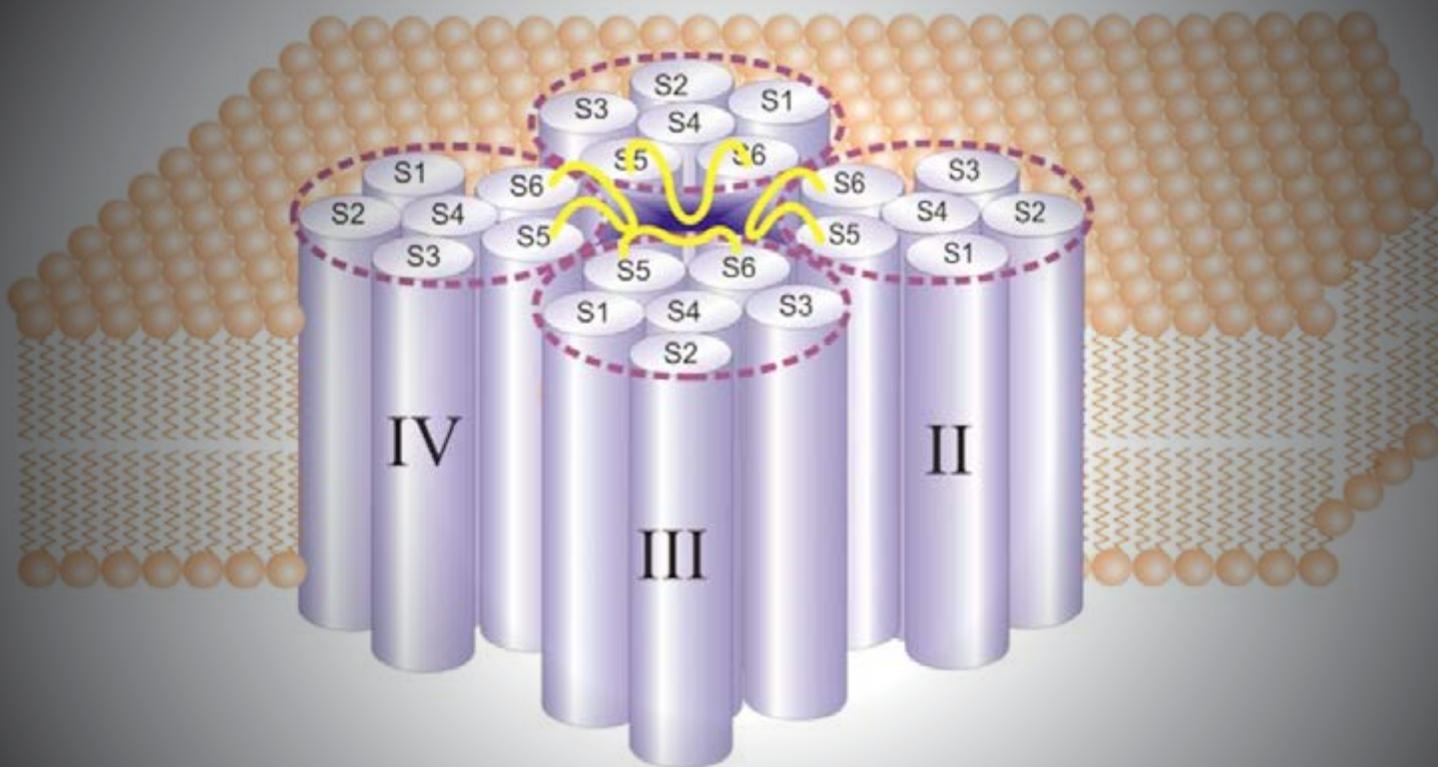


Revista Argentina de **NEUROLOGÍA VETERINARIA**

Órgano de difusión de la Asociación Argentina de Neurología Veterinaria
y de la Asociación Latinoamericana de Neurología Veterinaria

Volumen 7 | Nº 1 | 2019



Nota del editor

Comenzamos el año 2019 con todo el entusiasmo por seguir llevando adelante este proyecto tan difícil: continuar sosteniendo una revista científica en español, de acceso libre y gratuito, que aborde un tema tan específico y complejo como es la Neurología Veterinaria. La realidad es que resulta complicado, por la dificultad en lograr la incorporación de voluntades. Llama la atención la cantidad de casos interesantes que atienden colegas argentinos y latinoamericanos, muchas veces con diagnósticos brillantes a pesar de las limitaciones, y resoluciones imaginativas, tanto médicas como quirúrgicas. Sin embargo, no trascienden del ámbito de lo anecdótico; la comunidad veterinaria las desconoce porque no se comparten a través de los medios adecuados para ello: las publicaciones y las reuniones científicas. A riesgo de ser reiterativo, quiero poner énfasis en la responsabilidad de los colegas que están en la punta de la pirámide del conocimiento en un área determinada, de extender su sabiduría y experiencia al resto de la comunidad profesional.

Este año dedicaremos una buena parte de nuestro esfuerzo a los trastornos del movimiento, un tema apasionante que está tomando cada vez más fuerza en la Neurología Veterinaria. Los veterinarios especializados en neurología los diagnostican cada vez con más frecuencia, y en los últimos 4 o 5 años se han publicado varias revisiones y propuestas de clasificación que contribuyen a mejorar la comprensión de estos eventos paroxísticos tan difíciles de reconocer e identificar. De hecho, el VII Congreso de la Asociación Latinoamericana de Neurología Veterinaria a realizarse en Argentina, en la ciudad de Mendoza del 17 al 19 de setiembre de este año, va a plantear los trastornos de movimiento como eje temático central.



La prevalencia de este tipo de trastornos en los perros es desconocida. Se afirma que son raros y su presentación es esporádica; sin embargo, cada vez existe un mayor número de publicaciones describiendo nuevos síndromes o actualizando información sobre los que ya están descritos. La pregunta que surge es si realmente son tan raros o simplemente se trata de un subdiagnóstico por la falta de conocimiento por parte del clínico o, inclusive, de los especialistas. Y en este punto volvemos al primer párrafo: el problema del flujo de la información científica.

Entiendo que en la comunidad profesional hay roles definidos. Uno de ellos es la producción de conocimientos, a cargo de los colegas que, por diferentes motivos, tienen más y/o mejor acceso al desarrollo de tecnologías, a la actualización bibliográfica y a la investigación científica y clínica. Este grupo de profesionales tiene la obligación de difundir sus descubrimientos y observaciones a través de los canales adecuados, que son las reuniones

científicas, las publicaciones periódicas y los cursos de especialización y de educación continuada.

Otro de los grupos que interviene en esta cadena interactiva es el usuario final de esos conocimientos. Se trata del veterinario clínico, que se enriquece con esa información y la transfiere en forma directa a sus pacientes, para mejorar su salud y su bienestar. Este grupo tiene el derecho inalienable de tener acceso a todos esos datos; de hecho, cada vez hay mayor cantidad de publicaciones periódicas con libre acceso, lo que revela que la comunidad científica está tomando conciencia que el conocimiento es universal y no debe restringirse a pequeños sectores. Pero este grupo no solamente tiene el derecho de acceder al conocimiento, sino que tiene la obligación de hacerlo, actualizándose en forma permanente para mejorar su rendimiento profesional. Ese es el objetivo de las publicaciones con libre acceso: permitir a toda la comunidad el acceso a información relevante y aplicable.

Este flujo de información bidireccional es la única manera de posicionar adecuadamente la medicina veterinaria en la sociedad. Con los especialistas estableciendo líneas de trabajo y arbitrando los medios para que alcancen a toda la comunidad profesional, y los no especialistas entrenándose en forma permanente, a través de los medios que dispongan, para actualizar sus conocimientos o incorporar nueva información y utilizarla sobre el destinatario final de nuestros esfuerzos: la mascota y su entorno.

*.Prof. Dr. Fernando C. Pellegrino
Editor Responsable*

Vol. 7, N° 1, 2019
Buenos Aires, Argentina
ISSN: 1853-1512

Revista de publicación anual de la Asociación Argentina de Neurología Veterinaria (NEUROVET Argentina). Órgano de difusión de la Asociación Latinoamericana de Neurología Veterinaria (NEUROLATINVET).

Editor Responsable
Prof. Dr. Fernando C. Pellegrino

Comité Editorial
Méd. Vet. Daniel Farfallini

Méd. Vet. Elizabeth L. Pacheco
Méd. Vet. María Laura Vazzoler
Méd. Vet. Adriana Paula Rosso

Comité Evaluador
Los árbitros externos son designados por el Comité Editorial en función de la temática de los trabajos recibidos.

Informes
Comité Editorial de la Revista Argentina de Neurología Veterinaria
Portela 929 - C1406FDS
Ciudad Autónoma de Buenos Aires - República Argentina
Tel.: (54-11) 4611-7995
e-mail: neurovet@neurovetargentina.com.ar

Armado y diagramación
© 2019 - by Editorial Inter-Médica S.A.I.C.I.
Junín 917 - Piso 1° "A" - C1113AAC
Ciudad Autónoma de Buenos Aires - República Argentina
Tels.: (54-11) 4961-7249 / 4961-9234 / 4962-3145
FAX: (54-11) 4961-5572
E-mail: info@inter-medica.com.ar
E-mail: ventas@inter-medica.com.ar
http://www.inter-medica.com.ar
Los artículos de la revista no pueden ser reproducidos total o parcialmente sin la autorización expresa del Comité Editorial. La dirección no se responsabiliza por los conceptos vertidos en los artículos publicados, los que tienen sus respectivos autores responsables.

Trastornos del movimiento I.

Marco conceptual

Pellegrino, Fernando C*

* MV, PhD, Profesor Titular Facultad de Ciencias Veterinarias- UBA

Los términos *trastornos del movimiento* o *movimientos anormales* suelen utilizarse como equivalentes de enfermedades extrapiramidales o de los núcleos de la base, a pesar que en muchos de ellos no hay participación de estos últimos. Los trastornos del movimiento incluyen un grupo de enfermedades en las que predominan las alteraciones en la forma y velocidad de los movimientos corporales. Pueden constituir la única manifestación clínica de una enfermedad o formar parte de las manifestaciones neurológicas de enfermedades más complejas (Jiménez-Jiménez et al. 2015a).

Este tipo de trastornos se observan frecuentemente en los humanos, y se están comenzando a reconocer y describir cada vez con mayor frecuencia en los animales (Lowrie y Garosi 2017a). Constituyen un conjunto muy diverso de

enfermedades caracterizadas por episodios de movimientos involuntarios anormales que generalmente se autolimitan en el tiempo (Urkasemsin y Olby 2014; Richter et al. 2017; Lowrie y Garosi 2017a; Platt 2016). Son típicamente no dolorosos, carecen de signos autonómicos, no hay alteraciones en el electroencefalograma (EEG), y no se observan signos discognitivos ni trastornos de comportamiento pos ictales. Se inician en forma abrupta y pueden durar segundos, minutos, horas y hasta días. En la gran mayoría de los casos el examen neurológico entre los episodios es normal. Muchas de estas características contribuyen a la distinción entre los trastornos del movimiento y las crisis epilépticas, uno de los principales diagnósticos diferenciales de este tipo de alteraciones (Lowrie y Garosi 2017a).

La presentación clínica es compleja en todas las especies, a menudo variable, y muchas veces bizarra. En consecuencia, establecer el diagnóstico correcto puede ser difícil, aun para los médicos humanos especialistas experimentados en desórdenes del movimiento. Sin embargo, el reconocimiento preciso basado en las observaciones clínicas es muy importante por varias razones. En primer lugar, la correcta clasificación de este tipo de trastornos establece la base para el protocolo diagnóstico subsecuente (Abdo et al. 2010). Aunque algunos métodos de diagnóstico complementario pueden proveer la confirmación de muchos de estos trastornos, o al menos descartar enfermedades que las mimetizan, su valor es limitado debido al origen funcional de estas condiciones (Abdo et al. 2010; Forman et al. 2012; Lowrie

y Garosi 2016), y el diagnóstico inicial se apoya fundamentalmente en las observaciones surgidas del examen clínico (Abdo et al. 2010; Lowrie y Garosi 2017b). Por eso es fundamental la identificación de los signos asociados a los trastornos del movimiento (por ejemplo, temores, espasmos, mioclonías, miotonía, etc.), para poder clasificar con precisión las patologías e implementar terapias exitosas (Lowrie y Garosi 2017a,b). En segundo lugar, una clasificación adecuada tiene, a menudo, implicancias en el pronóstico. Por ejemplo, en los humanos los temores esenciales pueden confundirse con enfermedad de Parkinson en sus estadios iniciales, pero el pronóstico es claramente distinto (Abdo et al. 2010). Además, como muchos trastornos del movimiento están genéticamente determinados (por ejemplo, la enfermedad de Huntington), la clasificación adecuada que conduce a un diagnóstico certero tiene implicancias para los familiares del paciente. Finalmente, la diferenciación entre los distintos tipos de enfermedades tiene importantes consecuencias en el tratamiento.

Un error frecuente consiste en confundir signos clínicos con enfermedades o síndromes, y denominarlos en forma indistinta o intercambiable. Por ejemplo, los términos discinesia paroxística (DP) y distonía a menudo se usan como sinónimos; sin embargo, la distonía es un signo clínico que puede manifestarse en distintos procesos incluyendo las DPs, que constituyen un síndrome clínico (Dermirkiran y Jankovic 1995).

La clave para diagnosticar los trastornos del movimiento consis-

Tabla 1. Clasificación de los movimientos involuntarios en base a su localización neuroanatómica*

Músculo
Miotonía
Sistema Nervioso Periférico
Síndrome de Hiperexcitabilidad de Nervio Periférico (HPN) ¹ , que incluye fasciculaciones, mioquimia y neuromiotonía, calambres y tetania de origen metabólico
Sistema Nervioso Central
Discinesias Paroxísticas (DPs) ²
Distonías
Mioclonías
Hiperekplexia
Espasmo hemifacial
Tremores

* Modificado de Kortman et al. 2012, y Lowrie y Garosi 2016

¹ Aunque el síndrome de HPN está causado por descargas espontáneas que se originan en los nervios motores periféricos, en ciertas enfermedades algunas de sus manifestaciones clínicas pueden originarse en la motoneurona inferior (por ejemplo, Esclerosis Lateral Amiotrófica o Atrofia Muscular Espinal).

² En realidad, las DPs son un grupo heterogéneo de trastornos de movimiento hiperkinéticos episódicos caracterizados por episodios circunscriptos de varios tipos de movimientos involuntarios superpuestos, como los mismos autores las describen en otro artículo (Lowrie y Garosi 2017a).

te en establecer la fenomenología de cada síndrome clínico, que está determinada por la combinación específica de los movimientos involuntarios dominantes, la presencia de algún movimiento anormal adicional y la existencia de alguna otra alteración, neurológica o no neurológica. Existen una cantidad de condiciones, neurológicas o no neurológicas, que pueden mimetizar varios trastornos de movimiento, y que deben ser tenidas en cuenta porque pueden confundir el diagnóstico (Abdo et al. 2010).

Históricamente, los movimientos involuntarios han sido clasificados en base a su localización neuroanatómica (**tabla 1**), y subclasificados de acuerdo a su asociación

con el reposo o la actividad (por ejemplo, los temores), frecuencia y amplitud de los movimientos oscilatorios (por ejemplo, la hiperexcitabilidad de los nervios periféricos) o sus características fenomenológicas (por ejemplo, desórdenes del movimiento paroxísticos y crisis epilépticas), para definir con mayor precisión el tipo de movimiento anormal (Deuschl et al. 1998). Siempre se debe reconocer y definir la característica central del trastorno, porque muchos tipos de movimientos involuntarios pueden ocurrir simultáneamente (Abdo et al. 2010).

Con respecto a los movimientos involuntarios originados en el SNC en general, los fenómenos que

Tabla 1. Principales categorías movimientos involuntarios originados en el SNC*
Movimientos insuficientes¹

Síndromes acinéticos, hipocinéticos o bradicinéticos

Movimientos excesivos (hipercinesias o discinesias)²
Movimientos espasmódicos

Mioclonías (incluyendo sobresalto o hiperekplexia y tics)

Corea (incluyendo balismo)

Movimientos no espasmódicos

Distonía (incluyendo atetosis)

Tremor

* Modificado de Abdo et al. 2010

¹ Un ejemplo típico es la enfermedad de Parkinson y los síndromes parkinsonianos.

² Aunque el término discinesia incluye un amplio rango de movimientos involuntarios excesivos y anormales asociados con muchos trastornos neurológicos, en neurología humana se usa principalmente para denominar a las DP's y a las discinesias inducidas por drogas.

los caracterizan pueden dividirse, desde el punto de vista clínico, en 2 categorías principales (Jiménez-Jiménez et al. 2015a; Abdo et al. 2010): a) los que se caracterizan por pobreza o lentitud de movimiento (acinesia), que suelen acompañarse de un aumento del tono muscular o rigidez (*síndromes rígido-acinéticos*, como por ejemplo los síndromes parkinsonianos); y b) los que se caracterizan por la presencia de movimientos anormales involuntarios excesivos (*hipercinesias* o *discinesias*). Este último grupo está conformado por las DP's, consideradas como las más dificultosas para establecer un correcto diagnóstico. Una aproximación de gran ayuda consiste en separarlo en 2 subdivisiones principales, en base a la presencia o la ausencia de movimientos espasmódicos (**tabla 2**), aunque muchos trastornos presentan una combinación de ambas categorías (Abdo et al. 2010).

Referencias bibliográficas

1. Abdo WF, van de Warrenburg BP, Burn DJ, et al. The clinical approach to movement disorders. *Nat Rev Neurol* 2010;6:29-37.
2. Dermirkiran M, Jankovic J. Paroxysmal dyskinesias: Clinical features and classification. *Annals of Neurology* 1995;38:571-579.
3. Deuschl G, Bain P, Brin M. Consensus statement of the Movement Disorder Society on Tremor. *Ad Hoc Scientific Committee. Movement Disorders* 1998;13:2-23.
4. Forman OP, Penderis J, Hartley C, Hayward LJ, Ricketts SL, Mellersh CS. Parallel mapping and simultaneous sequencing reveals deletions in BCAN and FAM83H associated with discrete inherited disorders in a domestic dog breed. *PLoS Genetics* 2012;8, e1002462.
5. Jiménez-Jiménez EJ, Alonso-Navarro H, Luquin Piudo MR, Burguera Hernández JA. Trastornos del movimiento (I): conceptos generales, clasificación de los síndromes parkinsonianos y enfermedad de Parkinson. *Medicine* 2015a;11(74):4415-26.
6. Kortman HG, Veldink JH, Drost G. Positive muscle phenomena –Diagnosis, pathogenesis and associated disorders. *Nature Reviews Neurology* 2012;8:97-107.
7. Lowrie M, Bessant C, Harvey RJ, et al. Audiogenic reflex seizures in cats. *J Feline Med Surg* 2016;18:328-336.
8. Lowrie M, Garosi L. Classification of involuntary movements in dogs: paroxysmal dyskinesias. *Vet J* 2017a;220:65-71.
9. Lowrie M, Garosi L. Classification of involuntary movements in dogs: myoclonus and myotonia. *J Vet Intern Med* 2017b;31:979-987.
10. Platt S. Involuntary movements and paroxysmal disorders. En: Dewey CW, da Costa RC (Eds.). 2016. *Practical Guide to Canine and Feline Neurology*, 3rd ed. Wiley Blackwell, Ames, IA, USA, pp. 269–276.
11. Richter A, Hamman M, Wissel J, Volk HA. Dystonia and paroxysmal dyskinesias: under-recognized movement disorders in domestic animals? A comparison with human dystonia/paroxysmal dyskinesias. *Front Vet Sci* 2017; 2:65. doi.org/10.3389/fvets.2015.00065.
12. Urkasemsin G, Olby NJ. Canine paroxysmal movement disorders. *Vet Clin Small Anim* 2014;44:1091-1102.

Trastornos de movimiento II.

Síndromes de hiperexcitabilidad de los nervios periféricos

Pellegrino, Fernando C*

* MV, PhD, Profesor Titular Facultad de Ciencias Veterinarias- UBA

Definición

Los síndromes de Hiperexcitabilidad de los Nervios Periféricos (SHNP) abarcan un conjunto fenotípicamente heterogéneo de fenómenos musculares involuntarios, causados por descargas espontáneas originadas en las fibras nerviosas motoras, y que resultan en un incremento de la actividad de los músculos (Kortman et al. 2012; Küçükalı et al. 2015). Las consecuencias bioeléctricas habitualmente pueden ser registradas electrofisiológicamente.

Si bien los signos de los SHNP se relacionan en forma predominante con hiperactividad de los nervios motores, en ocasiones adquiere relevancia la hiperactividad de los nervios autonómicos o sensitivos, y también pueden asociarse con alteraciones del sistema nervioso central (SNC), particularmente cuando existen anticuerpos dirigidos contra

proteínas específicas asociadas a canales de potasio (Hadjivassiliou et al. 1997; Majoie et al. 2006; Pivetta et al. 2017).

A lo largo del tiempo se lo ha denominado neuromiotonía adquirida, síndrome de Isaacs, síndrome del armadillo, síndrome de fasciculaciones y calambres, síndrome de Isaacs-Mertens, tetania normocalcémica y síndrome de actividad continua de unidades motoras (Pivetta et al. 2017).

Se diferencia de otros desórdenes del movimiento por la presencia de espasmos o contracciones musculares vermiculares sostenidas, de frecuencia y amplitud variable (a diferencia de los temblores, que tienen una frecuencia uniforme), que no causan movimiento en el segmento corporal afectado (en contraste a las mioclonías) (Lowrie y Garosi 2016). Sus manifestaciones clínicas más importantes son fasciculaciones musculares, mioquimia, neuromiotonía y calambres

(Kortman et al. 2012; Küçükalı et al. 2015; Pivetta et al. 2017). Todas ellas resultan en descargas electromiográficas características, que se observan aún bajo anestesia general (Vanhaesebrouck et al. 2013).

