de la excitabilidad del mismo⁴. Cada monómero presenta un poro, y cada poro individual (protoporo) del canal mantiene sus propiedades individuales, como la selectividad iónica o la conductibilidad (Figura 1). Cada poro puede abrirse o cerrarse de manera individual, lo que se conoce como apertura rápida. También existe una apertura lenta, que se produce cuando se abren ambos poros simultáneamente. Ambas aperturas se activan con la despolarización.¹⁰

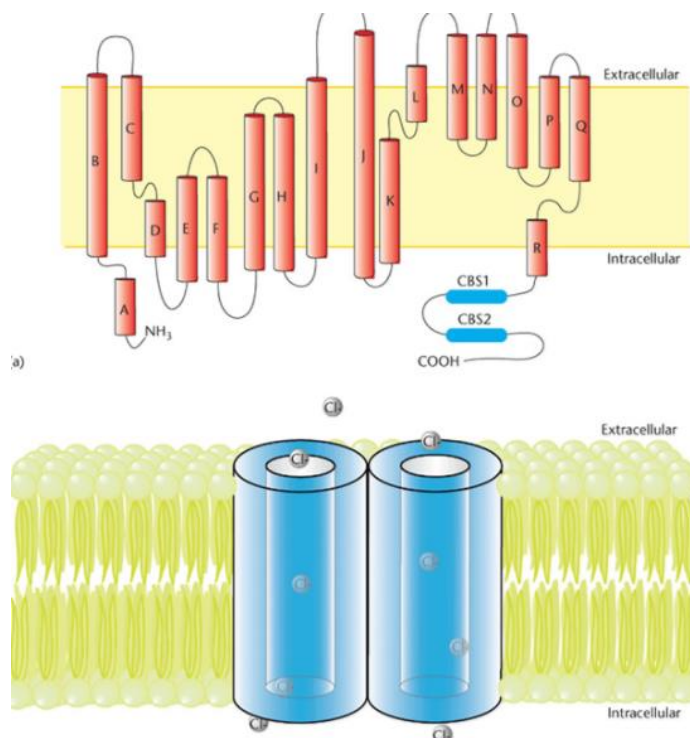


Figura 1. Estructura del canal de cloro CIC-1.
Modificado de Myotonia Congenita Association
16

ENFERMEDADES MIOTÓNICAS

Las mionías son afecciones que se caracterizan por presentar una relajación muscular retardada después de una contracción voluntaria o una estimulación mecánica. Existen diferentes tipos en función de la patogenia de estas enfermedades. Así, podemos encontrar la parálisis periódica hiperkalémica, la paramiotonía congénita, ambas producidas por un defecto en los canales de Na^+ , y la mionía congénita, por alteraciones en los canales de cloro⁸, tema a tratar en este TFG.

MIOTONIA CONGENITA

Patogenia

La miotonía se presenta con una rigidez extrema del músculo por un retraso de la relajación causado por el mantenimiento de la actividad eléctrica del músculo. Esto se produce porque hay una pérdida de la función del gen *CLCN1*, que es el que codifica el canal de Cl^- (CIC-1) del músculo esquelético que es un canal regulado por voltaje.⁶

El canal CIC-1 estabiliza el reposo del potencial de la membrana y contribuye a la repolarización después de los potenciales de acción en las células del músculo esquelético. En el funcionamiento normal del potencial de acción del músculo, los canales de sodio regulados por voltaje se abren y generan el potencial de acción con la despolarización de la membrana de la fibra muscular. A continuación, a la vez que se inactivan los canales de sodio, se produce la apertura de los canales de potasio regulados por voltaje, (saliendo iones K^+ de la célula, dirigiéndose al sistema tubular) y la repolarización de la membrana. El canal de cloro es el responsable de la mayor parte de la polaridad de la membrana, frenando la excitabilidad de esta y estabilizando el potencial de reposo.⁶ (Figura 2 A y 2B)

La pérdida de función de los canales de cloro, reduce la entrada de estos iones necesarios para compensar la despolarización inducida por la acumulación de los iones de K^+ en el túbulo T, y dando como resultado a disparos espontáneos