En los últimos 25 años se ha producido un enorme progreso en la clasificación y el conocimiento de la patogénesis de los SHNP en medicina humana (Hart y Newsom-Davis 2004). La situación en medicina veterinaria es diferente. La mioquimia fue reconocida por primera vez en un perro en 1993 (Reading y McKerrell 1993), pero recién en el año 2004 se publicó la primera serie de casos de mioquimia y neuromiotonía (Van Ham et al. 2004). Aunque posteriormente le siguieron algunas comunicaciones, las causas de mioquimia generalizada, neuromiotonía y otras formas de HNP en perros y gatos permanecen sin esclarecer (Vanhaesebrouck et al. 2013; Lowrie y Garosi 2016).

Etiología

La conducción nerviosa periférica se produce por la actividad de canales de sodio dependientes de voltaje (de su sigla en inglés, VGNC) y canales de potasio dependientes de voltaje (de su sigla en inglés, VGKC), localizados principalmente en la zona nodal y yuxtaparanodal de los nervios periféricos, respectivamente. En humanos, la mayoría de los Síndromes de Hiperexcitabilidad Generalizada de los Nervios Periféricos (SHGNP) parecen estar relacionados directa o indirectamente con la alteración de VGKC (Hart y Newsom-Davis 2004). Los motivos son variados, e incluyen causas genéticas (Browne et al. 1994; Wuttke et al. 2007), inmunomediadas (Hart et al. 2002; Irani et al. 2010) o una distribución anómala de los canales por degeneración o desmielinización axonal de diversos orígenes (Arroyo et al. 1999). Como los VGKC no solamente se encuentran en el SNP, sino también en SNC y SN Autónomo (SNA), sus trastornos también pueden afectarlos provocando, por ejemplo, convulsiones y signos gastrointestinales (Hadjivassiliou et al. 1997; Majoie et al. 21006). En perros y gatos se desconoce la causa exacta de los SHGNP pero es posible que, como en los humanos, la alteración de VGKC pueda estar también involucrada (Vanhaesebrouck et al. 2013).

Los SHNP pueden ser divididos (a veces en forma artificial) en primarios y secundarios. Los primarios son siempre generalizados, mientras que los secundarios pueden dar signos tanto generalizados como focales (Vanhaesebrouck et al. 2013; Küçükalı et al. 2015; Lowrie y Garosi 2016; Pivetta et al. 2017). Alternativamente, en base a las asociaciones etiológicas y clinicopatológicas, pueden cla-

sificarse también en SHNP inmunomediados y no inmunomediados (de origen genético, y otros causados por factores misceláneos) (Küçükalı et al. 2015; Pivetta et al. 2017).

En los **SHNP primarios**, los procesos patológicos son fundamentalmente inmunomediados y afectan la función de VGKC localizados en los segmentos terminales de los nervios. Causan signos *generalizados* (SHGNP), sin evidencia clínica notoria de enfermedad del nervio periférico; los estudios de conducción nerviosa revelan anomalías compatibles con una leve polineuropatía solamente en una fracción de los pacientes humanos con HNP primaria (Deymeer et al. 1998; Maddison 2006; Rubio-Agusti et al. 2011).

Los **SHNP secundarios** son causados por enfermedades que afectan a los nervios periféricos; el compromiso puede ser *difuso y generalizado*, como en las polineuropatías hereditarias y en las polineuropatías inflamatorias desmielinizantes, o debido a cambios metabólicos que provocan alteraciones en el microambiente de los nervios; o puede ser *focal*, como en las neuropatías producidas por radiación, por compresión neurovascular, o por lesión estructural que compromete al cuerpo neuronal o a sus fibras (Gutmann et al. 1991; Youssry et al. 2002; Küçükalı et al. 2015). Los signos de los SHNP secundarios generalmente no llevan al paciente a solicitar ayuda médica y son hallados incidentalmente en el examen clínico, cuando se realizan estudios electrofisiológicos (Küçükalı et al. 2015).

Fisiopatología

Factores inmunomediados asociados con SHGNP

En medicina humana, los anticuerpos dirigidos contra VGKC se han

identificado en el contexto de un amplio espectro de síndromes neurológicos con compromiso del SNC y del SNP, tanto en adultos (Newsom-Davis et al. 2003) como en niños (Suleiman et al. 2011). En el 40% de los pacientes con síndromes clásicos de hiperexcitabilidad axonal se detectan anticuerpos contra VGKC (Pivetta et al. 2017). Inicialmente se pensaba que estos anticuerpos estaban dirigidos contra epitopes del propio canal, pero en los últimos años se ha descrito que la mayoría de ellos se unen a la Proteína 1 Inactivada del Glioma rica en Leucina (de su sigla en inglés, LGI1) (Lai et al. 2010) y a la Proteína similar 2 asociada a Contactina (de su sigla en inglés, CASPR2) (Lai et al. 2010; Lancaster et al. 2011). También se ha identificado un grupo de pacientes con anticuerpos atribuidos a proteínas del complejo VGKC, pero negativos para CASPR2 y LGI1 (Irani et al. 2010; Klein et al. 2013).

La presencia de anticuerpos contra LGI1 ocurre en el contexto de encefalitis límbica (Lai et al. 2010), mientras que los anticuerpos contra CASPR2 pueden asociarse a encefalitis (Lai et al. 2010; Lancaster et al. 2011), SHGNP (Vincent e Irani 2010), o a la combinación de ambas (síndrome de Morvan) (Irani et al. 2010; Lai et al. 2010; Lancaster et al. 2011; Klein et al. 2013). Se trata, en ambos casos, de proteínas bien caracterizadas, cuya alteración sustenta fisiopatológicamente los cuadros clínicos de las correspondientes respuestas autoinmunes (Montejo et al. 2015).

LGI1 es una proteína neuronal secretada que se expresa fuertemente en el hipocampo (Küçükalı et al. 2015). Interactúa a nivel presináptico con un dominio desintegrina y metaloproteínasa (ADAM) 23 y a nivel posináptico con ADAM 22, organizando

un complejo proteico transináptico cuya alteración, en humanos, se ha relacionado con casos de epilepsia (Fukata et al. 2010). Otros componentes de este complejo incluyen las subunidades Kv1.1 y Kv1.2 a nivel presináptico, y el receptor ácido-amino-3-hidroxi-5 metil-4-isoxazolpropiónico (AMPA) a nivel pos sináptico. Mutaciones en el gen que codifica LGI1 se han asociado a la epilepsia autosómica dominante del lóbulo temporal lateral o a la epilepsia parcial autosómica dominante con síntomas auditivos (Kalachikov et al. 2002; Morante-Redolat et al. 2002). Esta mutación en modelos animales se ha correlacionado con un aumento de la excitabilidad neuronal, que se ha atribuido a la disminución de la actividad del receptor AMPA en neuronas inhibitorias (Fukata et al. 2010) y al aumento de la liberación de glutamato (Yu et al. 2010). Se ha propuesto que esta hiperexcitabilidad contribuye a los problemas de memoria y epilepsia que manifiestan pacientes con anticuerpos anti-LGI (Zhou et al. 1999).

CASPR2 es una proteína axonal transmembrana de la superfamilia de las neurexinas, que actúa como una molécula de adhesión esencial para la localización de VGKC, a través de la interacción con la proteína contactina 2; colabora en la organización del canal de potasio Kv1 en la región yuxtaparanodal, donde parece desempeñar un papel importante en el correcto funcionamiento de los axones mielinizados (Zhou et al. 1999). Está presente también a nivel del hipocampo y del cerebelo (Bel et al. 2009). Las mutaciones y polimorfismos en el gen que codifica CASPR2 (*CNTNAP2*) se han detectado en el contexto de pacientes psiquiátricos y con epilepsia resistente, así como en casos de SHGNP (Strauss et al. 2006;

Alarcón et al. 2008; Friedman et al. 2008; Bel et al. 2009). Estos hechos sustentan fisiopatológicamente el espectro clínico asociado a la presencia de anticuerpos contra CASPR2 (Montejo et al. 2015).

La mitad de los pacientes humanos positivos para VGKC no tienen anticuerpos contra LGI1 y CASPR2, y los autoantígenos diana permanecen desconocidos (Irani et al. 2010; Pivetta et al. 2017); de ellos solo el 28% se relacionan con inflamación autoinmune, y no se diferencian del grupo de pacientes VGKC negativos. Además, la respuesta a inmunoterapia en pacientes sin VGKC y con VGKC y antígeno desconocido es similar (van Sonderen et al. 2016). La falta de relevancia clínica de los anticuerpos anti-VGKC refleja que en lugar del radioinmunoensayo como prueba tamiz, actualmente es mejor utilizar pruebas diagnósticas de inmunofluorescencia con suero dirigidos contra células transfectadas que expresan los antígenos conocidos LGI1 o CASPR2, ya que incluso existen casos positivos para LGI1 o CASPR2 que son negativos para VGKC (Irani et al. 2012).

Existe una gran diversidad de presentaciones clínicas, ya que ninguno de los autoanticuerpos conocidos tiene una presentación neurológica específica (Irani et al. 2010; Paterson et al. 2014). Por ejemplo, el 21% de los pacientes humanos con SHGNP son CASPR2 positivos, y solamente un 6.5% tienen LGI1, pero el 79% de los pacientes LGI1 positivos y el 29% de los pacientes CASPR2 positivos tienen además compromiso cognitivo y convulsiones. Por otra parte, CASPR2 aparece también en casos de dolor neuropático (Klein et al. 2012), o en casos de debilidad, fasciculaciones y disfunción bulbar similar a una enfermedad de la motoneurona (Lancaster

et al. 2011). Los títulos bajos de los anticuerpos anti-VGKC deben considerarse con cautela, ya que solamente parecen ser significativos en pacientes humanos con SHGNP, y son comunes en enfermedades neurodegenerativas u otras sin una clara base autoinmune (Paterson et al. 2014).

En medicina veterinaria los SHGNP asociados con autoanticuerpos contra canales iónicos no han sido identificados completamente, aunque en los gatos se ha comunicado una encefalitis límbica semejante a la de los humanos. En un estudio retrospectivo se hallaron niveles incrementados de anticuerpos contra el complejo VGKC en el 36% de los gatos (5/14) en el estado agudo de la enfermedad. El 80% de los gatos positivos para el complejo VGKC presentaron anticuerpos dirigidos específicamente hacia LGI1, y ninguno de ellos contra CASPR2. Las manifestaciones clínicas observadas fueron crisis focales orofaciales; las imágenes por resonancia magnética (IRM) mostraron alteraciones inflamatorias bilaterales en la región hipocámpal (Pakozdy et al. 2013).

Los SHGNP inmunomediados pueden aparecer en un contexto paraneoplásico. Los tumores que más frecuentemente se observan en pacientes humanos con HNP son timomas, carcinomas pulmonares de células pequeñas, linfoma y neoplasias hemáticas (Viillard et al. 2005; Irani et al. 2010; Rana et al. 2012). En este contexto, la HGNP puede coexistir con las manifestaciones habituales de dichas enfermedades o precederlas, incluso en años (Pivetta et al. 2017). Muchos de estos pacientes son seropositivos para diferentes anticuerpos, por lo que podría existir una relación entre la autoinmunidad y el tumor, como ocurre en muchos síndromes paraneoplásicos (Vernino

y Lennon 2002). Con respecto a la prevalencia de la asociación tumoral, los datos disponibles son dispares. Algunos grupos identifican tumor en el 20-41% de los casos (Irani et al. 2012; Klein et al. 2013), predominantemente timomas y en el contexto de un síndrome de Morvan; otros grupos sostienen que la probabilidad de neoplasia asociada es más baja (Lancaster et al. 2011). Los pacientes con encefalitis límbica y anticuerpos anti-LGI1 presentan una tasa tumoral de 10-15% (Gordon et al. 1990; Klein et al. 2013; Huda et al. 2015), y aproximadamente el 80% responden a inmunoterapia (van Sonderen et al. 2016). Los anticuerpos dirigidos contra CASPR2 se asocian con tumores en el 40% de los casos de SHGNP, la mayoría de los cuales son timomas (Irani et al. 2012).

Los SHGNP se encuentran frecuentemente asociados con otras enfermedades inmunomediadas, como por ejemplo miastenia gravis con o sin timoma, neuropatías crónicas inflamatorias desmielinizantes, síndrome de Guillain-Barré, enfermedad de Addison con neuropatía desmielinizante, diabetes, hipertiroidismo, tiroiditis de Hashimoto, artritis reumatoidea, lupus eritematoso sistémico, esclerodermia, enfermedad celíaca, amiloidosis y condiciones autoinmunes inducidas por tratamiento con penicilamina (Rebeck et al. 1979; Van Zandycke et al. 1982; Auger 1994; Odabasi et al. 1996; Le Gars et al. 1997; Mygland et al. 2000; Hart et al. 2002; Maddison 2006; O'Sullivan et al. 2007; Küçükali et al. 2015; Pivetta et al. 2017). Anticuerpos tales como anti-receptores de acetilcolina ganglionares y musculares, anti-neuronales, anti-músculo estriado y anti-GAD65 se detectan en pacientes humanos con SHGNP con mayor frecuencia que en la población

general (Pivetta et al. 2017). Algunos autores sugieren que la presencia de anticuerpos frente a múltiples antígenos neuromusculares puede tener efectos autoinmunes en la arborización intramuscular de nervios motores y afectar a la conducción nerviosa (Mygland et al. 2000). También se ha sugerido que un proceso inmunomediado frente a antígenos neuronales podría producir en forma secundaria la degeneración axonal (Rubio-Agusti et al. 2011).

Factores genéticos o hereditarios asociados con SHGNP

En un pequeño número de pacientes humanos con SHGNP se han comunicado mutaciones genéticas que pueden conducir a la hiperexcitabilidad periférica generalizada. Las mejor caracterizadas son las mutaciones del gen que codifica VGCK (*KCNA1*) que provocan ataxia episódica familiar (Browne et al. 1994); las neuropatías hereditarias (Hahn et al. 1991; Toyka et al. 1997; Zielasek et al. 2000; Ottaviano et al. 2003); enfermedades de motoneurona (Lance 1998; Küçükali et al. 2015); y el síndrome de Schwartz-Jample (Echaniz-Laguna et al. 2009; Bauché et al. 2013), entre otras.

La ataxia episódica tipo 1 de los humanos es un trastorno neurológico infrecuente caracterizado por incoordinación motora inducida por el estrés asociada con mioquimia, y que puede coincidir con convulsiones (Graves et al. 2014). Los análisis genéticos en la región del cromosoma 12p que codifica VGCK (*KCNA1*) identificaron más de 30 mutaciones heterocigotas de sentido erróneo, que indican que la ataxia episódica familiar con mioquimia resulta de mutaciones en dicho gen (Browne et al. 1994; Graves et al.

2014; Ferrick-Kiddie et al. 2017). En medicina veterinaria se ha comunicado una degeneración espinocerebelosa en perros jóvenes del denominado "grupo Russell terriers", integrado por Jack Russell terrier, Parson Russell terrier y Fox terrier de pelo liso, todos ellos descendientes probablemente del mismo criador (Bjorck et al. 1957; Wessmann et al. 2004; Rohdin et al. 2010; Vanhaesebrouck et al. 2010b; Simpson et al. 2012; Forman et al. 2013; Gilliam et al. 2014; Rohdin et al. 2015). Este grupo de razas se presenta con una diversa variedad de signos clínicos, provocados por al menos 2 enfermedades diferentes que causan ataxia hereditaria. Una de ellas, incluida entre los SHGNP, es la Ataxia Espinocerebelosa con Mioquimia, Convulsiones o ambas (de su sigla en inglés, SAMS) (Wessmann et al. 2004; Bhatti et al. 2011; Vanhaesebrouck et al. 2013), provocada por una mutación sin sentido en *KCNJ10*. Este gen codifica para un canal de potasio rectificador interno Kir4.1, y se expresa en las células gliales. La enfermedad se transmite en forma autosómica recesiva y puede ser identificada por medio de pruebas genéticas. Esta condición también se ha descrito en otras razas como el terrier de Yorkshire, Maltés, Collie del límite y mestizos (Reading y McKerrel 1993; Van Ham et al. 2004; Vanhaesebrouck et al. 2010a). Sin embargo, no todos los perros con el fenotipo SAMS son homocigotas para la mutación *KCNJ10*, lo que sugiere que otras mutaciones diferentes podrían ser responsables para esta presentación (Gilliam et al. 2014; Rohdin et al. 2015). El otro tipo de ataxia que segrega en Parson Russell terrier no se relaciona con los SHGNP, y provoca una ataxia espinocerebelosa pura; está causada por una mutación sin

sentido en un gen que codifica una cisteína proteasa intracelular calcio-dependiente llamada calpaína 1 (*CAPN1*) (Forman et al. 2013).

Los SHGNP adquiridos pueden ocurrir en asociación con neuropatías hereditarias (Küçükalı et al. 2015; Pivetta et al. 2017), que constituyen un grupo de trastornos heterogéneos desde el punto de vista clínica y genético. El fenotipo clínico mejor caracterizado es la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT), que resulta en una neuropatía sensoriomotora dependiente de longitud. Existen muchas formas de esta enfermedad, pero el 70% de los casos corresponden al subtipo CMT1a, asociado a duplicaciones del gen que codifica la proteína 22 de la mielina periférica (*PMP22*), provocando un exceso de dosis génica (Hernández-Zamora y Arenas-Sordo 2008). CMT1a puede asociarse a mioquimias, tanto en modelos animales de ratón (Toyka et al. 1997; Zielasek et al. 2000) como en pacientes humanos (Ottaviano et al. 2003; Pivetta et al. 2017). Un trastorno emparentado con CMT es la neuropatía con parálisis por presión, producida también por mutaciones en el gen *PMP22*. Un trabajo describió una neuromiotonía en ratones con una mutación en *PMP22* que provocaba un exceso de dosis génica (Toyka et al. 1997). Los ratones mutantes desarrollaron una severa neuropatía desmielinizante semejante a la neuropatía con parálisis por presión de los humanos. Otro tipo de neuropatías menos frecuentes que pueden estar asociadas también a SHGNP, es el grupo de las neuropatías hereditarias motoras distales (NHMd). En una familia humana se comunicó un raro fenotipo de neuropatía axonal con neuromiotonía y CMT, provocado por una mutación recesiva con pérdida

de función en el gen que codifica la proteína de unión al nucleótido de la tríada de histidina 1 (*HINT1*) (Hahn et al. 1991). En otro trabajo se describió un grupo de pacientes con otro fenotipo clínico de NHMd causado por una mutación de *HINT1*, sin evidencia de compromiso sensorial o miotonía (Zhao et al. 2014).

Los SHGNP pueden ser generados en cualquier parte de una neurona motora inferior hiperexcitable; enfermedades de la motoneurona como la atrofia muscular espinal (Lance 1998) o la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) (Küçükalı et al. 2015) pueden asociarse a fasciculaciones y neuromiotonía. Los mecanismos exactos por los que ELA produce HNP aún no han sido determinados (Küçükalı et al. 2015), aunque se ha sugerido que las fasciculaciones pueden originarse tanto de las motoneuronas inferiores, como de los axones motores y de la corteza motora (Kleine et al. 2008; Eisen 2009). En pacientes con ELA se ha confirmado la disminución de la expresión de VGKC en las motoneuronas mediante estudios inmunohistoquímicos (Shibuya et al. 2011). Se ha comunicado la existencia de un síndrome intermedio, en el cual los hallazgos clínicos y electrofisiológicos iniciales de HNP fueron seguidos de una pérdida limitada pero progresiva de motoneuronas inferiores (De Carvalho y Swash 2011). En los animales de compañía, las enfermedades de motoneurona comprenden un grupo de trastornos infrecuentes, rápidamente progresivos y fatales que se presentan clínicamente con debilidad muscular y fasciculaciones (Olby 2004). Su fisiopatología no está bien estudiada en la actualidad. Existen algunas descripciones de enfermedad de motoneurona en perros; de ellas, la Atrofia Muscular Espinal Canina

Hereditaria del Spaniel Británico (Bretón) es la mejor caracterizada (Cork et al. 1979; Lorenz et al. 1979; Sack et al. 1984) y es un modelo de la atrofia muscular espinal infantil (Blazej et al. 1998). También se han descrito formas hereditarias en Pointer Inglés (Inada et al. 1978) y en cruza de razas gigantes (Stockard 1936). Hay comunicaciones aisladas en cachorros de Pastor Alemán (Cummings et al. 1989), Rottweiler (Shell et al. 1987; Presthus 1988), Saluki (Kent et al. 1999), Collie (de Lahunta y Shively 1975), Lapland sueco (Sandefelt et al. 1976), Brique Grifón vendeano (Mandara y Di Meo 1998), y se piensa que son hereditarias. Se ha descrito una forma de la enfermedad en una familia de gatos domésticos (Vandevelde et al. 1976; He et al. 2005), y formas adquiridas de la enfermedad de motoneurona en algunos gatos viejos (Shelton et al. 1998).

El síndrome de Schwartz-Jampel (SJS) de los humanos es un desorden autosómico recesivo poco frecuente, que resulta de la alteración en la síntesis del perlecano, una proteína con una variedad de funciones implicada en la señalización y la adherencia celular, la angiogénesis y el mantenimiento de la membrana basal y el cartilago; también desempeña un papel crítico en la unión neuromuscular. El SJS se caracteriza por la presencia de rigidez muscular, osteocondrodisplasia, retardo en el crecimiento, y una expresión facial característica, con blefarofimosis y labios fruncidos, y miopía en algunas casos (Nessler et al. 2011). Recientemente se ha sugerido que las típicas descargas eléctricas de SJS provienen de los nervios periféricos, que desarrollan una remodelación de sus porciones terminales y de la unión neuromuscular (Echaniz-Laguna et al. 2009;

Bauché et al. 2013). Por este motivo se debe incluir este síndrome entre los SHGNP secundarios si en el futuro se comprueba esta hipótesis (Küçükali et al. 2015; Pivetta et al. 2017).

Otras condiciones asociadas con SHNP

En un pequeño número de casos de SHNP se han comunicado como causales la exposición a drogas o sustancias tóxicas como herbicidas, insecticidas, tolueno, alcohol, veneno de serpiente u oro (Devathasan et al. 1984; Petiot et al. 1993; Caress y Walker 2002; Maddison 2006); la coexistencia de neuropatías periféricas adquiridas (Hart et al. 2002; Newsom-Davis et al. 2003); enfermedades neurodegenerativas (Hourez et al. 2011; Shakkotai et al. 2011); la coexistencia de enfermedades infecciosas bacterianas o virales (Maddison 1998; Cerami et al. 2013); y la picadura de avispas (Turner et al. 2006).

En algunos pacientes humanos con neuropatías periféricas focales o difusas es posible observar neuromiotonía o mioquimia en el registro electromiográfico, en ausencia de los mecanismos inmunomediados que causan SHNP. La característica más frecuente en estas condiciones es la desmielinización focal o difusa de los nervios periféricos. Se ha propuesto que las descargas patológicas se originan a partir del segmento desmielinizado, o en cualquier sitio de la membrana axonal hacia distal de dicho segmento.

En los humanos, el SHGNP puede estar asociado a polineuropatías inflamatorias desmielinizantes adquiridas (síndrome de Guillain-Barré -SGB-, polineuropatía inflamatoria crónica desmielinizante y otras formas crónicas con compromiso multifocal), y enfermedades neurodegenerativas (Van

Zandycke et al. 1982; Auger 1994; Hourez et al. 2011; Shakkotai et al. 2011). Las enfermedades neurodegenerativas asociadas a SHGNP que involucran indirectamente a VGKC como segundos mediadores se han comunicado en modelos murinos de ataxias espinocerebelosas (Hourez et al. 2011; Shakkotai et al. 2011). En medicina veterinaria, las polineuropatías desmielinizantes asociadas a SHGNP se han comunicado en pollos, producidas por reorganización nodal y yuxtaparanodal de VGKC y las proteínas del complejo VGKC (Bader et al. 2010).

En los humanos se ha comunicado que puede ocurrir un SHGNP caracterizado por fasciculaciones y mioquimias seguidas de calambres, como resultado de los cambios químicos que se producen en el microambiente de los nervios periféricos. Estos cambios pueden provenir de condiciones fisiológicas (ejercicio o embarazo) o fisiopatológicas (deshidratación o tetania) (Zambelis et al. 2009). En casos de tetania, en el EMG se observan descargas en doblete o triplete seguidas de un patrón interferencial cuando ocurre el calambre. La tetania provocada por hipocalcemia es el trastorno metabólico más frecuente en los perros. En estos paciente, la disminución del calcio ionizado puede incrementar la excitabilidad axonal (Vanhaesebrouck et al. 2013). Los trastornos metabólicos también pueden ocasionar calambres, al igual que los trastornos de la motoneurona inferior. En 2 perros Caniche estándar con hipoadrenocorticismos se comunicó un SHGNP manifestado clínicamente por calambres musculares episódicos dolorosos (Saito et al. 2002). También existen comunicaciones anecdóticas de calambres en perros hipotiroideos (Shelton 2004).

En todo caso, el reconocimiento de la existencia de calambres debería alertar al clínico acerca de un desbalance hidroelectrolítico o un trastorno endocrino (Lowrie y Garosi 2016).

En medicina veterinaria se ha propuesto un sistema de clasificación para los SHGNP, adaptado del que se utiliza en medicina humana, basado en los mecanismos fisiopatológicos de los trastornos que afectan los VGKC (Vanhaesebrouck et al. 2013; Lowrie y Garosi 2016) (**tabla 1**). Este sistema se presenta como un marco de referencia práctico para comenzar a desarrollar la comprensión de este complejo grupo de trastornos, aunque probablemente será revisado en el futuro, de acuerdo a los avances en relación a la etiología y la patogénesis de este tipo de desórdenes (Lowrie y Garosi 2016).

Los SHNP Focales (SHNPF), si bien pueden tener un origen inmunomediado, se asocian más frecuentemente a neuropatías por radiación, por entrapamiento (compresión neurovascular), o por lesión estructural que compromete al cuerpo neuronal o a sus fibras (Gutmann 1991; Boyaciyan et al. 1996; Oge et al. 1996; Yousry et al. 2002). Las mioquimias focales faciales pueden ser causadas por lesiones desmielinizantes segmentarias del nervio facial, como las que se observan en el SGB o en compresiones tumorales. Las mioquimias faciales que se observan en pacientes humanos con lesiones troncales (placas de esclerosis múltiple u otras causas) resultan de la hiperexcitabilidad nuclear (Oge et al. 2006). En pacientes humanos con espasmo hemifacial o hemimasticatorio pueden haber lesiones focales desmielinizantes en los nervios facial o trigémino, respectivamente; en estos casos se observan espasmos tónico-clónicos

Tabla 1. Clasificación fisiopatológica de SHGNP*

Clasificación	Mecanismo	Expresión Fenotípica
• Canalopatías hereditarias ^{1a}	• Mutación VGKC	• HNP, epilepsia, ataxia
• Canalopatías inmunomediadas ^{1b}	• Anticuerpos anti-VGKC	• HNP, epilepsia, otros ²
• Polineuropatías	• Anticuerpos anti-VGKC	• HNP, otros ³
• Enfermedades de motoneurona ^{1c}	• Reorganización de VGKC	• HNP
• Enfermedades neurodegenerativas	• Disfunción de VGKC	• HNP, epilepsia, ataxia, otros ⁴
• Enfermedades metabólicas ¹	• Disturbio endocrino/electrolítico	• HNP, epilepsia
• Causas benignas	• Estrés, ejercicio	

*Adaptado de Vanhaesebrouck et al. 2013 y Lowrie y Garosi 2016.

^{1a}Comunicadas en animales de compañía (^{1a} SAMS del Jack Russel y razas relacionadas; ^{1b} encefalitis límbica felina; ^{1c} atrofia muscular espinal canina hereditaria del Spaniel británico).

²Signos autonómicos y de SNC.

³Signos de neuropatía periférica.

⁴Hipertermia.

de los músculos de la mímica y movimientos ondulantes anormales de los músculos masticatorios. También puede ocurrir una mioquimia facial persistente asociada con la presencia de anticuerpos anti-VGCK, lo que implica que este signo clínico puede ocurrir también como una forma leve y localizada de un SHNP primario (Gutmann et al. 2001). En medicina veterinaria, todos los casos comunicados de mioquimia focal en la cabeza estuvieron relacionados con meningoencefalitis inmunomediada (Walmsley et al. 2006), meningioma intracraneano (Holland et al. 2010) o tumor hipofisario (Vanhaesebrouck et al. 2010a). El autor ha observado espasmos tónico-clónicos faciales asociadas a otitis media/interna con compromiso del nervio facial ([video 1](#); datos no publicados).

Manifestaciones clínicas

Signos motores

Los principales signos del SHGNP consisten en movimientos musculares espontáneos involuntarios y rigi-

dez, que generalmente evoluciona a lo largo de varios meses (Gutmann et al. 2001; Maddison 2006; Merchut 2010; Küçükali et al. 2015). La hiperactividad muscular involuntaria da lugar a fenómenos musculares positivos, incluyendo calambres, fasciculaciones, neuromiotonía y mioquimias en combinaciones variables ([fig. 1](#)) (Kortman et al. 2012; Küçükali et al. 2015; Pivetta et al. 2017).

La **mioquimia** es un fenómeno muscular positivo caracterizado por movimientos ondulantes de las miofibras, que se visualizan como movimientos vermiformes de la piel que está sobre ellas. Los movimientos no son dolorosos y no causan contracción muscular considerable (Kortman et al. 2012). La actividad puede ser continua o sostenerse por períodos prolongados (Pivetta et al. 2017). Son muy semejantes, en cuanto a la definición y desde el punto de vista clínico, a las **fasciculaciones**. La actividad mioquímica es rítmica e involucra a las mismas unidades motoras en cada descarga, mientras que

las fasciculaciones no son rítmicas en naturaleza (Kortman et al. 2012); aparecen y desaparecen, como si saltaran de un sitio a otro, y afectan varias fibras musculares (Gutmann y Gutmann 2004). A la inspección clínica pueden ser pasadas por alto fácilmente porque ocurren infrecuentemente, en sitios impredecibles y/o en músculos profundos o en las fibras más profundas de músculos superficiales (Kortman et al. 2012) ([video 2](#), [video 3](#) y [video 4](#)).

La **neuromiotonía** es un fenómeno relacionado a la mioquimia (Gutmann et al. 2001) aunque, en realidad, el término neuromiotonía es erróneo porque la miotonía no está presente en este síndrome (Kortman et al. 2012). Por eso también se la refiere como seudomiotonía (Pivetta et al. 2017). Es una forma progresiva de mioquimia, que se manifiesta clínicamente como un síndrome de rigidez muscular persistente y relajación muscular retrasada (Lowrie y Garosi 2016). La imposibilidad de relajar los músculos después de un movimiento

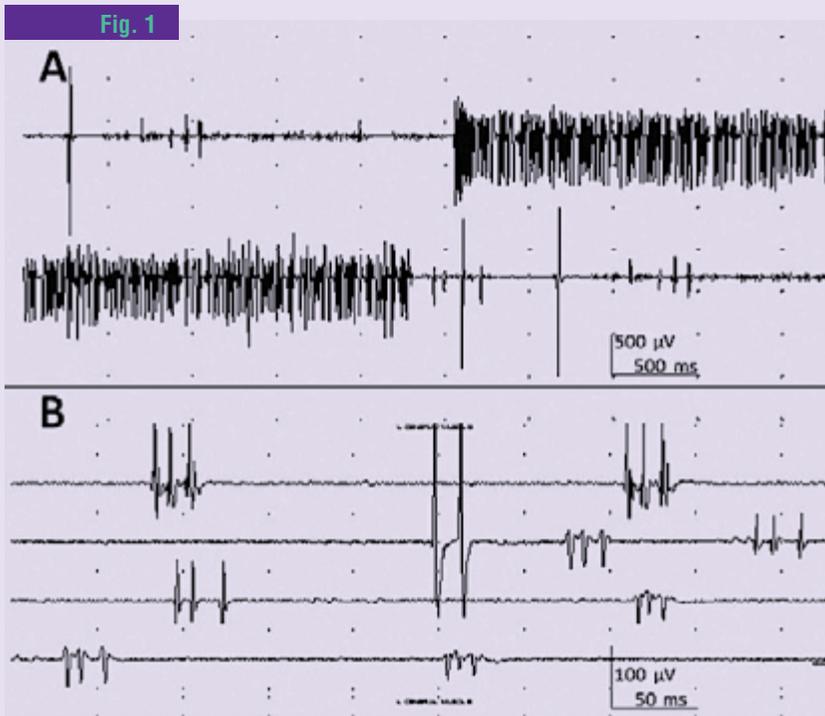


Figura 1. Ejemplos de hallazgos electrofisiológicos en SHNP. A, Descargas neuromiotónicas en EMG de aguja. Nótese el inicio y el final abrupto de las descargas de alta frecuencia, la típica pérdida de amplitud en su comienzo, y las fasciculaciones antes y después de la descarga neuromiotónica. B, Dobletes y tripletes de descargas mioquímicas. Fuente: Küçükali CI, Kürtüncü M, Akçay HI, Tüzün E, Öge AE. 2015. Peripheral nerve hyperexcitability syndromes. *Rev Neurosc*;26(2):239-251.

voluntario causa posturas pseudodistónicas (Pivetta et al. 2017). La mioquimia y la neuromiotonía pueden ocurrir simultáneamente. La observación permite diferenciarlas; las contracciones musculares ondulantes de la mioquimia son la manifestación temprana del trastorno, que puede progresar a un ataque neuromiotónico (Lowrie y Garosi 2016).

Los **calambres** representan una contracción muscular involuntaria súbita, sostenida y dolorosa, que dura segundos a minutos, acompañada

de anudamiento visible o palpable del/los músculo/s afectado/s, que permanece/n inmovilizado/s. El calambre puede ser abortado por el estiramiento del músculo o por los masajes (Kortman et al. 2012). Usualmente se originan de descargas anormales de las terminales axonales (Vanhaesebrouck et al. 2013; Lowrie y Garosi 2016); comienzan y terminan con fasciculaciones en diferentes partes del músculo afectado y se autolimitan en algunos minutos, aunque el dolor puede permanecer por

tiempo variable (Kortman et al. 2012). La contracción muscular dolorosa asociada con actividad eléctrica se denomina calambre verdadero (Miller y Layzer 2005). En contraste, los calambres musculares eléctricamente silenciosos o contracturas se originan en el músculo, y ocurren asociados al ejercicio extenuante, o en miopatías metabólicas asociadas con defectos de la glucólisis o la glucogenólisis. Si son severos o extendidos pueden resultar en mioglobinuria (Kortman et al. 2012; Lowrie y Garosi 2016). En los pacientes con SHNP los calambres son generalizados y suelen involucrar los músculos del tronco, lo que los diferencia de los calambres de los músculos de las piernas, ocasionalmente experimentados por la mayoría de las personas (Miller y Layzer 2005).

Cuando la hiperactividad muscular es intensa y generalizada, el tono muscular también aumenta de forma generalizada. La hipertonia es más pronunciada en los músculos distales que en los proximales y suele empeorar con el ejercicio, aunque puede mejorar transitoriamente con movimientos repetitivos. Los músculos bulbares y faríngeos pueden estar comprometidos, provocando dificultad deglutoria y fonatoria (Küçükali et al. 2015; Pivetta et al. 2017).

La actividad muscular persiste durante el sueño y no se reduce con la anestesia general o espinal, o con el bloqueo de los nervios periféricos en los segmentos proximales. En cambio, desaparece con la administración de bloqueantes neuromusculares y toxina botulínica (Kortman et al. 2012; Pivetta et al. 2017).

En perros jóvenes, la mioquimia comienza de forma episódica, con una frecuencia variable (de días a años), pero puede progresar a movimientos musculares ondulantes continuos en

algunos animales. Posteriormente a la mioquimia pueden aparecer ataques de severa neuromiotonía, caracterizado por colapso y rigidez generalizada, que dura de 10 minutos a varias horas (Vanhaesebrouck et al. 2013). En el único caso comunicado en gatos, la mioquimia y la neuromiotonía eran continuas, sin colapso ni recumbencia lateral (Galano et al. 2005). En los perros, la mioquimia y la neuromiotonía son usualmente inducidas por ejercicio o el estrés y, en los terrier de Jack Russell en particular, ocurren comúnmente con la exposición a temperaturas altas (Vanhaesebrouck et al. 2013). Pueden afectarse los músculos apendiculares, paraespinales o faciales. Los músculos proximales tienden a estar clínicamente más afectados que los distales en terrier de Jack Russell, terrier de Yorkshire y Dachshund (Bhatti et al. 2011; Reading y McKerrell 1993; Vanhaesebrouck et al. 2012). En contraste, los músculos distales se ven clínicamente más afectados en el gato (Galano et al. 2005).

Signos no motores

Cuando la actividad muscular es intensa puede causar pérdida de peso. Los signos sensitivos pueden ser prominentes, pero su impacto funcional es limitado en relación con el de las manifestaciones motoras (Herskovitz et al. 2005). A diferencia de lo que ocurre en las polineuropatías sensitivas, en las que predominan los signos negativos o deficitarios (hipo o anestesia, hipo o arreflexia), en el SHNP predominan los signos positivos como parestesia, alodinia y dolor (Jamieson y Katirji 1994; Herskovitz et al. 2005; Klein et al. 2012).

La hiperhidrosis es la manifestación más frecuente de hiperactividad autonómica, pero puede haber mani-

festaciones adicionales de disautonomía, particularmente en los casos en los que se encuentra comprometido el SNC. El síndrome de Morvan combina neuromiotonía con trastornos autonómicos (arritmia cardíaca, constipación, incontinencia urinaria, hiperhidrosis, excesivo lagrimeo y salivación) y del SNC, como episodios de confusión con desorientación espacial y temporal, alucinaciones, deterioro de la memoria reciente e insomnio nocturno progresivo (Liguori et al. 2001). En este contexto se ha descrito la asociación clínica con timoma, miastenia gravis, psoriasis y dermatitis atópica (Pivetta et al. 2017).

Frecuentemente los perros y gatos no solamente muestran HNP, sino también signos que hacen sospechar compromiso sensorial (por ejemplo, frotamiento facial), y autonómico (hipertermia, hiperventilación, taquicardia y signos gastrointestinales), previamente o durante los ataques miotónicos, respectivamente. Sin embargo, es posible que la hipertermia sea la consecuencia de la severa rigidez muscular, y que los signos cardiorrespiratorios y gastrointestinales resulten de la hipertermia (Vanhaesebrouck et al. 2010b).

Los perros del grupo Russell terriers con SAMS presentan signos de compromiso central, con temblor cefálico, hipermetría, ataxia troncal y disminución de la respuesta de amenaza. El inicio de la ataxia se produce entre los 2 y los 10 meses de edad y progresa en pocas semanas, para estabilizarse luego con períodos intermitentes de deterioro. Los perros afectados presentan hipermetría, marcha espástica, y deficiencias de las reacciones posturales y de la propiocepción en los miembros torácicos; algunos desarrollan convulsio-

nes (Wessmann et al. 2004), y otros mioquimia con neuromiotonía (Bhatti et al. 2011; Vanhaesebrouck et al. 2013). Los potenciales evocados auditivos son frecuentemente anormales en estos animales.

Diagnóstico

El diagnóstico presuntivo se establece a partir de la observación de los signos clínicos característicos del SHNP, pero su confirmación requiere de estudios complementarios, particularmente electrodiagnóstico. Las pruebas de laboratorio que se han realizado en los animales afectados fueron normales, a excepción de un incremento de las enzimas musculares, en particular la creatinina (CK). Esta elevación se observa únicamente en los animales con historia reciente (hasta 2 o 3 días previos) de eventos neuromiotónicos (Bhatti et al. 2011; Vanhaesebrouck et al. 2010b). El análisis de LCR no revela alteraciones en los animales afectados (Vanhaesebrouck et al. 2013). En los animales con SAMS, las IRM no muestran anomalías significativas (Bhatti et al. 2011). En cambio, los Potenciales Evocados Auditivos de Tronco Encefálico son anormales, con ausencia de las ondas normales o retraso de sus latencias (Vanhaesebrouck et al. 2010b, 2012).

El electromiograma (EMG) revela alteraciones más o menos características que sugieren el diagnóstico de SHNP (Bhatti et al. 2011; Van Ham, et al. 2004; Vanhaesebrouck et al. 2010b, 2012, 2013; Küçükali et al. 2015; Pivetta et al. 2017). En el registro electromiográfico con electrodos intramusculares se pueden detectar mioquimias, fasciculaciones, descargas neuromiotónicas, fibrilaciones y calambres (Küçükali et al. 2015; Lowrie y Garosi 2016; Pivetta et al. 2017).

Las fasciculaciones son potenciales de unidad motora que se presentan con frecuencia irregular y tienen amplitud variable, lo que refleja su origen en axones de unidades motoras más o menos distantes del electrodo de registro. El correlato electrofisiológico de la fasciculación visible es el *potencial de fasciculación*, que presenta la configuración de un potencial de unidad motora (PUM) normal, pero que ocurre espontáneamente. Se oye como “palomita de maíz” (Philips et al. 2001).

Las mioquimias son semejantes, desde el punto de vista clínico, a las fasciculaciones y su diferenciación debe ser realizada mediante EMG. El correlato eléctrico son las *descargas mioquímicas*; son breves (menos de 1 seg), en salvas (semi)rítmicas de PUM únicos que se oyen como “soldados marchando”, en un rango de frecuencia de 5 a 150 Hz (Philips et al. 2001; Van Ham et al. 2004). Las descargas pueden ocurrir como trenes de 2, 3 o más PUM (dobletes, tripletes o multiptes), a intervalos regulares o irregulares (Küçükalı et al. 2015; Pivetta et al. 2017).

El correlato eléctrico de la neuromiotonía es la *descarga neuromiotónica*; consisten en salvas prolongadas (de varios segundos) de múltiples PUM, que empiezan y terminan en forma abrupta (Philips et al. 2001), con una frecuencia de descarga de 150 a 300 Hz (Gutmann et al. 2001). Es frecuente observar una disminución de la amplitud al inicio de la descarga. Los grupos de descargas se repiten semirítmicamente con un intervalo corto (< 10 s), o largo (> 10 s); usualmente los intervalos son cortos cuando las descargas se componen de pocos PUM, mientras aquellos con numerosos PUM son más largos (Küçükalı et al. 2015). Algunas de las descargas neuromiotónicas

muestran una disminución progresiva de amplitud, debido a la fatiga de las miofibras (Galano et al. 2005). Pueden aparecer en forma espontánea, o iniciarse por el movimiento de la aguja durante el EMG, por la contracción voluntaria del músculo o por la percusión del nervio (Gutmann et al. 2001). La diferencia entre las descargas mioquímicas y neuromiotónicas parece estar relacionada en gran medida con su frecuencia y duración, tal como se observa en el EMG (Küçükalı et al. 2015; Pivetta et al. 2017).

Los calambres se relacionan eléctricamente con descargas de alta frecuencia de PUM (más de 150 Hz), con origen en los axones motores (Pivetta et al. 2017). En el EMG, las *descargas del calambre* recuerdan al patrón interferencial normal, y se denominan descargas del calambre (Kortman et al. 2012). La contracción muscular involuntaria se asocia con disparos repetitivos de PUM en rangos por encima de 150 Hz. El número de unidades motoras activadas y la frecuencia de descarga se incrementa gradualmente durante el desarrollo del calambre y luego disminuye progresivamente, con un patrón de descarga irregular hacia el final del episodio (Philips et al. 2001; Kortman et al. 2012).