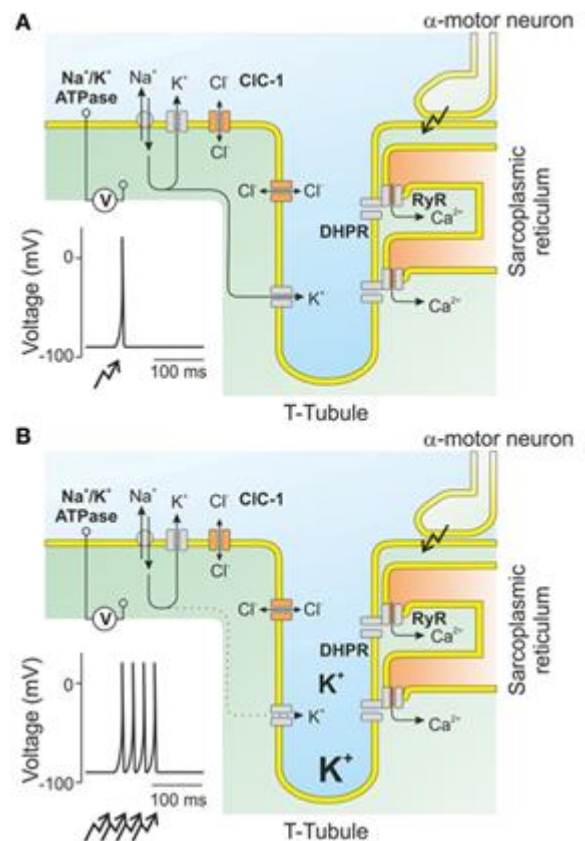


Figura 2 A, B. CLC-1 es un canal involucrado en la recuperación del potencial de membrana del músculo esquelético.

A. En el músculo esquelético el potencial de reposo de la membrana es determinado por el gradiente de potasio a través del sarcolema y de la membrana del túbulo T. El potencial de acción genera la apertura de los canales de dihidropiridinas (DHPR), que a su vez abren los canales intracelulares (RyR), permitiendo que el calcio salga del retículo sarcoplásmico, necesario para la contracción muscular.

B. El potencial de acción desencadena el desplazamiento del potasio a través de los canales a la zona extracelular. Como la difusión de iones desde el túbulo T es lenta, el potasio se acumula y origina la apertura de los canales de cloro.

Modificado de Brugnoli et al.²

y repetitivos de potenciales de acción y a una disminución de la repolarización.⁶ (Figura 2 C)

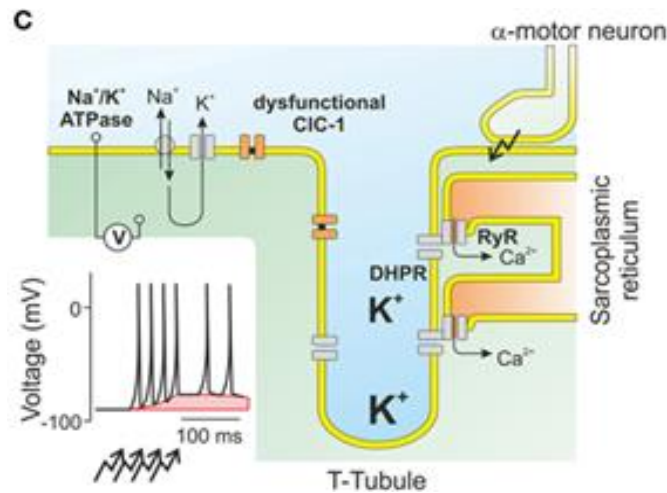


Figura 2 C. La expresión de canales CIC-1 no funcionales en el músculo esquelético. La despolarización en el túbulo T es propagada por la membrana y puede disparar nuevos y espontáneos potenciales de acción después de un movimiento voluntario.