En medicina veterinaria, en los registros EMG comunicados en casos de SHNP se observaron descargas con una frecuencia de 150 a 300 Hz (Bhatti et al. 2011; Van Ham et al. 2004; Vanhaesebrouck et al. 2010b, 2012). En consecuencia, fueron clasificadas como descargas neuromiotónicas, más que mioquímicas, aunque algunas de ellas duraban < 1 s. En la comunicación referida al gato no se especificó la frecuencia de descarga (Galano et al. 2005). En todos los casos, los estudios de conducción

nerviosa motora y sensitiva, así como la estimulación nerviosa repetitiva, fueron normales excepto en algunos casos de terriers de Jack Russell con SAMS; sin embargo, los cambios observados en estos perros se atribuyeron a la falta de maduración de la mielina (Vanhaesebrouck et al. 2013).

En unos pocos perros (la mayoría de ellos con SAMS) y en un gato se analizaron biopsias de músculo fresco congelado. Las muestras musculares de los perros con SAMS mostraron sutil atrofia neurogénica dispersa de las fibras musculares; en el resto de los animales las muestras fueron normales o presentaron mionecrosis (Galano et al. 2005; Reading y McKeirell 1993; Van Ham et al. 2004).

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial debe establecerse con otras enfermedades que causen contracciones musculares involuntarias y espontáneas. Incluyen el tétanos y la tetania, los trastornos miotónicos, la intoxicación por estriquina y, en los humanos, los síndromes de la persona rígida, y de los músculos ondulantes (Pivetta et al. 2017).

Las contracciones musculares sostenidas pueden tener las características de los espasmos carpopedales que se observan en la tetania y, debido a esta similitud, en el pasado se han comunicado casos de SHGNP con la denominación de tetania mormocalcémica (Isgreen 1976).

Tétanos y tetania son términos que implican signos clínicos consistentes en contracción muscular sostenida, usualmente de los músculos extensores, sin relajación. El grado de rigidez extensora es variable y resulta de la desinhibición de las motoneuronas extensoras (De Lahunta et al. 2006). Aunque ambos términos hacen refe-

rencia a los mismos signos clínicos, *tétanos* se utiliza comúnmente para describir la enfermedad causada por la producción de la neurotoxina clostridial tetanospasmina (De Lahunta et al. 2006), mientras que la *tetania* es la manifestación clínica de una excitabilidad neuronal incrementada, asociada con trastornos metabólicos (Kimura 2001; Vanhaesebrouck et al. 2013).

La **tetania** es el componente motor de un estado de hiperexcitabilidad axonal. Consiste en accesos de contracciones tónicas dolorosas de los músculos, que en muchas ocasiones van precedidas de irritabilidad. Aparecen en forma intermitente, y en los episodios se observa una contracción muscular sostenida a predominio extensor. En los humanos se describen parestesias como signos iniciales, que luego progresan a contracciones sostenidas, e incluso convulsiones tónicas. En algunos perros pueden observarse signos similares. El paciente se muestra irritable o hiperexcitado y camina en forma compulsiva; posteriormente presenta episodios repetitivos de incremento del tono muscular, que pueden finalizar en una crisis convulsiva. En los perros la causa más común es la hipocalcemia, que suele estar causada por la lactación (eclampsia o tetania puerperal) o por hipoparatiroidismo (Lorenz 2011; Morales y Montoliu 2012). En la tetania puerperal los signos son agudos y con ataques como manifestación inicial, mientras que en el hipoparatiroidismo se aprecian cuadros de irritabilidad e incapacidad para mantenerse en reposo (Morales y Montoliu 2012).

El **tétanos** es una enfermedad causada por el toxoide tetánico producido por *Clostridium tetani*, una bacteria Gram-positiva que produce, en condiciones anaeróbicas, 2 endotoxinas: tetanolisina, que causa hemólisis

de eritrocitos y aumenta el ambiente anaeróbico; y tetanospasmina, que se une a interneuronas inhibitorias en el SNC (células de Renshaw) impidiendo la liberación de glicina y, posiblemente, de GABA. La enfermedad es causada por infección local y producción de toxinas en el animal afectado. Los signos clínicos son causados por ausencia de inhibición de la motoneurona. Inicialmente son localizados y consisten en la contracción de los músculos faciales y masticatorios, que provocan la mímica facial clásica (trismus mandibular y risa sardónica). Más tarde las manifestaciones clínicas involucran también a los músculos axiales y apendiculares. Los disturbios en el SNA pueden producir hipertensión, taquicardia o bradicardia, disrritmias cardíacas, y desórdenes de la motilidad gastrointestinal (Pellegrino 2014).

La **miotonía** es la contracción prolongada e indolora de ciertos músculos, que ocurre luego de una breve estimulación mecánica (miotonía de percusión); también puede expresarse como un retardo en la relajación después de una contracción voluntaria (miotonía de acción) (Vite 2002; Matthews et al. 2010). Clásicamente la miotonía mejora con el ejercicio muscular. En la exploración se evidencia la formación de un hoyuelo característico tras la percusión del músculo, que se debe a la persistencia de la contracción muscular (Vite 2002). La base fisiopatológica de los signos miotónicos es una hiperexcitabilidad de la membrana de la fibra muscular (Ptacek et al. 1991,1993; Zhang et al. 1996). Los síndromes miotónicos incluyen las distrofias miotónicas y las miotonías no distróficas, incluidas entre las canalopatías de músculo esquelético (CME). Las causas más frecuentes de miotonía

en medicina veterinaria son las mutaciones en *CLCN1*, una canalopatía de canales de cloruro que provoca miotonía congénita. Se ha comunicado en Schnauzer miniatura, Pastor ganadero australiano y terrier de Jack Russel (Rhodes et al. 1999; Finnigan et al. 2007; Lobetti et al. 2009), y en gatos (Toll et al. 1998; Gandolfi et al. 2014). También se han comunicado casos de miotonía congénita en otras razas, sin confirmación de su base genética (Hill et al. 1995; Farrow y Malik 1981; Vite 2002, 2006; Montoliu 2004). Más infrecuentes son las mutaciones en *SCN4A*, que provocan canalopatías de canales de sodio que causan parálisis periódica normo o hipercalémica, sola o con miotonía o paramiotonía, paramiotonía congénita, o miotonías agravadas por potasio (Lowrie y Garosi 2016; Pellegrino 2018). La miotonía también puede ser adquirida a causa de hiperadrenocorticismismo (seudomiotonía), como miopatía secundaria al aumento de glucocorticoides (Vite 2002).

La **intoxicación por estricnina** provoca un cuadro caracterizado por nerviosismo, inquietud y aprensión que rápidamente progresa a rigidez muscular, con postura de caballo de madera. La espasticidad provoca recumbencia lateral con hiperextensión de las extremidades y opistótonos. También ocurre rigidez en los músculos faciales. En este estadio sobrevienen convulsiones tónicas, con períodos de relajación parcial entre ellas. Las pupilas pueden estar fijas y midriáticas. Las convulsiones son desencadenadas por estímulos táctiles o auditivos. Eventualmente puede ocurrir falla respiratoria y muerte. La estricnina ha sido usada como veneno para animales desde el siglo 16, y se puede adquirir comercialmente bajo la forma

de pesticida de uso restringido para ratas, ardillas, topes y coyotes. La intoxicación secundaria (por ingesta de roedores envenenados) también es posible. Los signos clínicos pueden aparecer entre 10 minutos a 2 horas posteriores a la ingestión o a la inhalación de la toxina (Lorenz 2011). La estricnina compete con la glicina en los receptores pos sinápticos de la médula espinal, el tronco encefálico y el cerebro. En la médula espinal, el bloqueo de la inhibición pos sináptica resulta en un estado de hiperexcitabilidad de las motoneuronas espinales (Smith 1990). El diagnóstico definitivo se basa en el análisis toxicológico del contenido del estómago, sangre, orina o tejido hepático. El contenido estomacal y la orina otorgan más probabilidades de establecer el diagnóstico ante mortem (Lorenz 2011).

Tratamiento

En medicina humana, las intervenciones terapéuticas que se emplean en la actualidad modulan la actividad de los canales iónicos o la respuesta inmunitaria. La evidencia que sustenta su uso proviene de observaciones de casos aislados o series pequeñas; no hay estudios controlados en ninguna de ellas. La fenitoína y la carbamazepina pueden reducir o eliminar los signos de hiperactividad motora (Pivetta et al. 2017). Otras drogas que se han empleado con resultados positivos para el control sintomático incluyen gabapentina (Dhand 2006), ácido valproico (O'Brien y Gates 1994), acetazolamida (Celebisoy et al. 1998) y dronabinol (Meyniel et al. 2011). Se ha comunicado la remisión sostenida de los signos clínicos luego de discontinuar la terapia sintomática (Isaacs y Heffron 1974).

Las terapias inmunomoduladoras se utilizan cuando los signos de hiperexcitabilidad periférica interfieren con la vida cotidiana o el paciente no responde a los fármacos antes mencionados, o no los tolera (Huda et al. 2015). Se han utilizado plasmaféresis y administración IV de inmunoglobulinas, con remisión parcial o completa de los signos del SHGNP, aunque el efecto es transitorio (Abou-Zeid et al. 2012). Para lograr respuestas sostenidas se han usado diversos inmunomoduladores como meprednisona, azatioprina, ciclofosfamida, rutximab y micofenolato, con eficacia variable (Abou-Zeid et al. 2012; Klein et al. 2012; Ishii et al. 1994; Newsom-Davis y Mills 1993; Riche et al. 1995; van den Berg et al. 1999). Cuando existe una neoplasia asociada, su resección puede inducir la remisión del SHGNP, o atenuarlo considerablemente (Abou-Zeid et al. 2012).

El tratamiento de los SHNP en perros y gatos se ha extrapolado del tratamiento usado en medicina humana; la estrategia terapéutica consiste en evitar los factores estresantes, y en la utilización de bloqueantes de canales de sodio como la fenitoína, carbamazepina o mexiletina (Bhatti et al. 2011; Galano et al. 2005; Van Ham et al. 2004). La procainamida, usada en el tratamiento de la miotonía, también se ha sugerido para la terapia de perros con SHNP (Bhatti et al. 2011; Reading y McKerrell 1993; Van Ham et al. 2004), aunque no se utiliza en forma extendida en los humanos.

La fenitoína parece tener una eficacia temporaria, con reaparición de los signos clínicos varios meses después de iniciado el tratamiento (Bhatti et al. 2011; Van Ham et al. 2004; Vanhaesebrouck et al. 2012). Por analogía con los humanos se utilizó gabapentina

en algunos terriers de Jack Russell, con efecto limitado (Vanhaesebrouck et al. 2013). Las benzodiazepinas tampoco mostraron gran utilidad para detener los ataques neuromiotónicos (Bhatti et al. 2011; Van Ham et al. 2004; Vanhaesebrouck et al. 2012). El gato con mioquimia fue tratado con fenitoína; luego de un seguimiento de 9 meses, mostró desaparición de los signos clínicos. En este caso, la utilización de prednisona no mostró resultados positivos (Galano et al. 2005).

Referencias bibliográficas

1. Alarcón M, Abrahams BS, Stone JL, Duvall JA, Perederiy JV, Bomar JM, et al. 2008. Linkage, association, and gene-expression analyses identify CNTNAP2 as an autism-susceptibility gene. *Am J Hum Genet*;82:150-9.
2. Abou-Zeid E, Boursoulian LJ, Metzger WS, Gundogdu B. 2012. Morvan syndrome. *J Clin Neuromusc Dis*;13(4):214-227.
3. Arroyo EJ, Xu YT, Zhou L, Messing A, Peles E, Chiu SY, Scherer SS. 1999. Myelinating Schwann cells determine the internodal localization of Kv1.1, Kv1.2, Kv beta 2, and Caspr. *Journal of Neurocytology*;28:333-347.
4. Auger RG. 1994. Diseases associated with excess motor unit activity. *Muscle Nerve*;17:1250-1263.
5. Bauché S, Boerio D, Davoine CS, Bernard V, Stum M, Bureau C, Fardeau M, Romero NB, Fontaine B, Koenig J, et al. 2013. Peripheral nerve hyperexcitability with preterminal nerve and neuromuscular junction remodeling is a hallmark of Schwartz-Jampel syndrome. *Neuromusc Disord*;23:998-1009.
6. Bel C, Oguievetskaia K, Pitaval C, Goutebroze L, Faivre-Sarrailh

- C. 2009. Axonal targeting of Caspr2 in hippocampal neurons via selective somatodendritic endocytosis. *J Cell Sci*;122:3403-13.
7. Bhatti SF, Vanhaesebrouck AE, Van Soens I, Martle VA, Polis IE, Rusbridge C, Van Ham LM. 2011. Myokymia and neuromyotonia in 37 Jack Russell terriers. *Vet J*;189:284-288.
 8. Björck G, Dyrendhal S, Olsson SE. 1957. Hereditary ataxia in smooth-haired fox terriers. *Vet Rec*;69:871-876.
 9. Blazej RG, Mellersh CS, Cork LC, Ostrander EA. 1998. Hereditary canine spinal muscular atrophy is phenotypically similar but molecularly distinct from human spinal muscular atrophy. *J Hered*;89:531-537.
 10. Browne DL, Gancher ST, Nutt JG, Brunt ER, Smith EA, Kramer P, Litt M. 1994. Episodic ataxia/myokymia syndrome is associated with point mutations in the human potassium channel gene, KCNA1. *Nature Genetics*;8:136-140.
 11. Caress JB, Walker FO. 2002. The spectrum of ectopic motor nerve behavior: from fasciculations to neuromyotonia. *Neurologist*;8:41-46.
 12. Celebisoy N, Colakoglu Z, Akbaba Y, Yüceyar N. 1998. Continuous muscle fibre activity: a case treated with acetazolamide. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*;64(2):256-258.
 13. Cerami C, Corbo M, Piccolo G, Iannaccone S. 2013. Autoimmune neuromyotonia following human papilloma virus vaccination. *Muscle Nerve*;47:466-467.
 14. Cork LC, Griffin JW, Munnell JF, Lorenz MD, Adams RJ. 1979. Hereditary canine spinal muscular atrophy. *J Neuropathol Exp Neurol*;38:209-221.
 15. Cummings JF, George C, de Lahunta A, Valentine BA, Bookbinder PF. 1989. Focal spinal muscular atrophy in two German shepherd pups. *Acta Neuropathol (Berl)*;79:113-116.
 16. De Carvalho M, Swash M. 2011. Fasciculation-cramp syndrome preceding anterior horn cell disease: an intermediate syndrome? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*;82:459-461.
 17. de Lahunta A, Shively JN. 1975. Neurofibrillary accumulation in a puppy. *Cornell Vet*;65:240-247.
 18. de Lahunta A, Glass EN, Kent M. 2006. Classifying involuntary muscle contractions. *Compendium on Continuing Education for the Practising Veterinarian –North American Edition*;28:516-529.
 19. Devathasan G, Low D, Teoh PC, Wan SH, Wong PK. 1984. Complications of chronic glue (toluene) abuse in adolescents. *Aust N Z J Med*;14:39-43.
 20. Deymeer F, Öge AE, Serdaroglu P, Yazici J, Özdemir C, Baslo A. 1998. The use of botulinum toxin in localizing neuromyotonia to the terminal branches of the peripheral nerve. *Muscle Nerve*;21:643-646.
 21. Dhand UK. Isaac's syndrome: clinical and electrophysiological response to gabapentin. *Muscle Nerve*;34(5):646-650.
 22. Echaniz-Laguna A, Rene F, Marcel C, Bangratz M, Fontaine B, Loeffler JP, Nicole S. 2009. Electrophysiological studies in a mouse model of Schwartz-Jampel syndrome demonstrate muscle fiber hyperactivity of peripheral nerve origin. *Muscle Nerve*;40:55-61.
 23. Eisen A. 2009. Amyotrophic lateral sclerosis: a 40-year personal perspective. *J Clin Neurosci*;16:505-512.
 24. Farrow BRH, Malik R. 1981. Hereditary myotonia in the Chow Chow. *J Small Anim Pract*;22:451-465.
 25. Friedman JI, Vrijenhoek T, Markx S, Janssen IM, van der Vliet WA, Faas BH, et al. 2008. CNTNAP2 gene dosage variation is associated with schizophrenia and epilepsy. *Mol Psychiatry*;13:261-6.
 26. Fukata Y, Lovero KL, Iwanaga T, Watanabe A, Yokoi N, Tabuchi K, et al. 2010. Disruption of LGI1-linked synaptic complex causes abnormal synaptic transmission and epilepsy. *Proc Natl Acad Sci USA*;107:3799-804.
 27. Ferrick-Kiddie EA, Rosenthal JJC, Ayers GD, Emeson RB. 2017. Mutations underlying episodic ataxia type-1 antagonize Kv1.1 RNA editing. *Sci Rep*;20;7:41095. doi: 10.1038/srep41095.
 28. Finnigan DF, Hanna WJ, Poma R, Bendall AJ. 2007. A novel mutation of the CLCN1 gene associated with myotonia hereditaria in an Australian cattle dog. *J Vet Int Med*;21(3):458-463.
 29. Forman OP, De Risio L, Mellersh CS. 2013. Missense mutation in CAPN1 is associated with spinocerebellar ataxia in the Parson Russell terrier dog breed. *PLoS One*;8(5):1-8.
 30. Galano HR, Olby NJ, Howard Jr JF, Shelton GD. 2005. Myokymia and neuromyotonia in a cat. *J Am Vet Med Assoc*;227:1591.
 31. Gandolfi B, Daniel RJ, O'Brien DP, et al. 2014. A novel mutation in CLCN1 associated with feline myotonia congenita. *PLoS ONE*;30:e109926.
 32. Gilliam D, O'Brien DP, Coates

- JR, Johnson JR, Johnson GC, Mhlanga-Mutangadura T, Hansen L, Taylor JF, Schnabel RD. 2014. A homozygous KCNJ10 mutation in Jack Russell terriers and related breeds with spinocerebellar ataxia with myokymia, seizures, or both. *J Vet Intern Med*;28(3):871-7.
33. Gordon MT, St John J, Braidman IP, Anderson DC. 1990. Bone conditioned medium enhances cell aggregation, cell proliferation and alkaline phosphatase activity in serum-deprived medium. *Bone*;11(2):121-6.
34. Graves TD, Cha YH, Hahn AF, Barohn R, Salajegheh MK, Griggs RC, Bundy BN et al. 2014. Episodic ataxia type 1: clinical characterization, quality of life and genotype-phenotype correlation. *Brain* 137:1009-1018
35. Gutmann L. 1991. AAEM minimonograph 37: Facial and limb myokymia. *Muscle and Nerve*;14:1043-1049.
36. Gutmann L, Tellers JG, Vernino S. 2001. Persistent facial myokymia associated with K⁺ channel antibodies. *Neurology*;57:1707-1708.
37. Gutmann L, Gutmann L. 2004. Myokymia and neuromyotonia. *J Neurol*;251:138-142.
38. Hadjivassiliou M, Chattopadhyay AK, Davies-Jones GAB, Gibson A, Grunewald RA, Lobo AJ. Neuromuscular disorder as a presenting feature of coeliac disease. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 1997;63:770-775.
39. Hahn AF, Parkes AW, Bolton CF, Stewart SA. 1991. Neuromyotonia in hereditary motor neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*;54:230-235.
40. Hart IK, Maddison P, Newsom-Davis J, Vincent A, Mills KR. 2002. Phenotypic variants of autoimmune peripheral nerve hyperexcitability. *Brain*;125:1887-1895.
41. Hart IK, Newsom-Davis J. 2004. *Generalized Peripheral Nerve Hyperexcitability (Neuromyotonia)*. Mc-Graw-Hill, New York.
42. He Q, Lowrie C, Shelton GD, Menotti-Raymond M, Murphy W, Fyfe J. 2005. Inherited motor neuron disease in domestic cats: a model of spinal muscular atrophy. *Pediatr Res*;57(3):324-330.
43. Hernández-Zamora E, Arenas-Sordo ML. El diagnóstico de las neuropatías periféricas hereditarias y la genética molecular. 2008. *Acta Ortop Mex*;22(4):268-277.
44. Herskovitz S, Song H, Cozien D, Scelsa SN. 2005. Sensory symptoms in acquired neuromyotonia. *Neurology*;65(8):1330-1331.
45. Hill SL, Shelton GD, Lenehan TM. 1995. Myotonia in a cocker spaniel. *J Am Anim Hosp Assoc*;31:506-509
46. Holland CT, Holland JT, Rozmanec M. 2010. Unilateral facial myokymia in a dog with an intracranial meningioma. *Austral Vet J*;88:357-361.
47. Hourez, R, Servais L, Orduz D, Gall D, Millard I, de Kerchove d'Exaerde A, Cheron G, Orr HT, Pandolfo M, Schiffmann SN. 2011. Aminopyridines correct early dysfunction and delay neurodegeneration in a mouse model of spinocerebellar ataxia type 1. *J Neurosci*;31:11795-11807
48. Huda S, Wong SH, Pettingill P, O'Connell D, Vincent A, Steiger M. 2015. An 11-year retrospective experience of antibodies against the voltage-gated potassium channel (VGKC) complex from a tertiary neurological centre. *J Neurol*;262(2):418-24.
49. Inada S, Sakamoto H, Haruta K, Miyazono Y, Sasaki M, Yamauchi C. et al. 1978. A clinical study on hereditary progressive neurogenic muscular atrophy in Pointer dogs. *Nippon Juigaku Zasshi*;40:539-547.
50. Irani SR, Alexander S, Waters P, Kleopa KA, Pettingill P, Zuliani L, et al. 2010. Antibodies to Kv1 potassium channel-complex proteins leucine-rich glioma inactivated 1 protein and contactin-associated protein-2 in limbic encephalitis, Morvan's syndrome and acquired neuromyotonia. *Brain*;133:2734-48.
51. Irani SR, Pettingill P, Kleopa KA, Schiza N, Waters P, Mazia C, et al. 2012. Morvan syndrome: clinical and serological observations in 29 cases. *Ann Neurol*;72(2):241-55.
52. Isaacs H, Heffron JJ. 1974. The syndrome of "continuous muscle-fibre activity" cured: further studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*;37(11):1231-1235.
53. Isgreen WP. 1976. Normocalcemic tetany. A problem of erethism. *Neurology*;26(9):825-834.
54. Ishii A, Hayashi A, Ohkoshi N, et al. 1994. Clinical evaluation of plasma Exchange and high dose intravenous immunoglobulin in a patient with Isaac's syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*;57(7):840-842.
55. Jamieson PW, Katirji MB. 1994. Idiopathic generalized myokymia. *Muscle Nerve*;17(1):42-51.
56. Kalachikov S, Evgrafov O, Ross B, Winawer M, Barker-Cummings C, Martinelli Boneschi F, et al. 2002. Mutations in LGI1 cause