Modificado de Bruogni et al.²

Estas grandes despolarizaciones, pueden dar lugar a que se inactiven los canales de sodio voltaje dependientes, lo que explicaría la debilidad observada en los pacientes con mionía congénita recesiva.³

Esta mionía fue descrita por primera vez en el año 1876 por Julius Thomsen. Las personas afectadas sufren una rigidez muscular al iniciar el movimiento, que remite después de varias repeticiones de este mismo, fenómeno conocido como *warm-up*.¹⁰

Esta enfermedad puede ser heredada de manera autosómica dominante (enfermedad de Thomsen) o autosómica recesiva (enfermedad de Becker o mionía generalizada recesiva, MGR), siendo más grave la de Becker.⁷

Se definen 5 grados de severidad respecto a los síntomas, ordenados de menor a mayor sintomatología: sin síntomas (1), leve (2), mionía pronunciada pero sin debilidad (3), mionía pronunciada con debilidad pero sin distrofias (4) y mionía pronunciada con debilidad y alteraciones distróficas (5). Del 1 al 3 son casos de mionía dominante con escasa penetración mientras que la mionía recesiva corresponde a los grados 4 y 5.³

La medida de la duración de la actividad electromiográfica después de la percusión con el martillo de reflejos o de la contracción voluntaria serviría para medir la

severidad de esta patología. En los casos más severos cuando los canales de sodio están inactivados en estas situaciones, la disminución de la amplitud del potencial de acción puede ser usada como medida de la severidad, pero esta disminución es solo encontrada en una minoría de pacientes con un fenotipo dominante (Thomsen).³

Mutaciones en el gen *CLCN1*

Se han descrito más de 200 mutaciones en el gen *CLCN1*, la mayoría de ellas puntuales como son missense -una mutación con cambio de sentido con sentido erróneo o contrasentido, es un tipo de mutación puntual no sinónima en la cual se produce un cambio en un único nucleótido, provocando la aparición de un codón que codifica para un aminoácido diferente-, nonsense -una mutación sin sentido, es un tipo de mutación puntual en una secuencia de ADN que provoca la aparición de un codón de terminación prematuro, llamado también "codón sinsentido"-, pequeñas deleciones, inserciones e indels, y las mutaciones de splicing. Dentro de estas las más frecuentes son las de tipo missense/nonsense.¹⁰

La mayor parte de las mutaciones en este gen (*CLCN1*) se asocian a la forma recesiva. Por ejemplo las mutaciones que generan proteínas truncadas incapaces de formar dímeros con los monómeros silvestres (*wt*) o que generan una ausencia de proteína debido a la disminución del ARN_m por un deterioro del mismo. Las mutaciones que afectan a los aminoácidos que conforman el protoporo del canal, rara vez pueden ejercer un efecto negativo en el otro protoporo en los dímeros mutante-silvestre, por lo que están relacionadas con la herencia recesiva. Otras mutaciones relacionadas con la forma recesiva son las que impiden la correcta localización en la membrana celular de la proteína CIC-1.¹⁰

Respecto a la forma dominante la mayor parte de las mutaciones son missense. Estas mutaciones se dan cuando se afecta el cierre común del canal o cuando el homodímero mutado provoca la disposición incorrecta o degradación del dímero. El resultado de estas mutaciones da lugar a un cambio en el potencial de membrana por el que se produce la apertura del canal, de modo que si el canal se abre solo a voltajes más positivos que el potencial de membrana de la célula muscular, su efecto sobre la repolarización será nulo o estará muy disminuido.¹⁰

Una mutación con efecto dominante negativo puede disminuir la actividad del canal como máximo hasta el 25% (es la fracción de dímeros silvestre-silvestre remanente cuando una mutación está en heterocigosis). Este efecto parcial explica por qué la enfermedad de Thomsen es menos grave, y tiene menor penetración que en la enfermedad de Becker, en la cual ambos alelos están mutados y hay una pérdida total de función.¹⁰

Prevalencia

La miotonía es una alteración rara, aunque no está muy clara su prevalencia se estima entre 1:23.000 y 1:50.000 para la enfermedad de Becker, que es la más común. Según los estudios de Fialho et al. (Estudiaron una cohorte de 303 pacientes residentes en Reino Unido) las frecuencias se distribuyeron de esta manera: 37% de herencia dominante frente a un 40% de herencia recesiva. El resto, 23%, corresponden a casos esporádicos en los que solo se detectó una mutación. En estos casos la mutación encontrada se asoció a herencia recesiva.¹⁰

En Finlandia se estima que 7,3 de cada 100.000 habitantes sufren miotonía congénita, predominantemente la forma recesiva. En un estudio en Reino Unido se dan datos de 0,52 en 100.000 habitantes, muy baja prevalencia.¹⁰

Miotonía congénita autosómica dominante (Enfermedad de Thomsen)

Aparece en la infancia temprana, y uno de los primeros síntomas pueden ser el retraso en la relajación del párpado después de cerrarlo fuerte al estornudar o al llorar. En la infancia es raro que aparezca una hipertrofia muscular aunque se aprecia una ligera definición del músculo. Frecuentemente esta enfermedad no se detecta hasta después de la infancia cuando se aprecia cierta torpeza o dificultades en el movimiento después del descanso. La musculatura se presenta rígida principalmente en los músculos de los miembros inferiores.^{11,7}

Las manifestaciones clínicas pueden variar desde una forma severa hasta una forma moderada. En muchos casos los individuos afectados pueden desarrollar una vida normal, sin que la enfermedad afecte a sus actividades cotidianas. No existe una progresión de los síntomas y el individuo puede adaptarse a estas pequeñas alteraciones. Tampoco existe una manifestación de síntomas en el Sistema Nervioso Central. Aunque a veces se necesita ayuda psicológica porque los pacientes afectados tienen una

hipertrofia muscular, acompañada de torpeza y debilidad lo que puede ser motivo de burla o de incompreensión hacia los sujetos afectados.⁷

A pesar de ser una enfermedad de herencia dominante, la variabilidad intrafamiliar es frecuente, ya que a veces los grupos de músculos afectados y el grado de afectación varían de padres a hijos. A veces pueden ser clínicamente asintomáticos pero el electromiograma puede demostrar descargas anormales, conocido como miotonía latente.⁷

Miotonía generalizada recesiva (Enfermedad de Becker, MGR)

Aparece en la infancia o después de esta, y generalmente acompañada de una hipertrofia muscular pronunciada producida por un aumento de la actividad muscular crónica. Respecto a la de Thomsen es similar, pero más grave y el retardo al inicio del movimiento es mayor que en esta.^{11,7}

Puede verse afectado el control postural y normalmente no va asociado a dolor, aunque a veces puede desarrollar dolor muscular o mialgia, sobre todo después de un periodo de descanso.⁷

A pesar de la hipertrofia muscular generalizada, algunos individuos con MGR pueden tener atrofia del antebrazo. Los reflejos del miembro superior están reducidos y puede aparecer limitación de la dorsiflexión de la muñeca.⁷

Factores que pueden afectar al desarrollo de la enfermedad

Se ha comprobado que el sexo influye en la manifestación de la miotonía congénita, siendo por lo general las mujeres menos afectadas que los hombres. Del mismo modo el embarazo y el hipotiroidismo pueden aliviar o empeorar los síntomas según los individuos. En las mujeres embarazadas sin miotonía, el tejido muscular tiene un incremento intracelular de sodio y una disminución de cloro. La distribución electrolítica corresponde a una ligera hiperpolarización de la membrana con respecto a las mujeres no embarazadas. En varios estudios con pacientes embarazadas con miotonía congénita se comprueba que los potenciales son por lo general similares a los controles, lo cual hace pensar que las membranas musculares están también hiperpolarizadas en pacientes embarazadas con miotonía. Paradójicamente se podría esperar una disminución de la miotonía. Las mutaciones en los canales de cloro en

embarazadas, induce un descenso del cloro intracelular, lo que provoca una agravación de los síntomas.³