- autosomal-dominant partial epilepsy with auditory features. *Nat Genet*;30:335-41.
57. Kent M, Knowles K, Glass E, de Lahunta A, Braund K, Alroy J. 1999. Motor neuron abiotrophy in a saluki. *J Am Anim Hosp Assoc*;35:436-439.
 58. Kimura J. 2001. Diseases Characterized by Abnormal Muscle Activity; Oxford University Press, New York.
 59. Klein CJ, Lennon VA, Aston PA, McKeon A, Pittock SJ. 2012. Chronic pain as a manifestation of potassium channel-complex autoimmunity. *Neurology*;79(11):1136-1144.
 60. Kleine BU, Stegeman DF, Schelhaas HJ, Zwarts MJ. 2008. Firing pattern of fasciculations in ALS: evidence for axonal and neuronal origin. *Neurology*;70:353-359.
 61. Klein CJ, Lennon VA, Aston PA, McKeon A, Pittock SJ. 2012. Chronic pain as a manifestation of potassium channel-complex autoimmunity. *Neurology*;79(11):1136-44.
 62. Klein CJ, Lennon VA, Aston PA, McKeon A, O'Toole O, Quek A, et al. 2013. Insights from LGI1 and Caspr2 Potassium channel complex autoantibody subtyping. *JAMA Neurol*;70:229-34.
 63. Kortman HG, Veldink JH, Drost G. Positive muscle phenomena –Diagnosis, pathogenesis and associated disorders. *Nature Reviews Neurology* 2012;8:97-107.
 64. Küçükali CI, Kürtüncü M, Akçay HI, Tüzün E, Öge AE. 2015. Peripheral nerve hyperexcitability syndromes. *Rev Neurosc*;26(2):239-251
 65. Lai M, Huijbers MG, Lancaster E, Graus F, Bataller L, Balice-Gordon R, et al. 2010. Investigation of LGI1 as the antigen in limbic encephalitis previously attributed to potassium channels: A case series. *Lancet Neurol*;9:776-85.
 66. Lancaster E, Huijbers MG, Bar V, Boronat A, Wong A, Martinez-Hernandez E, et al. 2011. Investigations of Caspr2, an autoantigen of encephalitis and neuromyotonia. *Ann Neurol*;69:303-11.
 67. Lance JW. 1998. Association of lower motor neuron disorders with fasciculation, neuromyotonia and myoclonus. *Aust Paediatr J*;24:113-115.
 68. Le Gars L, Clerc D, Cariou D, Lavabre C, Metral S, Bisson M. 1997. Systemic juvenile rheumatoid arthritis and associated Isaacs' syndrome. *J Rheumatol*;24:178-180.
 69. Liguori R, Vincent A, Clover L, Avoni P, Plazzi G, Cortelli P, Baruzzi A, Carey T, Gambetti P, Lugaresi E, Montagna P. 2001. Morvan's syndrome: peripheral and central nervous system and cardiac involvement with antibodies to voltage-gated potassium channels. *Brain*;124: 2417-2426.
 70. Lobetti RG. 2009. Myotonia congenita in a Jack Russell terrier. *Jo South African Vet Assoc*;80(2):106-107.
 71. Lorenz MD, Cork LC, Griffin JW, Adams RJ, Price DL. 1979. Hereditary spinal muscular atrophy in Brittany spaniels: clinical manifestations. *J Am Vet Med Assoc*;175:833-839.
 72. Lorenz MD, Coates JR, Kent M. 2011. Handbook of Veterinary Neurology. 5ta. ed. 2011. USA. Elsevier, pp. 307-329.
 73. Lowrie M, Garosi L. Classification of involuntary movements in dogs: tremors and twitches. *Vet J* 2016;214:109-116.
 74. Maddison P, Lawn N, Mills KR, Vincent A, Donaghy M. 1998. Acquired neuromyotonia in a patient with spinal epidural abscess. *Muscle Nerve*;21:672-674.
 75. Maddison P, Mills KR, Newsom-Davis J. 2006. Clinical electrophysiological characterization of the acquired neuromyotonia phenotype of autoimmune peripheral nerve hyperexcitability. *Muscle Nerve*;33:801-808.
 76. Maddison P. 2006. Neuromyotonia. *Clin Neurophysiol*;117:2118-2127.
 77. Majoie HJ, de Baets M, Renier W, Lang B, Vincent A. Antibodies to voltage-gated potassium and calcium channels in epilepsy. *Epilepsy Research* 2006;71:135-141.
 78. Mandara MT, Di Meo A. 1998. Lower motor neuron disease in the Griffon Briquet Vendeen dog. *Vet Pathol*;35:412-414.
 79. Matthews E, Fialho D, Tan SV, et al. 2010. The non-dystrophic myotonias: Molecular pathogenesis, diagnosis and treatment. *Brain*;133:9-22.
 80. Merchut MP. 2010. Management of voltage-gated potassium channel antibody disorders. *Neurol Clin*;2:941-959.
 81. Meyniel C, Ollivier Y, Hamidou M, Péréon Y, Derkinderen P. 2011. Dramatic improvement of refractory Isaac's syndrome after treatment with dronabinol. *Clin Neurol Neurosurg*;113(4):323-324.
 82. Miller T M, Layzer RB. 2005. Muscle cramps. *Muscle Nerve*;32:431-442.
 83. Montojo MT, Petiti-Pedrol M, Graus F, DSalmou J. 2015. Espectro clínico y valor diagnóstico de los anticuerpos contra

- el complejo proteico asociado a canales de potasio. *Neurología*;30(5):295-301.
84. Montoliu P, Porres A, Añor S. 2004. Miotonía congénita en un Pastor catalán. *Proceedings 39° congreso nacional de AVEPA*. Madrid, España.
 85. Morales C, Montoliu P. 2012. Capítulo 11: Temblores. Contracciones musculares involuntarias. Movimientos repetitivos con cambios de conducta. Alteraciones del sueño. En: Morales C, Montoliu P. (eds.): *Neurología canina y felina*, pp 431-454. Multimédica ediciones veterinarias, Barcelona, España.
 86. Morante-Redolat JM, Gorostidi-Pagola A, Piquer-Sirerol S, Sáenz A, Poza JJ, Galán J, et al. 2002. Mutations in the LGI1/Epitempin gene on 10q24 cause autosomal dominant lateral temporal epilepsy. *Hum Mol Genet*;11:1119-28.
 87. Mygland A, Vincent A, Newsom-Davis J, Kaminski H, Zorzato F, Agius M, Gilhus NE, Aarli JA. 2000. Autoantibodies in thymoma-associated myasthenia gravis with myositis or neuromyotonia. *Arch Neurol*;57:527-531.
 88. Nessler M, Puchala J, Kwiatkowski S, Kobylarz K, Mojsa I, Chrapusta-Klimeczek A. 2011. Multidisciplinary approach to the treatment of a patient with chondrodystrophic myotonia (Schwartz-Jampel vel Aberfeld syndrome): case report and literature review. *Ann Plast Surg*;67(3):315-319.
 89. Newsom-Davis J, Mills KR. 1993. Immunological associations of acquired neuromyotonia (Isaac's syndrome). *Reports of five cases and literature review*. *Brain*;116(Pt 2):453-469.
 90. Newsom-Davis J, Buckley C, Clover L, Hart I, Maddison P, Tüzüm E, et al. 2003. Autoimmune disorders of neuronal potassium channels. *Ann N Y Acad Sci*;998:202-10.
 91. O'Brien TJ, Gates O. 1994. Isaac's syndrome: report of a case responding to valproic acid. *Clin Exp Neurol*;31:52-60.
 92. O'Sullivan SS, Mullins GM, Neligan A, McNamara B, Galvin RJ. 2007. Acquired generalised neuromyotonia, cutaneous lupus erythematosus and alopecia areata in a patient with myasthenia gravis. *Clin Neurol Neurosurg*;109:374-375.
 93. Odabasi Z, Joy JL, Claussen GC, Herrera GA, Oh SJ. 1996. Isaacs' syndrome associated with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve*;19:210-215.
 94. Olby N. 2004. Motor neuron disease: Inherited and acquired. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*;34:1403-1418.
 95. Ottaviano F, Saadia D, Rivero A, Nogués M. 2003. Movimientos involuntarios de los dedos, mioquimias y neuropatías hereditarias. *Revista Neurológica Argentina*;28:158-160
 96. Pakozdy A, Halasz P, Klang A, Bauer J, Leschnik M, Tichy A, Thalhammer JG, Lang B, Vincent A. 2013. Suspected limbic encephalitis and seizure in cats associated with voltage-gated potassium channel (VGKC) complex antibody. *J Vet Intern Med*;24:1305-1313.
 97. Paterson RW, Zandi MS, Armstrong R, Vincent A, Schott JM. 2014. Clinical relevance of positive voltage-gated potassium channel (VGKC)-complex antibodies: experience from a tertiary referral centre. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*;85(6):625-30.
 98. Pellegrino F. 2014. Diagnóstico neuroanatómico. Trastornos del movimiento. En: Pellegrino F (ed.). *Las claves del diagnóstico neurológico para el médico clínico*, pp 354-355. Intermédica, Buenos Aires, Argentina.
 99. Pellegrino F. 2018. Enfermedades musculares congénitas. *Revista Argentina de Neurología Veterinaria*;6(3):1-21
 100. Petiot P, Charles N, Vial C, McGregor B, Aimard G, Trillet M, Bady B. 1993. Neurological complications caused by gold salts. Nosologic report apropos of a case. *Rev Neurol (Paris)*;149:562-565.
 101. Phillips LH, Litchy WJ, Auger RG, Baran EM, Bonner Jr FJ, Brandstater ME, Dumitru D, Falck B, Gitter AJ, Haig AJ, et al. 2001. AAEM glossary of terms in electrodiagnostic medicine. *Muscle and Nerve*;24:S1-S49.
 102. Pivetta P, Nogués M, Barroso F, Rivero A. 2017. Síndrome de hiperexcitabilidad generalizada de los nervios periféricos y síndrome de la persona rígida. En: Mazia C (ed.) *Miastenia gravis y problemas relacionados*, pp 225-235. Intermédica, Buenos Aires, Argentina.
 103. Presthus J. 1988. Spinal muscular atrophy in Rottweilers. ([letter]) *Norsk Vet*;100:821.
 104. Ptacek JL, Tyler F, Trimmer JS, Agnew WS, Leppert M. 1991. Analysis in a large hyperkalemic periodic paralysis pedigree supports tight linkage to a sodium channel locus. *Am J Hum Genet*; 49:378-82.
 105. Ptacek LJ, Kohson KJ, Griggs RC. 1993. Genetics and physiology of

- the myotonic muscle disorders. *N Engl J Med*;328(7):482-489.
106. Rana SS, Ramanathan RS, Small G, Adamovich B. 2012. Paraneoplastic Isaacs' syndrome: a case series and review of the literature. *J Clin Neuromusc Dis*;13:228-233.
 107. Reading MJ, McKerrell RE. Suspected myokymia in a Yorkshire Terrier. 1993. *Vet Rec*;132:587-588
 108. Reeback J, Benton S, Swash M, Schwartz MS. 1979. Penicillamine-induced neuromyotonia. *Br Med J*;1:1464-1465.
 109. Rhodes TH, Vite CH, Giger U, Patterson DF, Fahlke C, George AL. 1999. A missense mutation in canine CLC-1 causes recessive myotonia congenital in the dog. *FEBS Lett*;456:54-58.
 110. Riche G, Trouillas P, Bady B. 1995. Improvement of Isaac's syndrome after treatment with azathioprine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*;59(4):448.
 111. Rohdin C, Ludtke L, Wohlsein P, et al. 2010. New aspects of hereditary ataxia in smooth-haired fox terriers. *Vet Rec*;166(18):557-560.
 112. Rohdin C, Gilliam D, O'Leary CA, O'Brien DP, Coates JR, Johnson GS, Jäderlund KH. 2015. A KCNJ10 mutation previously identified in the Russell group of terriers also occurs in smooth-haired fox terriers with hereditary ataxia and in related breeds. *Acta Veterinaria Scandinavica*;57:26.
 113. Rubio-Agusti IR, Perez-Miralles F, Sevilla T, Muelas N, Chumillas MJ, Mayordomo F, Azorin I, Carmona E, Moscardo F, Palau J, et al. 2011. Peripheral nerve hyperexcitability. A clinical and immunologic study of 38 patients. *Neurology*;76:172-178.
 114. Sack GH Jr, Cork LC, Morris JM, Griffin JW, Price DL. 1984. Autosomal dominant inheritance of hereditary canine spinal muscular atrophy. *Ann Neurol*;15:369-373.
 115. Saito M, Olby NJ, Obledo L, Gookin JL. 2002. Muscle cramps in two standard poodles with hypoadrenocorticism. *J Am Anim Hosp Assoc*;38:437-443.
 116. Sandefeldt E, Cummings JF, de Lahunta A, Bjorck G, Krook LP. 1976. Animal model of human disease. Infantile spinal muscular atrophy, Werdnig-Hoffman disease. Animal model: hereditary neuronal abiotrophy in Swedish Lapland dogs. *Am J Pathol*;82:649-652.
 117. Shakkottai VG, do Carmo Costa M, Dell'Orco JM, Sankaranarayanan A, Wulff H, Paulson HL. 2011. Early changes in cerebellar physiology accompany motor dysfunction in the polyglutamine disease spinocerebellar ataxia type 3. *J Neurosci*;31:13002-13014.
 118. Shell LG, Jortner BS, Leib MS. 1987. Spinal muscular atrophy in two Rottweiler littermates. *J Am Vet Med Assoc*;190:878-80.
 119. Shelton GD, Hopkins AL, Ginn PE, de Lahunta A, Cummings JF, Berryman FC, et al. 1998. Adult-onset motor neuron disease in three cats. *J Am Vet Med Assoc*;212:1271-1275.
 120. Shelton GD. 2004. Muscle pain, cramps and hypertonicity. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*;34:483-496.
 121. Shibuya K, Misawa S, Arai K, Nakata M, Kanai K, Yoshiyama Y, Ito K, Isole S, Noto Y, Nasu S et al. 2011. Markedly reduced axonal potassium channel expression in human sporadic amyotrophic lateral sclerosis: An immunohistochemical study. *Experimental Neurology*;232:149-153.
 122. Simpson K, Eminaga S, Cherubini GB. 2012. Hereditary ataxia in Jack Russel Terriers in the UK. *Vet Rec*;170(21):548.
 123. Smith BA. 1990. Strychnine poisoning. *J Emerg Med*;8(3):321-325.
 124. Stockard CR. 1936. An hereditary lethal factor for localized motor and preganglionic neurons with a resulting paralysis in the dog. *Am J Anat*;59:1-53.
 125. Strauss KA, Puffenberger EG, Huentelman MJ, Gottlieb S, Dobrin SE, Parod JM, et al. 2006. Recessive symptomatic focal epilepsy and mutant contactin-associated protein-like 2. *N Engl J Med*;354:1370-7.
 126. Suleiman J, Brenner T, Gill D, Brilot F, Antony J, Vincent A, et al. 2011. VGKC antibodies in pediatric encephalitis presenting with status epilepticus. *Neurology*;76:1252-1255.
 127. Toll J, Cooper B, Altschul M. Congenital myotonia in 2 domestic cats. *J Vet Intern Med* 1998;12:116-119.
 128. Toyka KV, Zielasek J, Ricker K, Adlkofer K, Suter U. 1997. Hereditary neuromyotonia: a mouse model associated with deficiency or increased gene dosage of the PMP22 gene. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*;63:812-813.
 129. Turner MR, Madkhana A, Ebers GC, Clover L, Vincent A, McGavin G, Sarrigiannis P, Kennett R, Warrell DA. 2006. Wasp sting induced autoimmune neuromyotonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*;77:704-705.

130. Van den Berg JS, van Engelen BJ, Boerman RH, de Baets MH. 1999. Acquired neuromyotonia: superiority of plasma exchange over high-dose intravenous human immunoglobuline. *J Neurol*;246(7):623-625.
131. van Sonderen A, Schreurs MW, de Bruijn MA, Boukhrissi S, Nagtzaam MM, Hulsenboom ES, et al. 2016. The relevance of VGKC positivity in the absence of LGI1 and Caspr2 antibodies. *Neurology*;86(18):1692-9.
132. Van Zandycke M, Martin JJ, Vande Gaer L, Van den Heyning P. 1982. Facial myokymia in the Guillain-Barré syndrome: a clinicopathologic study. *Neurology*;32:744-748.
133. Vandeveldel M, Greene CE, Hoff EJ. 1976. Lower motor neuron disease with accumulation of neurofilaments in a cat. *Vet Pathol*;13:428-435.
134. Vanhaesebrouck A, Bhatti S, Bavegams V, Gielen I, Van Soens I, Vercauteren G, Polis I, Van Ham L. 2010a. Inspiratory stridor secondary to palatolingual myokymia in a Maltese dog. *J Small Anim Pract*;51:173-175.
135. Vanhaesebrouck AE, Van Soens I, Poncelet L, Duchateau L, Bhatti S, Polis I, Diels S, Van Ham L. 2010b. Clinical and electrophysiological characterization of myokymia and neuromyotonia in Jack Russell terriers. *J Vet Intern Med*;4:882-889.
136. Vanhaesebrouck AE, Bhatti SF, Polis IE, Plessas IN, Van Ham LM. 2012. Neuromyotonia in a Dachshund with clinical and electrophysiological signs of spinocerebellar ataxia. *J Small Anim Pract*;52:547550.
137. Vanhaesebrouck AE, Bhatti SFM, Franklin RJM, Ham LV. 2013. Myokymia and neuromyotonia in veterinary medicine: a comparison with peripheral nerve hyperexcitability syndrome in humans. *Vet J*;197:153-162.
138. Van Ham L, Bhatti S, Polis I, Fatzner R, Braund K, Thoonen H. 2004. 'Continuous muscle fibre activity' in six dogs with episodic myokymia, stiffness and collapse. *Vet Rec*;155:769-774.
139. Vernino S, Lennon VA. Ion channel and striational antibodies define a continuum of autoimmune neuromuscular hyperexcitability. 2002. *Muscle Nerve*;26(5):702-7.
140. Viillard JF, Vincent A, Moreau JF, Parrens M, Pellegrin JL, Ellie E. 2005. Thymoma-associated neuromyotonia with antibodies against voltage-gated potassium channels presenting as chronic intestinal pseudo-obstruction. *Eur Neurol*;53:60-63.
141. Vincent A, Irani SR. 2010. Caspr2 antibodies in patients with thymomas. *J Thorac Oncol*;5(S2):77-80.
142. Vite CH. 2002. Myotonia and disorders of altered muscle cell membrane excitability. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*;32:169-187.
143. Vite CH. 2006. Myopathic disorders. In: Braund's Clinical Neurology in Small Animals: Localization, Diagnosis and Treatment. Ed: Vite CH. Publisher: International Veterinary Information Service, Ithaca, New York, USA.
144. Walmsley GL, Smith PM, Herrtage ME, Jeffery ND. 2006. Facial myokymia in a puppy. *Vet Rec*;158:411-412.
145. Wessmann A, Goedde T, Fischer A, et al. 2004. Hereditary ataxia in the Jack Russel Terrier-clinical and genetic investigations. *J Vet Intern Med*;18(4):515-521.
146. Wuttke TV, Jurkat-Rott K, Paulus W, Garncarek M, Lehmann-Horn F, Lerche H. 2007. Peripheral nerve hyperexcitability due to dominant-negative KCNQ2 mutations. *Neurology*;69:2045-2053.
147. Yousry I, Dieterich M, Naidich TP, Schmid UD, Yousry TA. 2002. Superior oblique myokymia: Magnetic resonance imaging support for the neurovascular compression hypothesis. *Annals of Neurology*;51:361-368.
148. Yu YE, Wen L, Silva J, Li Z, Head K, Sossey-Alaoui K, et al. 2010. Null mutation in mice exhibit myoclonic seizures and CA1 neuronal hyperexcitability. *Hum Mol Genet*;19:1702-11.
149. Zambelis T, Licomanos D, Leonardos A, Potagas C. 2009. Neuromyotonia in idiopathic hypoparathyroidism. *Neurol Sci*;30:495-497.
150. Zhao H, Race V, Matthijs G, De Jonghe P, Robberecht W, Lambrechts D, Van Damme P. 2014. Exome sequencing reveals HINT1 mutations as a cause of distal hereditary motor neuropathy. *Eur J Hum Genet*;22:847-850.
151. Zhang J, George AL Jr, Griggs RC, Fouad GT, Roberts J, Kwiecinski H, Connolly AM, Ptáček LJ. 1996. Mutations in the human skeletal muscle chloride channel gene (CLCN1) associated with dominant and recessive myotonia congenita. *Neurol*;47:993-998.
152. Zhou L, Messing A, Chiu SY. 1999. Determinants of excitability at transition zones in Kv1.1-deficient myelinated nerves. *J Neurosci*;19:5768-81.
153. Zielasek J, Martini R, Suter U, Toyka KV. 2000. Neuromyotonia in mice with hereditary myelinopathies. *Muscle Nerve*;23:96-701.

Trastornos de movimiento III.

Síndromes miotónicos congénitos

Pellegrino, Fernando C*

* MV, PhD, Profesor Titular Facultad de Ciencias Veterinarias- UBA

Los desórdenes miotónicos son un grupo de síndromes raros y genéticamente heterogéneos, que se manifiestan con miotonía clínica y/o eléctrica.

La *miotonía clínica* se caracteriza por un defecto en la relajación muscular luego de la estimulación mecánica (miotonía de percusión), o después de una contracción voluntaria (miotonía de acción) (Rüdel y Lehmann-Horn 1985; Vite 2002; Preston y Shapiro 2012). Se manifiesta habitualmente con rigidez muscular indolora, aunque algunas de sus formas pueden estar asociadas con dolor (Hudson et al. 1995; Trivedi et al. 2013). En los humanos, la localización de la rigidez varía dependiendo del trastorno subyacente, pero se observa frecuentemente en los párpados, la boca, las manos y la parte proximal de los miembros (Machuca-Tzili et al. 2005; Trip et al. 2009a; Matthews et al. 2010; Trivedi et al. 2013). Los disparadores habituales incluyen el frío, el estrés y el ejercicio (Trivedi et al. 2013), y la mayoría de los individuos afectados presenta el fenómeno

de calentamiento, que consiste en la mejora de la miotonía con el ejercicio muscular o por la realización de acciones repetidas (Trip et al. 2009a; Matthews et al. 2010; Trivedi et al. 2013). En contraste, la miotonía paradójal (o paramiotonía) empeora con las acciones repetidas (Cannon 2006, 2015). Algunas formas de miotonía se asocian con hipertrofia muscular difusa (Trip et al. 2009b). En los humanos, la miotonía puede interrumpirse pidiendo al paciente que abra y cierre su mano, o sus ojos. El mismo efecto puede lograrse por percusión directa del músculo (Campbell 2012).

La miotonía eléctrica es la descarga espontánea de las miofibras, que aumenta y disminuye en frecuencia y amplitud en el electromiograma (EMG). Se piensa que la miotonía se debe a un incremento en la excitabilidad de la membrana de las fibras musculares, lo que resulta en la descarga de potenciales de acción repetitivos en respuesta a la estimulación (Adams et al. 1997; Hudson et al. 1995; Ptacek et al. 1991a, 1993a; Zhang et al. 1996). La miotonía eléc-

trica también se observa como efecto adverso de ciertas drogas (agentes hipocolesterolemiantes, ciclosporina, colchicina, entre otras), en miopatías inflamatorias, enfermedad de Pompe, hipotiroidismo, miopatía tubular y denervación crónica (Preston y Shapiro 2012).

Las enfermedades que provocan miotonía congénita pueden dividirse primariamente en canalopatías del músculo esquelético y distrofias miotónicas. Las **Distrofias Miotónicas** (DM) son muy particulares porque no alteran el sarcolema, y la expresión clínica depende de trastornos moleculares complejos que alteran la función génica o la organización cromosómica. Se trata de un cuadro multisistémico que, por razones todavía no comprendidas, afecta preferentemente al músculo (Mathews 2003; Erazo-Torricelli 2004).

Las **Canalopatías del Músculo Esquelético** (CME) son causadas por alteraciones de los distintos canales iónicos regulados por voltaje que se expresan en el músculo esquelético (**fig. 1**). Resultan en trastornos de la

Fig. 1

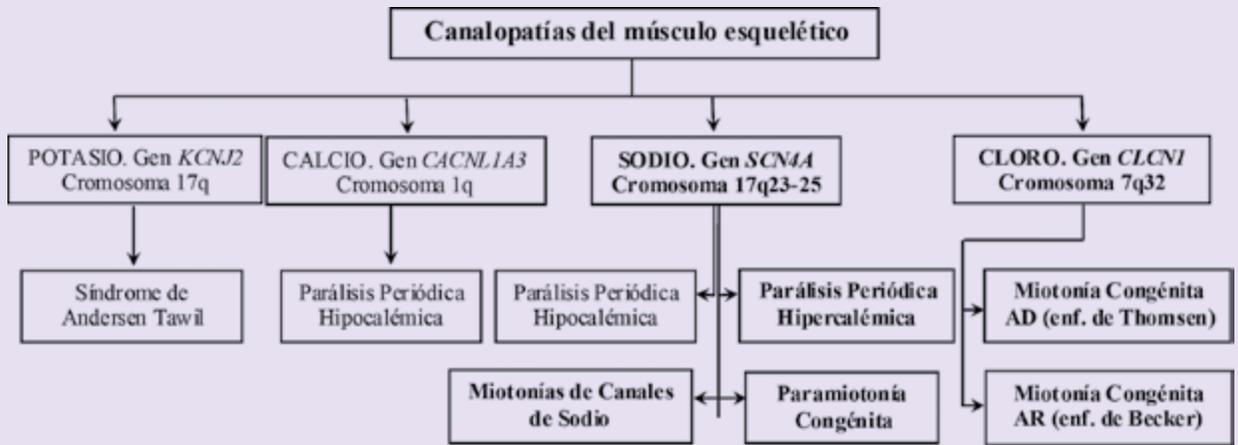


Figura 1. Esquematación de las canalopatías del músculo esquelético en los humanos, según los canales iónicos afectados. Las que están resaltadas en negrita son las que producen o pueden asociarse con miotonía. AD: autosómico dominante; AR: autosómico recesivo.

excitabilidad eléctrica del sarcolema. Se expresan por variados fenotipos que pueden provocar miotonía, signo que constituye uno de los extremos clínicos del espectro de las alteraciones eléctricas musculares; en el otro extremo del espectro se encuentran los episodios de debilidad y flacidez (Vicart et al. 2005).

Los canales iónicos

Los canales iónicos son proteínas especializadas formadoras de poros que permiten el pasaje de ciertos iones a través de la bicapa lipídica de la membrana celular. Se dividen típicamente, de acuerdo a su método de activación, en 2 grandes grupos: regulados por voltaje o regulados por ligando. La apertura de los canales iónicos debida a cambios de voltaje transmembrana o a la unión de ligandos específicos a una región

receptora, junto a la selectividad para distintos iones, son el sustrato para la coordinación del flujo iónico durante el potencial de acción, o luego de la liberación de neurotransmisores (Spillane et al. 2016).

La mayoría de los canales iónicos tienen una estructura básica similar. Todos los canales iónicos regulados por voltaje poseen una subunidad formadora de poros, la subunidad α ; está formada por 4 dominios homólogos (I al IV) dispuestos en tándem, cada uno de ellos compuesto por 6 segmentos transmembrana (S1 a S6) (fig. 2). Los dominios se organizan en forma tridimensional en torno al poro de conducción. En todos los canales catiónicos, el segmento S4 contiene entre 4 y 8 aminoácidos con carga positiva que le permiten funcionar como sensor de voltaje. Entre los segmentos 5 y 6 de cada dominio se

localiza un lazo, que penetra parcialmente en la bicapa lipídica y forma la vía de conducción; los 4 dominios se disponen simétricamente alrededor de un poro central. Los lazos del poro de conducción se proyectan hacia el eje de simetría (fig. 3). La secuencia de aminoácidos en el segmento que forma el lazo del poro determina las propiedades de selectividad iónica y conducción del canal. Los canales iónicos también se componen de varias subunidades accesorias, que desempeñan un papel en la estabilización de la membrana y en la cinética del canal, y contribuyen a definir sus características funcionales (Onetti 2005; Spillane et al. 2016; Cannon 2018). Mientras que el patrón descrito se conserva en las subfamilias de canales catiónicos, los canales de cloruro son homodímeros en los que cada subunidad tiene su propio poro

Fig. 2

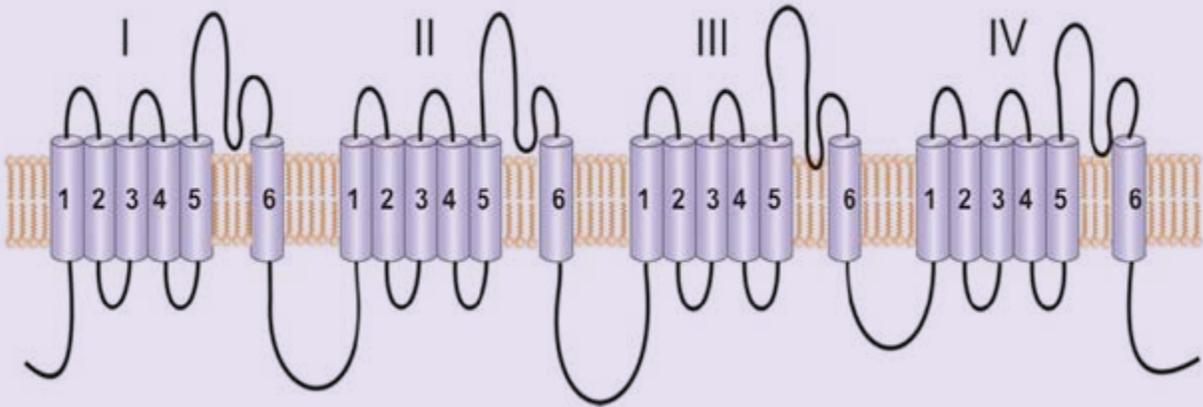


Figura 2. La proteína que forma la subunidad α de los canales catiónicos activados por voltaje tiene 24 segmentos transmembrana. Los segmentos que atraviesan la membrana se agrupan en cuatro dominios homólogos (I-IV) que constan de 6 segmentos cada uno. El cuarto segmento de cada dominio (S4) contiene aminoácidos con carga positiva que le permiten funcionar como sensor de voltaje. Entre los segmentos S5 y S6 se localiza un lazo que penetra parcialmente en la bicapa; los cuatro lazos orientados hacia el eje central forman el poro y contienen el dominio estructural responsable de la selectividad iónica (Adaptado de Onetti 2005).

(Onetti 2005; Palma Milla 2017).

Los canales iónicos activados por voltaje reaccionan a cambios en el campo eléctrico transmembrana modificando el equilibrio entre diferentes conformaciones estructurales de la macromolécula. La diferencia de potencial a ambos lados de la membrana ejerce una fuerza eléctrica sobre la molécula del canal y modifica la barrera energética, produciendo una transición entre estados debido a una reorientación de los grupos cargados en el segmento S4. La consecuencia de este movimiento es una corriente capacitiva denominada corriente de compuerta, que precede a la corriente iónica que atraviesa el poro de conducción, y es la manifestación eléctrica del cambio conformacional de una canal (Onetti 2005).

Aunque la manera más sencilla de explicar el funcionamiento de un

canal iónico es un modelo de 2 estados (*abierto y cerrado*), existen otros estados funcionales. Consisten en la transición a un estado no conductor, diferente al estado cerrado, producido por la despolarización de la membrana. Un canal que ha sido abierto por una despolarización breve puede volver inmediatamente al estado cerrado, mediante el proceso de *deactivación*; cuando el potencial de membrana se hiperpolariza el canal queda listo para ser activado nuevamente. En cambio, cuando la despolarización es sostenida, los canales se inactivan en forma espontánea después de haberse activado (proceso de *inactivación*) y no pueden volver a abrirse a menos que la membrana vuelva al potencial de reposo y ocurra la recuperación de la inactivación, que les permite transitar hacia el estado cerrado en reposo. La inactiva-

ción de los canales se verifica por un proceso rápido y otro más lento, que dura varios cientos de milisegundos. Ambos tipos de inactivación ocurren por mecanismos que involucran distintos componentes moleculares del poro (Onetti 2005; Spillane et al. 2016; Cannon 2018).

Canalopatías del músculo esquelético

Los 2 fenotipos clínicos que pueden producir las CME (rigidez o flacidez muscular) pueden ser divididos primariamente en *Miotonías No Distróficas* y *Parálisis Periódicas* (fig. 4), aunque puede ocurrir una superposición significativa de signos entre ambos grupos (Durrant 2015).

Las **Miotonías No Distróficas** (MND) constituyen un grupo heterogéneo de trastornos poco frecuentes, causados

Fig. 3

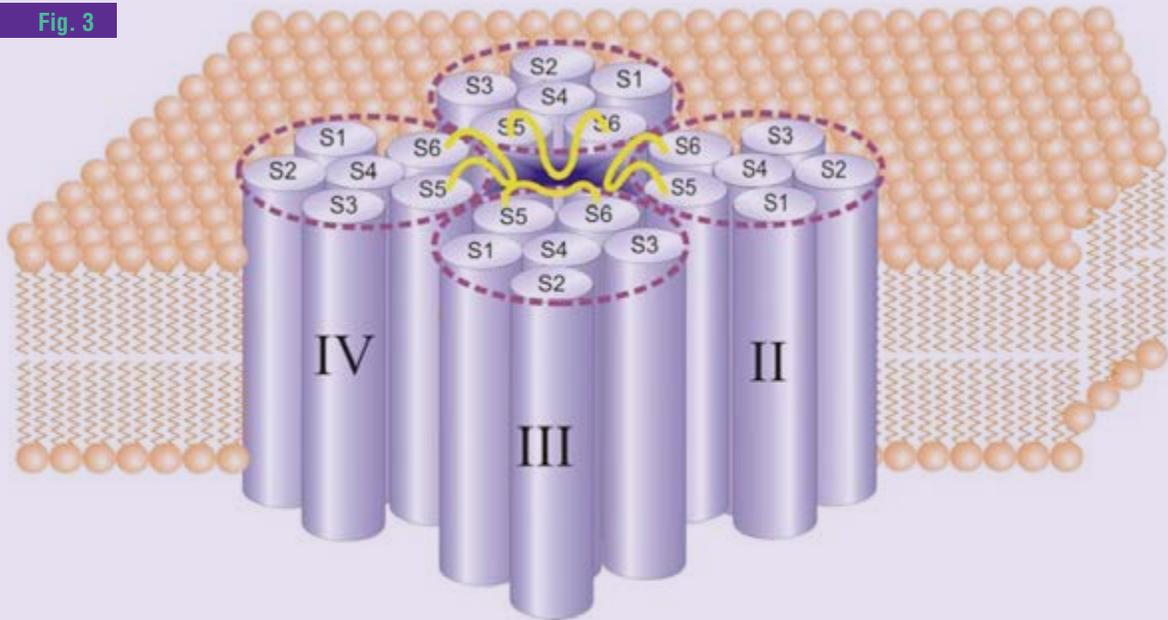


Figura 3. Los dominios homólogos (delimitados por líneas punteadas) se disponen en forma simétrica alrededor de un poro central, el poro de conducción. Los lazos del poro (entre los segmentos S5-S6) de cada dominio (en amarillo) se proyecta hacia el eje de simetría y contiene la secuencia característica del filtro de selectividad para cada tipo de canal (Adaptado de Onetti 2005).

por mutaciones en genes que codifican canales de sodio (*SCN4A*) o de cloro (*CLCN1*). Incluyen la Miotonía Congénita (MC), la Paramiotonía Congénita (PMC) y las Miotonías de Canales de Sodio (MCS, también denominadas Miotonías Agravadas por Potasio), en las que el signo cardinal es la rigidez muscular. En humanos, su prevalencia es estimada en ~1/100.000, con tasas más elevadas en el norte de Finlandia y en Noruega (7-9/100.000) (Baumann et al. 1998; Emery 1991; Horga et al. 2013; Sun et al. 2001). Las formas más comunes de MND son las mutaciones *CLCN1*, que provocan MC (0.52/100000), seguidas de las mutaciones **SCN4A** que producen PMC (0.17/100.000)

(Horga et al. 2013). A diferencia de las DM, no presentan debilidad permanente, compromiso sistémico ni cambios distróficos en la biopsia muscular. Sin embargo, evidencias relativamente recientes sugieren que las MND pueden presentar cambios musculares estructurales visibles en las imágenes por resonancia magnética (IRM) y en la ultrasonografía de algunos pacientes (Morrow et al. 2013; Trip et al. 2009b), y cambios miopáticos en la biopsia muscular (Miller et al. 2004). Las MND, aunque no son limitantes para la vida, pueden provocar una significativa morbilidad permanente debido a la rigidez y al dolor relacionado a la miotonía, y a un distrés respiratorio que se asocia

a formas infantiles de la enfermedad (Lion-Francois et al. 2010).

Las **Parálisis Periódicas** (PPs) son trastornos neuromusculares genéticos autosómicos dominantes raros, asociados con mutaciones en canales de sodio, calcio y potasio, que producen Parálisis Periódica Hipercalémica (PPHiperC), Parálisis Periódica Hipocalémica (PPHipoC) y síndrome de Anderson-Tawil (SAT), respectivamente. En las PPs los episodios de parálisis muscular flácida son los signos principales. La hipoexcitabilidad muscular se limita exclusivamente al músculo esquelético, excepto en el SAT. En humanos, la prevalencia estimada es de ~1/200.000 para la PPHiperC, ~1/100.000 para la PPHipoC

Fig. 4

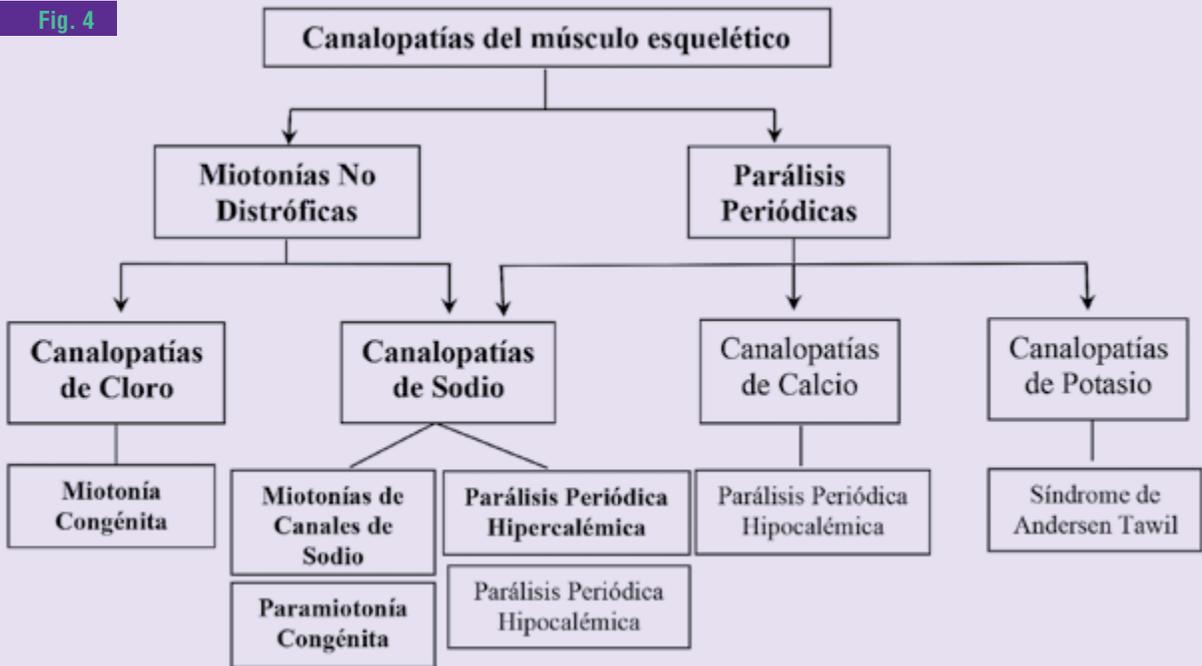


Figura 4. División clínica de las canalopatías del músculo esquelético en los humanos, según los canales iónicos afectados. Las que están resaltadas en negrita son las que producen o pueden producir síndromes miotónicos.

y ~1/1.000.000 para el SAT, aunque en el Reino Unido la prevalencia para estas canalopatías es menor (Durrant 2015; Statland et al. 2018).

Las canalopatías de sodio pueden provocar tanto MND como PPs; se manifiestan como un espectro de desórdenes que oscilan desde la miotonía hasta la flacidez, con fenotipos clínicos que comparten ambas características en el mismo paciente. De este modo, se han descrito una variedad de subtipos estrechamente relacionados, todos ellos causados por mutaciones de los canales de sodio, cuyas características se superponen con la PPHipoC y la PPHiperC, incluyendo la PMC y la PP Normocalémica (PPNormoC). Hay un gran

solapamiento entre las distintas enfermedades, y determinar si se trata, por ejemplo, de PMC o PPHiperC depende fundamentalmente de los signos clínicos predominantes (Jurkat-Rott et al. 2002, 2015; Durrant 2015; Zapata-Wainberg et al. 2015; Statland et al. 2018).

Canalopatías de sodio del músculo esquelético

El canal de sodio del músculo esquelético

El complejo del canal de sodio se expresa en las membranas plasmáticas del músculo esquelético, tanto en los túbulos transversos como en el sarcolema. Los canales se activan

rápidamente (<1 msec) en respuesta a la despolarización, y producen un gran influjo de sodio, que resulta en una rápida carrera ascendente del potencial de acción. La densidad de los canales es aproximadamente 100 veces mayor en la placa terminal de la unión neuromuscular, lo que otorga un alto factor de seguridad a la transmisión sináptica, ya que por cada potencial de acción de la motoneurona que invade el terminal nervioso se genera un potencial de acción en la fibra muscular (Cannon 2018). El canal de sodio que se expresa primariamente en el músculo esquelético es un heterodímero de la subunidad $Na_v1.4$ α formadora de poros (Trimmer et al. 1989), asociada a la subunidad $\beta 1$

no-covalente (Isom et al. 1992). La subunidad $\text{Na}_v1.4 \alpha$ está codificada por el gen *SCN4A* en el cromosoma 17q23 (George et al. 1992), y la subunidad $\beta 1$ por el gen *SCN1B* en el cromosoma 19q13.11 (McClatchey et al. 1992a). Las mutaciones en la subunidad $\beta 1$ han sido asociadas a epilepsia, ataxia y arritmias cardíacas, pero no se han vinculado a trastornos relacionados al músculo esquelético (Cannon 2018).