El efecto *warm-up*, es un efecto que no se conoce bien su mecanismo, pero que mejora los síntomas de la miotonía. Existe una hipótesis según la cual este efecto se debería a un aumento en la actividad de la bomba $\text{Na}^+\text{-K}^+$ encargada en condiciones normales de restablecer la concentración de potasio extracelular a niveles normales o incluso por debajo para producir la hiperpolarización de la membrana. Sin embargo, un bloqueo de la bomba $\text{Na}^+\text{-K}^+$ no eliminaría el efecto *warm-up* y la activación de dicha bomba no provoca la miotonía.³

En la miotonía congénita latente pueden aparecer los síntomas durante la regla, lo que puede producirse por la variación de las hormonas sexuales en relación con las alteraciones del CIC-1.⁷

Las variaciones temporales en los casos severos de miotonía pueden ocurrir en relación a insuficiencias en la dieta, privación del sueño, actividad física prolongada o estrés emocional.⁷

Diagnostico

El diagnóstico clínico debe sospecharse cuando el paciente presenta rigidez muscular, que remite con el ejercicio (fenómeno *warm-up*), o cuando se produce una contracción miotónica provocada por la percusión muscular¹⁰. Esta se presenta en músculos prominentes como la lengua, eminencia tenar o vasto lateral del cuádriceps, donde se aprecian claramente unos hoyuelos profundos o una fasciculación unos segundos después del impacto (Figura 3).⁷

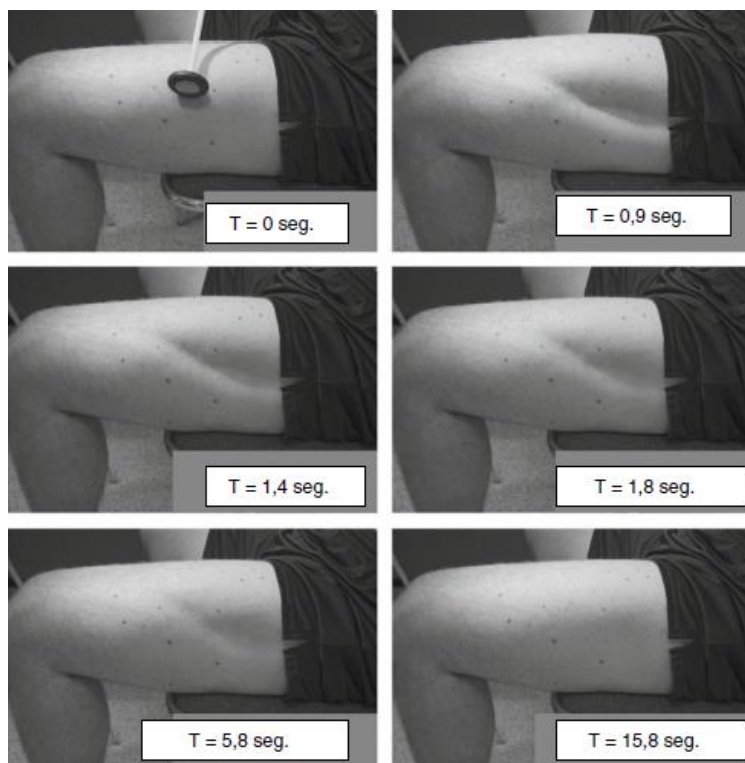


Figura 3. Miotonía por percusión del muslo. Se utilizó un martillo de reflejos para golpear el extremo distal del músculo vasto lateral y esto produjo una contracción del músculo que persistió durante varios segundos.
Modificada de Lossin et al.⁷

También cuando hay un patrón electromiográfico característico, donde se puede ver un aumento de la actividad insercional (incremento de la actividad de la membrana muscular debida a la estimulación mecánica o lesión de las fibras musculares por la introducción del electrodo) y continuas descargas de alta frecuencia. La duración de estas descargas se relaciona con el retraso de la relajación muscular y es típico de esta enfermedad. Debe revisarse también la historia familiar, donde la tendencia de la herencia dominante excluye la enfermedad recesiva, aunque no siempre es así ya que puede aparecer una mutación *de novo*.¹⁰

La miotonía congénita puede ir acompañada de cambios histológicos en el músculo, como diámetro anormal de los miocitos, hipertrofia de las fibras, ausencia de fibras tipo IIb. Aunque ninguno de estos cambios es específico de la miotonía congénita y se puede observar en otras miotonías no distróficas.⁷

Un pequeño número de toxinas pueden desencadenar la miotonía, disminuyendo la conductancia de cloro del sarcolema. Los más estudiados son el ácido carboxílico aromático como el ácido carboxílico 9 antraceno (9-AC), el herbicida ácido 2,4-diclorofenoxiacético (2,4-D), y los fármacos clofibratos, utilizados para disminuir los niveles de colesterol.⁷

Actúan por diferentes mecanismos, el 2,4-D, 9-AC y otros ácidos carboxílicos producen una alteración de la selectividad de los iones en los canales de cloro en el músculo. El clofibrato, por el contrario, acelera la desactivación de los canales de cloro y modifica la dependencia de voltaje de la activación de canales hacia potenciales más despolarizados, similar a muchas miotonías producidas por las mutaciones en el gen *CLCN1*.⁷

La simvastatina y pravastatina, ambos inhibidores de la HMG-CoA reductasa, pueden inducir miotonía en conejos reduciendo la conductancia de cloro del sarcolema.⁷

Diagnóstico diferencial

Es importante el diagnóstico diferencial de la miotonía congénita con otros desórdenes genéticos, tales como miotonías no distróficas, parálisis periódica hiperpotasémica, paramiotonía congénita, neuromiotonía, miotonía inducida por fármacos. También es importante el diagnóstico diferencial con las distrofias miotónicas tipo 1 y 2 (DM1, DM2)¹⁰

La paramiotonía congénita también es una miopatía no distrófica producida por una mutación en el gen *SCN4A* y a veces pueden confundirse. Ambas se presentan en la infancia con una debilidad generalizada, pero la paramiotonía se caracteriza por un empeoramiento de los síntomas con el frío, por una sensibilidad extrema. Además en la paramiotonía se empeora la rigidez con las repeticiones de la contracción muscular.¹⁰

La parálisis periódica hiperpotasémica también se asocia a una mutación en el gen *SCN4A*. Estas dos presentan una herencia autosómica dominante, y las mutaciones en este gen provocan un aumento de la actividad de los canales de sodio.¹⁰

En las distrofias musculares se observa una debilidad y desgaste muscular, al igual que en la enfermedad de Becker, pero además se presentan también otras manifestaciones extramusculares como cataratas tempranas, alteración de la conducción cardíaca y disfunción endocrina. En el caso de las DM1 y DM2, se producen debido a una maduración anómala del ARN_m del gen *CICN-1*.¹⁰

El electromiograma no es capaz de distinguir entre la enfermedad de Thomsen y la de Becker o MGR con otros desordenes miotónicos.⁷

Diagnóstico molecular

El diagnóstico molecular ahora es posible realizarse mediante un análisis genético del gen *CLCN1*.⁷

El abordaje de este diagnóstico, comienza por la secuenciación del gen *CLCN1* seguida del estudio de grandes deleciones o duplicaciones mediante MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification o Multiplex PCR. Es una técnica de biología molecular que permite que en una misma reacción se pueda detectar copias anormales de hasta 50 secuencias genómicas diferentes de ARN o ADN) en el caso de no identificarse las mutaciones patogénicas asociadas.¹⁰

Con esta prueba una mutación *nonsense* o una mutación en el marco de lectura es muy informativa, pero los alelos *missense* pueden ser problemáticos, salvo que se haya determinado la función alterada mediante un ensayo *in vitro* o por la expresión fenotípica en los miembros de la familia.⁷

El diagnóstico genético se establece cuando se detecta una mutación en heterocigosis en el caso de la enfermedad de Thomsen. En la enfermedad de Becker debe aparecer una mutación en homocigosis o dos en heterocigosis.¹⁰

Con este diagnóstico molecular se pueden detectar más del 95% de los casos de miotonía congénita.¹⁰