Fenotipos clínicos asociados a canalopatías de sodio

Las canalopatías de sodio producen una variedad de fenotipos clínicos musculoesqueléticos, predominantemente hereditarios (Cannon 2015; Lehmann-Horn et al. 2004). Otros tejidos excitables como el corazón y el cerebro no se encuentran afectados, porque la isoforma $\text{Na}_v1.4$ del canal de sodio se encuentra en niveles significativos solamente en el músculo esquelético (Trimmer et al. 1989).

En los humanos, las mutaciones dominantes de sentido erróneo que provocan defectos en la función de subunidades $\text{Na}_v1.4$ han sido asociadas con un vasto subconjunto de desórdenes musculares que presentan signos clínicos superpuestos y provocan hiper o hipoexcitabilidad muscular, con fenotipos clínicos combinados (Lehmann-Horn et al. 2004; Cannon 2015, 2018). Incluyen la PPHiperC y la PHipoC (Heatwole y Moxley III 2007; Jurkat-Rott et al. 2002, 2015; Zapata-Wainberg et al. 2015; Statland et al. 2018), además de una variedad de subtipos clínicos estrechamente relacionados, cuyas características se superponen con PPHipoC y PPHiperC, incluyendo la PPhnormoC, la PMC y las MCS (Okuda et al. 2001; Jurkat-Rott et al. 2015;

Zapata-Wainberg et al. 2015; Cannon 2018; Statland et al. 2018) (**fig. 5**). En la mayoría de los casos estas enfermedades son causadas por mutaciones genéticas del canal de sodio; a excepción de la PPHipoC, todas ellas presentan el fenómeno de miotonía (Cannon 2018).

La hiperexcitabilidad del sarcolema se manifiesta clínicamente por rigidez muscular (miotonia o miotonía paradójal -paramiotonía-). La miotonía puede ser la única manifestación clínica, como ocurre en las MCS, o puede coexistir con episodios de parálisis flácida, como sucede en la PMC y en las PPHiperC/normoC. Los signos clínicos pueden ser agravados por disparadores ambientales como el enfriamiento muscular, o la ingesta de comida con un alto contenido de potasio (Cannon 2015, 2018).

La disminución de la excitabilidad del sarcolema se manifiesta clínicamente por episodios de debilidad y flacidez muscular, asociados a disminución de las concentraciones séricas de potasio (Cannon 2018). La manifestación clínica más común es la PPHipoC, con episodios recurrentes de moderada a severa debilidad (Lehmann-Horn et al. 2004; Cannon 2015). La miotonía nunca ocurre en estos casos y es un criterio de exclusión para el diagnóstico (Cannon 2018). Un episodio típico tiene un inicio gradual, dura desde varias horas a un día o más, seguido de recuperación espontánea (Cannon 2018). Los ataques de debilidad son desencadenados frecuentemente por factores ambientales como el descanso luego del ejercicio vigoroso, la dieta (ayuno, ingesta de carbohidratos, ingesta de mucha sal) o el estrés emocional. Otros fenotipos clínicos asociados a mutaciones en $\text{Na}_v1.4$ que producen hipoexcitabilidad muscular, de

herencia recesiva y de rara presentación son el Síndrome Miasténico Congénito (SMC) y la Miopatía Congénita. El SMC se caracteriza por rápida fatiga muscular que sobreviene en segundos a minutos, con una recuperación también rápida (Tsuji et al. 2003; Arnold et al. 2015). La Miopatía Congénita se manifiesta con un variado rango de signos clínicos que van desde severa hipocinesia fetal o neonatal con alta letalidad, a una miopatía con tono muscular reducido y moderada debilidad que mejora a lo largo del tiempo (Zaharieva et al. 2016).

Las canalopatías musculoesqueléticas $\text{Na}_v1.4$ homólogas en las especies no humanas ocurren espontáneamente en caballos Cuarto de milla y sus cruza (Rudolph et al. 1992), y han sido reproducidas genéticamente en modelos biológicos de ratones (Hayward et al. 2008; Wu et al. 2011). La mutación equina ha sido rastreada hasta su origen e identificada en un animal fundador con un fenotipo clínico de miotonía y PPHiperC; la crianza selectiva en la industria equina resultó en la rápida diseminación del defecto, que actualmente afecta al 5% de la raza (Rudolph et al. 1992). En perros se han comunicado casos con una alta presunción clínica de PPHiperC en una hembra Pit bull de 7 meses de edad (Jezyk 1982), PPHiperC con miotonía en una camada de perros Shi-Tzú de 45 a 60 días, y PPHiperC con paramiotonía en una camada de perros Pastor Alemán de 45 días (Pellegrino 2018). Se ha comunicado también un caso con un video en un perro, clínicamente similar a la PMC, probablemente debido a alteraciones de los canales de sodio (Lowrie y Garosi 2017). En gatos se comunicó un cuadro clínico caracterizado por episodios de rigidez

Fig. 5

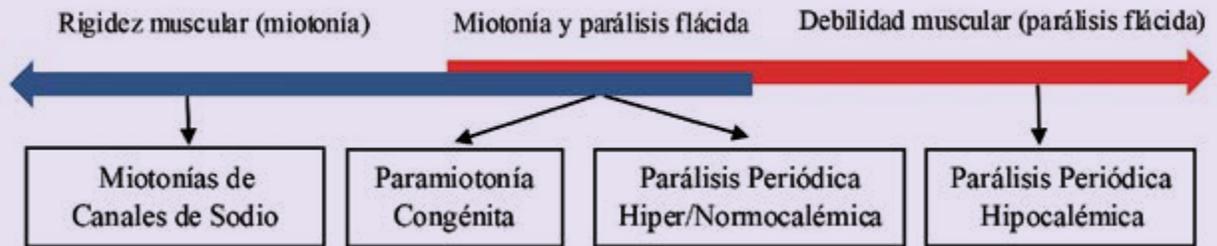


Figura 5. Espectro clínico asociado a mutaciones de sentido erróneo *SCN4A*, con herencia dominante. En el extremo izquierdo se ubican las Miotonías de Canales de Sodio, caracterizadas por episodios de rigidez muscular exclusivamente. En el otro extremo se sitúa la Parálisis Periódica Hipocalémica, caracterizada solamente por episodios de parálisis flácida asociados con disminución de los niveles de potasio sérico. En una posición intermedia se encuentran la Paramiotonía Congénita y la Parálisis Periódica Hiper/Normocalémica, que presentan una combinación de ataques de miotonía y parálisis flácida, que ocurren en el mismo paciente.

agravados por la administración de potasio, muy similar a las MAP de los humanos (Kiesewetter et al. 2011).

Mutaciones $Na_v1.4$

Se han identificado más de 70 mutaciones del gen *SCN4A* en pacientes humanos con trastornos musculoesqueléticos (Huang et al. 2017). El patrón de herencia es autosómico dominante con alta penetración, excepto para la Miopatía Congénita y el SMC, en los que el patrón es autosómico recesivo (Zaharieva et al. 2016; Cannon 2018).

Se han podido determinar asociaciones genotipo-fenotipo, en las que se encuentra constantemente que mutaciones específicas causan un síndrome clínico particular entre los 6 trastornos alélicos de las canalopatías de sodio musculoesqueléticas conocidas (fig. 6) (Rüdel et al. 1993; Miller et al. 2004).

La mayoría de las alteraciones $Na_v1.4$ son mutaciones de sentido

erróneo que alteran la función del canal, con unas pocas mutaciones sin sentido o mutaciones que desvían el marco de lectura, halladas en las miopatías congénitas familiares recesivas o en el SMC (Zaharieva et al. 2016).

Entre las mutaciones que causan PPHiperC, algunas son recurrentes y pueden ser utilizadas como herramienta molecular para el diagnóstico. Es el caso de las mutaciones del canal de sodio T704M y M1592V (Ptacek et al. 1991b, 1993b, 1994; Cannon 2002; Jurkat-Rott et al. 2002; Renner y Ptacek 2002), que causan el 60% y el 30% de los casos de PPHiperC, respectivamente (Vicart et al. 2005). En adición a estas mutaciones clásicas, que están asociadas con fenotipos clínicos bien caracterizados (Rüdel et al. 1993; Miller et al. 2004), existen otras más raras y únicas para una familia en particular, que pueden causar tipos inusuales de PPs (Vicart 2004). Se ha observado una gran

cantidad de casos de superposición entre PPHiperC y PMC, en términos de fenotipo clínico y causas genéticas. Para estos fenotipos superpuestos se han comunicado varias mutaciones *SCN4A*, por ejemplo T704M, A1156T y R1448C/H (McClatchey et al. 1992b; Wagner et al. 1997; Hayward et al. 1999; Brancati et al. 2003; Vicart et al. 2004). También se han verificado mutaciones de novo en individuos aislados (Wang et al. 1993). En el 20% de los casos de PPHiperC no se pueden identificar mutaciones genéticas (Matthews et al. 2008).

La mutación *SCN4A* R672H causa aproximadamente 10-20% de las PPHipoC (Jurkat-Rott et al. 2000; Sternberg et al. 2001); de las restantes, el 70% es provocado por mutaciones de canales de calcio, mientras que en el 10-20% de los casos la causa genética no puede ser identificada (Durrán 2015).

Las alteraciones del canal de sodio también son responsables de la

Fig. 6

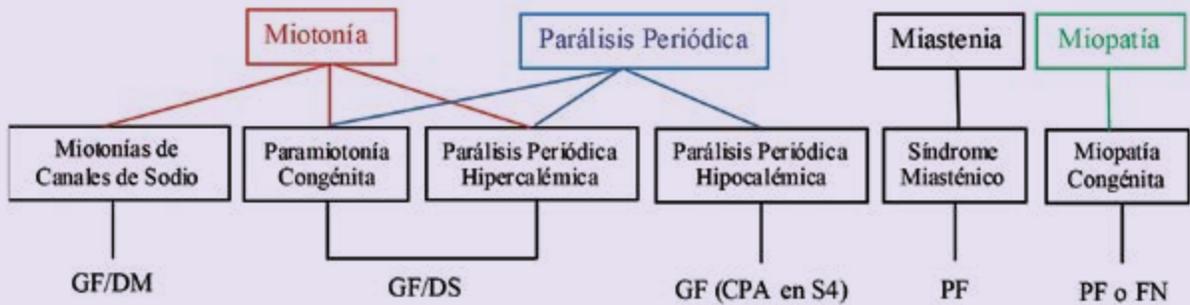


Figura 6. Espectro de fenotipos clínicos, enfermedades musculares y deficiencias funcionales de las canalopatías NaV1.4. GF: ganancia de función; DM: despolarización moderada; DS: despolarización severa; CAP: corriente de poro de activación; PF: pérdida de función; FN: función nula.

PMC y las MCS, con más de 35 mutaciones identificadas (McClatchey et al. 1992b; Ptacek et al. 1992b). La mayoría de las mutaciones que provocan PMC se encuentran en los exones 22 y 24, y las más comunes han sido identificadas como T1313M y R1448C (McClatchey et al. 1992b; Ptacek et al. 1992b, 1993a; Yang et al. 1994; Jurkat-Rott et al. 2010). Para las MCS, las mutaciones más comunes son V1589M y G1306E (Lerche et al. 1993; Matthews et al. 2008). Aproximadamente 20% de PMC y MCS son causadas por mutaciones no identificadas en *SCN4A* (Durrán 2015).

Mecanismos fisiopatológicos de las Canalopatías del Músculo Esquelético

Las alteraciones que provocan las canalopatías de sodio pueden resultar en un aumento de la función de ganancia, o en una pérdida de función en las subunidades Na_v1.4 mutantes. Las mutaciones que causan aumento de la función de ganancia son las más frecuentes, producen

fenotipos clínicos diversos, incluso combinados, y pueden asociarse con concentraciones séricas de potasio aumentadas, disminuidas o normales (Lehmann-Horn et al. 2004; Jurkat-Rott y Lehmann-Horn 2010; Jurkat-Rott et al. 2015).

Mutaciones de aumento de la función de ganancia

Las mutaciones dominantes *SCN4A* de ganancia de función son una causa bien establecida de trastornos musculoesqueléticos (Zaharieva et al. 2016). El rango de fenotipos clínicos asociados a estas canalopatías es muy variado (ver figs. 5 y 6). En un extremo del espectro se encuentran las MCS, caracterizadas por episodios de rigidez muscular. En el otro extremo se sitúa la PPHipoC, caracterizada por episodios de parálisis flácida asociados con disminución de los niveles de potasio sérico. En una posición intermedia se encuentran la PMC y la PPHiper/NormoC, que presentan una combinación de ataques de miotonía y parálisis flácida que

ocurren en el mismo paciente (Vicart et al. 2005; Ryan et al. 2007; Corrochano et al. 2014).

El mecanismo común a todos estos trastornos es la presencia de mutaciones de ganancia de función que llevan a un aumento del influjo de sodio, con el subsecuente incremento de la despolarización de la membrana muscular. Esta despolarización activa más cantidad de canales de sodio, lo que resulta en una descarga repetitiva de potenciales de acción, la característica distintiva de la miotonía. Si la despolarización es lo suficientemente intensa los canales pueden entrar en un estado de inactivación, lo que previene el disparo de potenciales de acción, resultando en flacidez muscular, la característica distintiva de las PPs (Jurkat-Rott et al. 2010; Durrán 2015).

En MCS y PMC, los canales mutados causan hiperexcitabilidad del sarcolema y retraso de la relajación después de la contracción muscular, ya sea por reducción de la inactivación rápida o por un cambio

hiperpolarizante en la regulación de voltaje durante la activación, que produce una apertura más rápida de los canales de sodio. Estos defectos resultan en un incremento del número de canales disponibles para la activación luego de un potencial de acción, aumentando la excitabilidad muscular (Cannon 2010; Durran 2015; Spillane et al. 2016).

En la PPHiperC las mutaciones tienden a impedir la inactivación y/o la activación de los canales $Na_v1.4$. Algunas mutaciones, como M1592V, causan una disminución del ritmo de la inactivación y previenen la inactivación rápida (Hayward et al. 1999; Bendahhou et al. 2002), provocando una corriente de influxo de sodio prolongada con la consecuente despolarización e inexcitabilidad (Lehmann-Horn et al. 1987; Cannon et al. 1991; Spillane et al. 2016). Otras mutaciones como T704M y I693T pueden provocar además un desplazamiento hacia la dirección negativa en la regulación de voltaje durante la activación, lo que resulta en una apertura más rápida de los canales de sodio, a un potencial en el que los canales estarían normalmente cerrados (Cummins et al. 1993; Hayward et al. 1999; Bendahhou et al. 2002; Spillane et al. 2016). En cualquiera de los casos, el ingreso persistente de la corriente de sodio provoca un incremento de la excitabilidad de la membrana muscular con miotonía, o excitabilidad reducida con parálisis flácida, dependiendo del grado de despolarización de la membrana (Cannon 2000, 2010, 2015; Kim 2014); cuando la despolarización es moderada, los canales no mutados oscilan entre la recuperación de la inactivación y la reactivación por los canales mutantes, lo que resulta en descargas repetitivas de potenciales de acción

que puede llevar a la miotonía. Una despolarización más severa inactiva la mayoría de los canales de sodio, causando finalmente inexcitabilidad de la membrana y parálisis flácida (Jurkat-Rott y Lehmann-Horn 2010). La asociación con hipercalemia refleja una retroalimentación positiva, en la que la despolarización aumenta la actividad de los canales de potasio regulados por voltaje, amplificando la salida de este ion desde la célula muscular, lo que resulta en mayor despolarización e incremento de los niveles de potasio sérico (Cannon et al. 1993; Tricarico y Camerino 2011; Spillane et al. 2016).

En la PPHipoC, las mutaciones R672G, R672H y R669H ocurren en el segmento transmembrana S4 del sensor de voltaje del canal de sodio, creando un poro de activación patógeno a través del cual los cationes se filtran en el estado de reposo (Sokolov et al. 2007; Struyk et al. 2007; Matthews et al. 2009). De este modo ocurre una fuga anormal de cationes a través del segmento S4, separado del poro principal, denominado poro de activación o poro omega (Groome et al. 2018). Estos poros se activan muy rápidamente y no poseen un mecanismo de inactivación específico, generando una corriente interna de sodio muy pequeña (alrededor del 0.03% de la conductancia máxima en el poro normal), referida como corriente de poro de activación o corrientes omega (Mi et al. 2014; Cannon 2018). Esta corriente hace a las fibras musculares susceptibles de una despolarización aberrante en respuesta a niveles extracelulares disminuidos de potasio (Geukes Foppen et al. 2002; Sokolov et al. 2007; Jurkat-Rott et al. 2009; Wu et al. 2012; Spillane et al. 2016). La despolarización hace a la membrana refractaria a producir po-

tenciales de acción, y es secundaria a la pérdida de la inactivación del canal. La hipocalemia y la despolarización patológica se asocian a trastornos en los canales de potasio rectificadores internos (Kir) no mutados, que resultan en una reducción de la corriente de salida de potasio (Geukes Foppen et al. 2002; Struyk et al. 2007; Tricarico et al. 2008; Jurkat-Rott et al. 2009; Kim et al. 2010; Puwanant y Ruff 2010; Spillane et al. 2016; Cannon 2018). No se sabe el motivo por el que los canales de potasio se encuentran afectados por las mutaciones *SCN4A*. Sin embargo, es posible que los canales de potasio activados por calcio tengan un papel determinante (Puwanant y Ruff 2010; Kim 2014).

Mutaciones de pérdida de función

Las mutaciones recesivas *SCN4A* de pérdida de función son raras, y han sido descritas en 2 pacientes humanos con SMC (Tsuji no et al. 2003; Arnold et al. 2015) y en 11 individuos de 6 familias distintas con Miopatía Congénita (Zaharieva et al. 2016).

En el SMC el potencial de placa terminal es incapaz de generar potenciales de acción musculares. La estructura de la unión neuromuscular y la expresión de los canales de sodio son normales, pero *SCN4A* presenta 2 mutaciones. Una de ellas provoca un notorio aumento de la inactivación rápida, y una mayor inactivación dependiente del uso con estimulación de alta frecuencia en los canales mutantes, constituyendo un efecto de pérdida de función (PF); la otra mutación tiene efectos menores en la cinética del canal, y es benigna. Este SMC altera el margen de seguridad de la transmisión neuromuscular con un defecto en la generación de un potencial de acción muscular

a partir de un potencial pos sináptico normal, ya que una gran cantidad de los canales de sodio son inexcitables en reposo (Tsujino et al. 2003; Arnold et al. 2015).

En la Miopatía Congénita también se han descrito 2 mutaciones *SCN4A*. Una de ellas resulta en canales completamente no funcionales (función nula -FN-), como consecuencia de una abolición absoluta de las corrientes de sodio a través del canal; la otra mutación resulta en una pérdida de función (PF), debida principalmente a una atenuación de la activación del canal o a un incremento de la inactivación, lo que resulta en corrientes de sodio sustancialmente reducidas. Los efectos combinados de ambas mutaciones en los canales $Na_v1.4$ mutantes se asocian con la atenuación de la amplitud del potencial de acción muscular a un nivel insuficiente como para apoyar su normal funcionalidad (Zaharieva et al. 2016).

Tomados en conjunto, los datos para el SMC o la Miopatía Congénita implican un efecto de dosis génica y una dependencia de la combinación de alelos; cuando ambos son mutantes, el genotipo más leve es PF/PF, que produce SMC; el genotipo PF/FN produce Miopatía Congénita con sobrevida hasta la edad adulta; el genotipo FN/FN produce Miopatía Congénita neonatal incompatible con la vida (Zaharieva et al. 2016; Cannon 2018).

Mutaciones de subunidades $Na_v1.4$ que provocan miotonía

En los humanos, las mutaciones de sentido erróneo que causan aumento de la función de ganancia para $Na_v1.4$ y provocan síndromes miotónicos se han asociado con un subconjunto de 3 desórdenes musculares con signos clínicos superpuestos

(Lehmann-Horn et al. 2004; Cannon 2015, 2018, Statland et al. 2018). En uno de los extremos del espectro de los desórdenes miotónicos se ubican los pacientes con MCS, que presentan rigidez muscular y contracciones involuntarias posteriores a la contracción voluntaria, sin episodios de PP; se han descrito una variedad de subtipos clínicos dependiendo de la severidad o los factores precipitantes, que incluyen la miotonía fluctuante, la miotonía permanente y la miotonía sensible a la acetazolamida (Okuda et al. 2001; Jurkat-Rott et al. 2015; Zapata-Wainberg et al. 2015; Cannon 2018). Los pacientes con MCS tienen sensibilidad variable al frío sin episodios de debilidad (Matthews et al. 2010; Ptacek et al. 1992a; Orrell et al. 1998; Ricker et al. 1994; Trudell et al. 1987).

En el otro extremo del espectro se encuentra los pacientes con PPHiperC; sus signos predominantes son los ataques recurrentes de PP, a menudo asociados con aumento de las concentraciones séricas de potasio (>5 mM), o precipitados por la ingesta de potasio. Los pacientes con PPHiperC frecuentemente presentan miotonía o paramiotonía, especialmente alrededor de los episodios de debilidad (Trivedi et al. 2013; Cannon 2018; Statland 2018). Muchas personas con PPHiperC son normocalémicos durante los ataques (Sansone et al. 2008; Jurkat-Rott et al. 2015; Zapata-Wainberg 2015; Statland et al. 2018). La normocalemia no descarta la patología. En una larga serie de pacientes humanos con la mutación T704M *SCN4A*, la hipercalemia durante las crisis se observó solamente en el 50% de los casos (Plassart et al. 1994). En una época se consideró a la PPnormoC como un tercer tipo de PP, generando un debate acerca de

su real existencia (Poskanzer y Kerr 1961). Un análisis retrospectivo clínico y molecular en familias con PPnormoC demostró mutaciones T704M o M1592V *SCN4A*, que previamente habían sido descritas como causales de PPHiperC, confirmando que la PPnormoC es simplemente una variante fenotípica de la PPHiperC, y no una enfermedad distinta (Chinnery et al. 2002).