Tratamiento

Muchos pacientes con miotonía no requieren tratamiento farmacológico, la mayoría prefiere controlar los síntomas evitando ciertas situaciones que desencadenan dichos síntomas. Pero cuando estas medidas son insuficientes, se pueden usar fármacos que reduzcan la excitabilidad del sarcolema al cloro.⁷

Como agentes antimiotónicos se han usado la quinina y la quinidina. Son bien tolerados a bajas dosis, pero la administración continuada no se recomienda, dado que su efecto tóxico incluye alteraciones visuales y acústicas, vértigo, síntomas gastrointestinales, etc. Además puede producir ototoxicidad, efectos neurológicos o incluso la muerte. Los efectos antimiotónicos disminuyen con el uso repetido, por lo que el beneficio a largo plazo es limitado.¹⁰

Otros fármacos usados son la procaína, tocainida, mexiletina, carbamacepina y fenitoína. Estos actúan bloqueando los canales de sodio voltaje dependientes. El fármaco de elección es la mexiletina, pero con uso controlado, ya que tiene potencial proarritmogénico.¹⁰

La acetazolamida es un inhibidor de la anhidrasa carbónica, indicado en la paramiotonía congénita, y a dosis más bajas se ha usado en niños con miotonía congénita.¹⁰

La dehidroepiandrosterona puede bloquear el flujo de sodio, minimizando la pérdida de fuerza que sufren los pacientes. Estos fármacos que actúan modulando el flujo de sodio, se dan en pacientes mayores donde se conoce que tienen una conducción cardíaca anormal.⁷

Es importante en todos los casos la monitorización de la función cardíaca y de los síntomas neurológicos cuando se inicia y durante el tratamiento para minimizar los efectos adversos de estos.⁷

El estado emocional como el estrés influye en el agravamiento de la miotonía congénita, por lo que las técnicas de relajación pueden beneficiar la miotonía. Los beneficios de la relajación mental pueden explicar el por qué se ha observado una mejora de los síntomas con alcohol en algunos pacientes. El ejercicio que mejora la flexibilidad también puede tener beneficios, sobre todo evitando los esfuerzos musculares durante los eventos miotónicos.⁷

La anestesia administrada en pacientes con miotonía puede aumentar el riesgo de sufrir hipertermia maligna.⁷

Fármacos conocidos que empeoran la miotonía congénita son por ejemplo el propofol y la gabapentina⁷. El propofol es un agente anestésico intravenoso, de corta acción. Se utilizan para el mantenimiento de la anestesia general y para la sedación de pacientes en la UCI. Su mecanismo de acción no está claro, y no se han identificado sitios receptores específicos. Ha sido generalmente aceptado que los agentes anestésicos producen un efecto no específico a nivel de las membranas lipídicas. La gabapentina pertenece a un grupo de medicamentos que se utilizan para tratar la epilepsia y el dolor neuropático periférico. No posee afinidad por ninguno de los receptores GABAA o GABAB, ni altera el metabolismo del GABA. No se une a los receptores de otros neurotransmisores del cerebro y no interactúa con los canales de sodio. Gabapentina se une con alta afinidad a la subunidad alfa-2-delta de los canales de calcio voltaje dependientes y se supone que la unión a la subunidad alfa-2-delta puede estar relacionada con los efectos anticonvulsivantes de gabapentina en animales.^{1, 18}

El tratamiento genético de la enfermedad recesiva puede ser factible por la introducción de una copia de un gen normal en la zona afectada. Pero no es eficaz cuando se trata de una alteración dominante y hay que pensar en otro mecanismo reparador genético.⁷

CONCLUSIONES

Las mutaciones en el gen *CLCN-1* pueden dar lugar a alteraciones en el canal de cloro (CIC-1), produciéndose manifestaciones clínicas como en la miotonía congénita, con una herencia tanto dominante (Enfermedad de Thomsen) como recesiva (Enfermedad de Becker). Además hay algunos factores que pueden agravar la hipertrofia muscular, como pueden ser fármacos, estrés etc. En cuanto al tratamiento de

esta alteración, la mayoría de las veces no requiere un tratamiento farmacológico, sino que se prefiere controlar los síntomas evitando ciertas situaciones, aunque cuando estas medidas son insuficientes, se utilizan fármacos antimiotónicos como la quinina, la quinidina, y otros como la procaína, mexiletina.

BIBLIOGRAFIA

1. Agencia Española del Medicamento y Productos sanitarios:
<https://www.aemps.gob.es/cima/publico/home.html>
2. Brugnoli Raffaella, Kapetis Dimos, Imbrici Paola, Pessia Mauro, Canioni Eleonora, Colleoni Lara, Kerlero de Rosbo Nicole, Morandi Lucia, Cudia Paola, Gashemi Nasrin, Bernasconi Pia, Desaphy Jean-Francois, Conte Diana and Mantegazza Renato. A large cohort of myotonia congenita probands: novel mutations and a high-frequency mutation region in exons 4 and 5 of the *CLCN1* gene *J. of Human Genetics*, 2013; 1-7
3. Colding-Jorgensen Eskild, Phenotypic variability in myotonia congenita. *Wiley InterScience*. March 2005; 19-31
4. Frances M. Ashcroft. Ion Channels and Disease. Academic Press; Oxford, United Kingdom. 2000. Págs 185-198
5. Guyton y Hall. Tratado de fisiología médica 12ª edición. Elsevier España 2011. Págs 44-98.
6. June-Bum, Kim. Channelopathies. *Korean J Pedriatric* 2014;57(1): 1-18
7. Lossin Christoph and Alfred L. George Jr. Myotonia Congenita, *Advances in Genetics*, 2008 Elsevier, Vol 63; 26-55
8. Maino Rodolfo. Revista de la Sociedad de Medicina Interna de Buenos Aires vol 03
Recuperado de: https://www.smiba.org.ar/revista/vol_03/03_02_03.htm

9. Martínez Montero Paloma, Molano Mateos Jesús. Distrofias musculares. *Genética molecular aplicada al diagnóstico de enfermedades hereditarias (SEQC)*. 2014; 18: 64-74.
10. Palma C., Prior C., Gómez-Gonzalez C., Martinez-Montero P., Pascual S. I. y Molano J.. Miotonía congénita, una miopatía no distrófica. *Rev del Laboratorio Clinico*. 2016; 9 (4):195-202.
11. Poroca Diogo R., Pells Ryan M and Chappe Valérie M. CIC Channels and Transporters: Structure, Physiological Function and implications in Human Chloride Channelopathies. *Rev Frontiers in Pharmacology*. 2017; 8:151; 1-25
12. Pietrobon Daniela. Cav2.1 Channelopathies. *Springer-Verlag*. 2010. 460: 375–393.
13. Raheem Olayinka, Penttila Sini, Suominen Tiina, Kaakinen Mika, Burge James, Haworth Andrea, Sud Richa, Schorge Stephanie, Haapasalo Hannu, Sandell Satu, Metsikkö Kalervo, Hanna Michael and Udd Bjarne. New immunohistochemical method for improved myotonia and chloride channel mutation diagnostics. *American Academy of Neurology*. 2012; 79: 2194-2200
14. Richard W. Hill y Gordon A. Wyse. Fisiología animal. Editorial médica panamericana. Capítulo 12; 372-384
15. Taylor Peter J, Maroulis Sarah, Mullan Glenda L, Pedersen Robyn L, Baumli Aurora, Elakis George, Piras Sara, Walsh Corrina, Prósper-Gutiérrez Benito, De La Puente-Alonso Fernando, Bell Christopher G, Mowat David R, Johnston Heather M and Buckley Michael F. Measurement of the clinical utility of a combined mutation detection protocol in carriers of Duchenne and Becker muscular dystrophy *J Med Genet* 2007; 44: 368-372.
16. Udruga myotonia congenita (Myotonia congenita Asociación): <http://www.myotonia.com.hr/en/>

17. Universidad de Buenos Aires:

<http://www.odon.uba.ar/uacad/biofisica/general/apuntes/canales>

18. Vademecum: <https://www.vademecum.es/>