En el centro del espectro clínico se ubica la PMC; su principal característica es la miotonía que empeora paradójicamente con la actividad muscular repetida o con el enfriamiento muscular, aunque muchos pacientes también presentan episodios de PP. Los pacientes con PMC también muestran sensibilidad al frío y episodios de debilidad (Cannon 2006; Matthews et al. 2010; Miller et al. 2004; Ptacek et al. 1993a). La superposición clínica de PMC y PPHiperC es muy grande, y los miembros de una familia con la misma mutación $Na_v1.4$ pueden tener un síndrome típico de PMC o PPHiperC (McClatchey et al. 1992; Kelly et al. 1997; Brancati et al. 2003). Previamente a la disponibilidad de pruebas de genética molecular existían argumentos para afirmar que ambos trastornos eran una misma enfermedad nosológica. Inclusive, en algunas familias humanas, los pacientes con PMC desde el nacimiento muestran episodios de PPHiperC en la adolescencia (Rayan et al. 2010; Kumar et al. 2014; Hahn y Salajegheh 2016). La diferenciación entre ambas patologías es importante porque el tratamiento es diferente; en PMC las drogas de primera elección son el mexiletina, propafenon o flecaínida (Mohammadi et al. 2005; Rayan et al. 2010; Statland et al. 2012; Hahn y Salajegheh 2016), mientras que en PPHiperC son los inhibidores de la

anhidrasa carbónica (Matthews et al. 2011; Tricarico y Camerino 2011; Cannon 2015).

Tratamiento de las canalopatías de sodio

Las opciones de tratamiento para las canalopatías *SCN4A* consisten en cambios del estilo de vida, minimizando los estímulos desencadenantes de las PPs y, si es necesario, tratamiento sintomático de la miotonía. Los pacientes con PMC pueden aliviarse evitando la exposición al frío, y los pacientes con PPHiperC, PMC o MCS pueden hacerlo evitando las comidas ricas en potasio. La utilización de inhibidores de la anhidrasa carbónica (en particular acetazolamida y diclorfeniramina) es de primera elección en las PPHiper o PPnormC (Matthews et al. 2011; Tricarico y Camerino 2011; Cannon 2015), mientras que el mexiletina, propafenona o flecainida son las drogas de primera elección en el tratamiento de los síndromes miotónicos puros (Mohammadi et al. 2005; Rayan et al. 2010; Statland et al. 2012; Hahn y Salajegheh 2016).

Canalopatías de sodio en Medicina Veterinaria

En medicina veterinaria, las CME por alteración en los canales de sodio que provocan miotonía se han demostrado y caracterizado en caballos Cuarto de milla y sus mestizos (Speer et al. 1990; Rudolph et al. 1992; Meyer et al. 1999), y se ha comunicado su fuerte sospecha en perros (Jezyk 1982; Pellegrino 2018); ha sido denominado PPHiperC (Lorenz et al. 2011; Lowrie y Garosi 2017).

En los caballos Cuarto de milla se ha identificado la mutación responsable del trastorno, que consiste en un cambio de fenilalanina a leucina en uno de los dominios transmembrana

de la proteína *SCN4A* homóloga a la humana (Rudolph et al. 1992). El perfil de la enfermedad es muy similar en todos los aspectos a la forma humana de PPHiperC, con 2 excepciones: en caballos siempre cursa con miotonía, y se han descrito casos de muerte súbita durante los episodios (Meyer et al. 1999); en la actualidad constituye un modelo animal espontáneo para esta enfermedad (Naberhaus et al. 2008).

En los perros, se comunicó la sospecha de PPHiperC en una hembra Pit bull de 7 meses de edad que presentaba episodios de 10 a 15 segundos de colapso asociado al ejercicio, hipotonía en los miembros y en el cuello, y protrusión de la lengua. Los episodios siempre consistieron en PP, sin miotonía, y se hicieron más frecuentes con el correr del tiempo. El diagnóstico se apoyó en los signos clínicos, sustentado por un aumento de las concentraciones séricas de potasio. Los signos clínicos se exacerbaban con la administración de potasio por vía oral, lo que se utilizó como apoyo diagnóstico (Jezyk 1982). El autor ha observado una probable PPHiperC con miotonía en una camada de 4 Shi-Tzú (3 hembras y 1 macho). Todos los cachorros presentaban episodios de parálisis flácida combinados con rigidez muscular de severidad variable, con una duración de hasta 3 horas, sin signos neurológicos entre las crisis. El autor también ha observado episodios de debilidad muscular con PMC en todos los cachorros de una camada de 7 Pastor Alemán (3 hembras y 4 machos); los episodios duraban solamente unos instantes, y eran muy semejantes a la PPHiperC con PMC de los humanos. En ambos casos la respuesta a la acetazolamida fue excelente (Pellegrino 2018).

Un caso de Discinesia Paroxística responsiva a la acetazolamida fue comunicado en una hembra de raza Retriever Dorado de 12 semanas de edad. La mayoría de los episodios se desencadenaban por excitación y ejercicio y comenzaban con marcha rígida y cifosis, progresando a descenso de la cabeza y elevación de los miembros pelvianos. Finalmente, la perra colapsaba con rigidez extensora en los 4 miembros. Una vez desaparecido el factor desencadenante, el tono muscular volvía a la normalidad y los signos desaparecían. La frecuencia de los episodios era de 1 a 8 por día, y la duración variaba de unos pocos segundos a un máximo de 10 minutos. Entre los episodios la perra era completamente normal, y los resultados del hemograma, la bioquímica sanguínea y los electrolitos fueron normales. Los signos desaparecieron completamente 3 días después de comenzar la terapia con acetazolamida (Royaux et al. 2016).

En 12 gatos Europeos de pelo corto se comunicó un cuadro de rigidez muscular agravada por potasio. La edad de inicio de los signos clínicos varió entre los 2 meses a los 3 años y, aunque se sospechó una relación genética entre los animales afectados, no pudo comprobarse. Los resultados de la evaluación neurológica fueron normales en los gatos durante el reposo, pero todos ellos manifestaron episodios de espasticidad muscular inducidos por el estrés o por el ejercicio. Los exámenes complementarios no evidenciaron ningún tipo de anomalía; sin embargo, la administración de una dieta enriquecida con potasio resultó en severo agravamiento de los signos clínicos, lo que sugirió el diagnóstico de rigidez muscular agravada por potasio, muy similar a las MCS de los humanos (Kiesewetter et al. 2011).

Canalopatía de cloro del músculo esquelético

El canal de cloruro regulado por voltaje del músculo esquelético

CLCN-1 es el canal de cloruro regulado por voltaje, que se expresa casi exclusivamente en el músculo esquelético. Se localiza en el sarcolema de la fibra muscular, donde su principal función consiste en la estabilización del potencial de reposo de la membrana y la regulación de la excitabilidad muscular. La conductancia para iones cloruro representa el 85% de la conductancia de la membrana en reposo y asegura su estabilidad eléctrica; es crítica para contrarrestar el efecto de despolarización producido por el acúmulo de potasio en los túbulos T. Si se reduce la conductancia de cloruros por debajo del 40%, el potasio acumulado despolariza la membrana lo suficiente como para generar potenciales de acción repetitivos, causando mionía (Jentsch et al. 2005; Palma et al. 2015).

El canal CLCN-1 está codificado por el gen *CLCN1*. Se trata de un homodímero, es decir una proteína compuesta por 2 subunidades idénticas (monómeros), cada una de las cuales alberga un poro. Cada subunidad comprende 17 dominios α -hélice intramembrana y 1 dominio citoplasmático. La estructura interna de cada subunidad se repite 2 veces, y las 2 mitades tienen una disposición simétrica y antiparalela, de forma que la hélice B se corresponde con la hélice J, la hélice C con la hélice K y así sucesivamente (fig. 7). Las dos mitades de la proteína, además de estar unidas mediante la unión I-J, están en contacto mediante las hélices C y K, H y P respectivamente. Las 2 subunidades que forman el canal se disponen formando un ángulo de 45° y entre ellos existe una zona de interfase, formada

Fig. 7

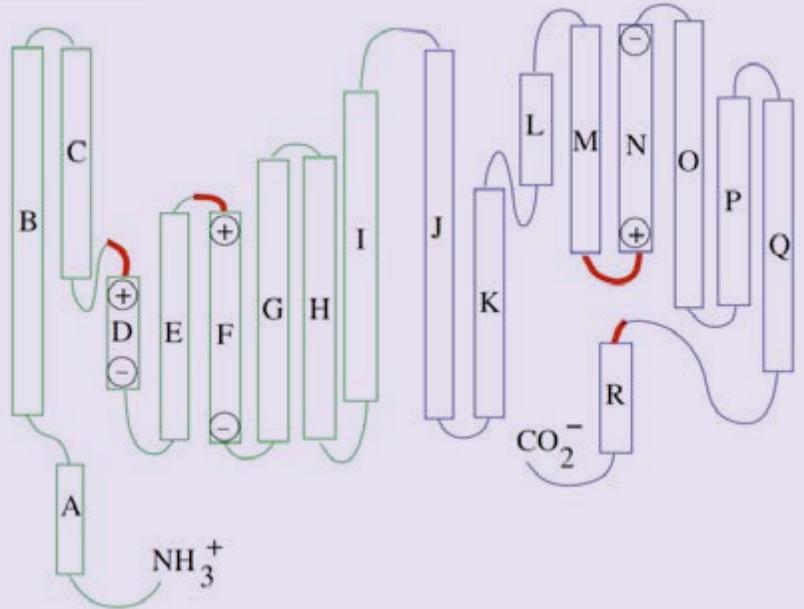


Figura 7. Estructura secundaria del canal CLCN-1. Los lazos que forman parte del filtro selectivo son los que unen las hélices C con D, E con F, M con N y Q con R, y están señaladas en color rojo; regulan el paso de cloruro a través del poro. Las cargas parciales en los extremos de las hélices involucradas en la coordinación del cloruro están indicadas con los símbolos positivo y negativo (tomado de Carrillo Tripp 2004).

por las hélices H, P, I y Q, en la que se enfrentan e interaccionan entre ellas (fig. 8) (Estévez y Jentsch 2002; Carrillo Tripp 2004).

Para entender los efectos patológicos que producen las mutaciones *CLCN1* es necesario conocer algunas propiedades generales de CLCN-1. En estos canales, cada una de las subunidades alberga un poro. Cada poro del canal (protoporo) mantiene sus propiedades particulares, tales como selectividad iónica y conductancia, y puede abrirse o cerrarse de manera individual, provocando su apertura rápida. Además,

también existe un mecanismo común que acciona ambos poros en paralelo, provocando una apertura lenta. Tanto la apertura del protoporo como la apertura común se activan con la despolarización (Palma Milla 2017).

Mutaciones *CLCN1*

Se han descrito al menos 271 mutaciones a lo largo de la región 7q32 de *CLCN1*, que provocan MC (Palma Milla 2017). La mayoría de ellas son mutaciones sin sentido que resultan en la forma recesiva de la enfermedad. Generan proteínas truncadas, incapaces de formar dímeros con los monómeros

Fig. 8

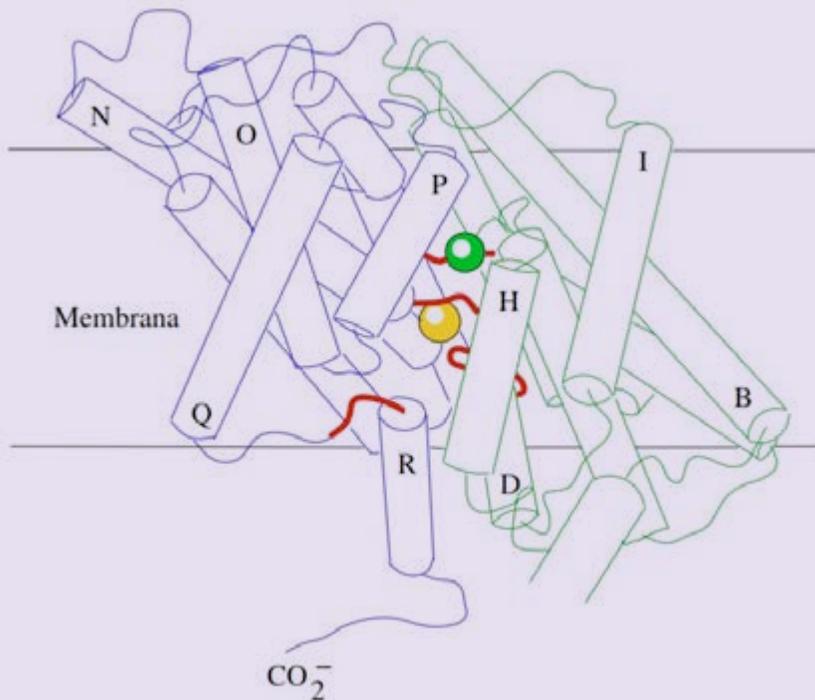


Figura 8. Estructura terciaria del canal CLCN-1, vista desde adentro de la membrana en un punto situado en la interfaz de los dos monómeros. La parte extracelular se encuentra en la parte superior. El sitio de unión del cloro localizado entre las hélices N y F está indicado por el círculo inferior. El círculo superior indica la posición de un glutamato E148 altamente conservado (tomado de Carrillo Tripp 2004).

silvestres, que pueden resultar en la pérdida total de función de CLCN-1. Algunas mutaciones recesivas (por ejemplo, M485V) reducen considerablemente la conducción en un solo canal; como los poros están contenidos enteramente en cada subunidad del dímero, este tipo de mutaciones raramente afectan la conductancia de la segunda subunidad en los canales heteroméricos silvestres/mutantes. De este modo, alteran drásticamente la conducción dependiente del voltaje del canal, sin anular por completo su función (Jentsch et al. 2005; Palma Milla

2017). Las mutaciones que resultan en la forma dominante de la enfermedad son mutaciones de sentido erróneo. Casi todas ejercen efecto dominante negativo debido a desplazamientos en el voltaje medio en el que se produce la apertura del canal hacia voltajes más positivos. De esta forma, los canales se abren en forma más retrasada de lo normal, retrasando también la repolarización de la membrana (Jentsch et al. 2005; Palma Milla 2017).

Aunque la MC ha sido clasificada en recesiva y dominante, el límite entre ambos patrones de herencia se torna

borroso. En realidad, existen mutaciones asociadas con miotonía recesiva en algunas familias, y con miotonía dominante en otras. Se ha propuesto que las diferencias en la expresión alélica podrían determinar la penetrancia de algunas mutaciones, influenciando de este modo el patrón de herencia (Jentsch et al. 2005).

Cuando ambos alelos están mutados en pacientes con miotonía recesiva, puede ocurrir la pérdida completa de función de CLCN-1. En contraste, permanecerá al menos el 25% de la conducción de tipo silvestre en los pacientes heterocigotas portadores de mutaciones dominantes negativas, como se esperaría de la arquitectura dimerica del canal. De acuerdo a esto, la miotonía recesiva por lo general es más severa que la forma dominante (Jentsch et al. 2005; Palma et al. 2015).

Miotonía congénita (MC)

En los humanos, la MC se divide típicamente en dominante (o enfermedad de Thomsen) y recesiva (o enfermedad de Becker). La MC dominante fue descrita inicialmente por Thomsen en 1876 mediante una detallada descripción de su propia enfermedad y la de sus familiares. La penetrancia de esta enfermedad es incompleta, y la severidad de los signos puede variar entre los individuos de la misma familia. La MC recesiva generalmente se presenta más temprano en la vida con un fenotipo más severo, aunque también presenta una cierta variabilidad. En ambos casos no existe compromiso sistémico y la esperanza de vida es normal (Hahn y Salajegheh 2016).

En medicina veterinaria, la MC ha sido estudiada exhaustivamente en cabras (Bryant et al. 1968; Bryant 1969, 1979; Lipicky y Bryant 1966, 1971; Beck et al. 1996). A partir de los estudios *in vitro* del músculo miotónico de cabra,

Bryant (1969; 1979) atribuyó la excitabilidad miotónica a una reducción de la conductancia del cloruro en el sistema tubular transversal. Estudios posteriores en músculos miotónicos humanos (Lipicky y Bryant 1971) demostraron una conductancia del cloruro similarmente baja (30% de la conductancia total de la membrana). Posteriormente se pudo documentar un defecto en el gen *CLCN1* que provocaba la alteración del canal de cloruro (Beck et al. 1996).

Si bien la MC se produce más frecuentemente en Chow chow y Schnauzer miniatura, se han comunicado casos aislados en perros de otras razas y gatos domésticos (Lorenz et al. 2011). En perros ha sido descrita, además de las razas mencionadas, en terrier de Staffordshire, Samoyedo, Gran danés, Labrador, Cocker spaniel, Pastor ganadero australiano, terrier blanco de West Highland, Rodesiano, terrier de Jack Russel y Pastor catalán, entre otros (Hill et al. 1995; Farrow y Malik 1981; Vite 2002, 2006; Montoliu 2004). También ha sido descrita en gatos (Hickford et al. 1998; Toll et al. 1998) y en caballos (Steinberg y Botelho 1962).

En algunas razas de perros, como el Schnauzer miniatura, el Pastor ganadero australiano y el terrier de Jack Russel (Rhodes et al. 1999; Finnigan et al. 2007; Lobetti et al. 2009) se ha demostrado la transmisión autosómica recesiva y se ha identificado la mutación genética responsable en canales *CLCN-1* caninos; se trata de un reemplazo en un residuo de treonina por metionina en el segmento transmembrana D5 (Rhodes et al. 1999). En la actualidad existe una prueba comercial para identificar tal mutación. En otras razas, como el Chow chow, terrier de Staffordshire y en el gato doméstico se sospecha de un proceso hereditario, aunque no se ha identificado la base genética

(Hickford et al. 1998; Toll et al. 1998; Vite 2002, 2006). En el resto de las razas se ha descrito en forma esporádica y se desconoce el sustrato genético.

El signo clínico cardinal de la MC es el espasmo tónico del músculo después de la contracción voluntaria, y es más pronunciado después de un período de inactividad. Aunque los signos clínicos están presentes desde el nacimiento, se hacen evidentes en los primeros meses de edad, cuando los cachorros empiezan a caminar. Se caracterizan por rigidez muscular, principalmente después del reposo, posturas anormales (posición de caballete con miembros abducidos), marcha en “salto de conejo”, hipertrofia de la musculatura, especialmente en la parte proximal de los miembros y en el cuello, estridor respiratorio, disfagia y regurgitación. La percusión muscular puede llevar a una leve depresión, referida como signo del hoyuelo (Vite 2006; Dewey 2008). Después de la estimulación o ante una situación de estrés, algunos animales pueden quedar tan rígidos durante los espasmos musculares que pueden permanecer en decúbito lateral por varios segundos. Suele observarse una mejoría del andar asociada al ejercicio (fenómeno de calentamiento). La exposición al frío puede desencadenar los signos clínicos, aunque no es lo habitual. Algunos animales pueden sufrir disfonía y parálisis laríngea (Ródenas 2012). En Schnauzer miniatura se han comunicado anomalías dentales y craneofaciales, que no se producen en otras razas. Consisten en retraso en la erupción de los dientes deciduos o permanentes, maloclusión, incremento del espacio interdentario, dificultad para abrir y cerrar la boca, braquignatismo mandibular, protrusión de la lengua y aplastamiento del arco cigomático (Gracis et al. 2000).

En los gatos los signos clínicos son similares (Hickford et al. 1998; Toll et al. 1998). Cuando el gato se asusta o bufa puede ocurrir distorsión de los músculos de la cara, elevación de las orejas y prolapso de la membrana nictitante.

El diagnóstico se realiza mediante el reconocimiento de los signos clínicos en animales jóvenes de razas predispuestas y la exclusión de otras enfermedades neuromusculares que pueden producir signos similares.

Los exámenes de laboratorio de rutina y el análisis de LCR son normales. Puede hallarse un ligero aumento de la actividad sérica de la CPK (Farrow y Malik 1981; Hill et al. 1995). Eventualmente puede ser encontrada una hipocolesterolemia y, en este caso, puede ser indicada una dieta rica en colesterol (Farrow y Malik 1981).

El EMG revela descargas polifásicas complejas que van oscilando en un rango de amplitud de 10 μ V a 1 mV, con una frecuencia de 50 a 100 Hz (Kimura 2001). Acústicamente, las descargas miotónicas oscilantes en amplitud producen un sonido semejante a un “avión bombardero” o a un “motor de motocicleta”. Tales descargas pueden ocurrir aún en ausencia de signos clínicos de miotonía (Lorenz et al. 2011). Estos potenciales pueden confundirse con otra anomalía electrofisiológica como las descargas complejas repetitivas, que se observan en otras enfermedades neuromusculares (Lorenz et al. 2011).

La biopsia no revela otra anomalía más que un aumento de tamaño de las fibras musculares, y este cambio ocurre solamente en los músculos hipertrofiados. Las grandes fibras tienen un número incrementado de miofibrillas de estructura normal. No existen cambios en el SNC ni en el SNP (Crews et al. 1976; Lorenz et al. 2011).

En los perros se puede realizar la reacción en cadena de polimerasa (PCR)

para la mutación del gen *CLCN-1*. Sin embargo no todos los casos de MC revelan esta mutación, por lo que un resultado negativo no excluye el diagnóstico en algunas razas (Rhodes et al. 1999; Lorenz et al. 2011).

El tratamiento se basa en drogas estabilizantes de la membrana, que disminuyen la excitabilidad de la musculatura esquelética (Vite 2006). En una evaluación subjetiva, la procainamida (500 mg cada 6 horas, vía oral) parece ser superior a la fenitoína (200 mg cada 6 horas, vía oral) y a la quinidina (100 mg cada 6 horas, vía oral) (Farrow y Malik 1981; Kwiecinski et al. 1992; Lorenz et al. 2011). Otras drogas que se han utilizado para tratar la miotonía incluyen la carbamazepina, tocainida, nifedipina y mexiletina (Dewey 2008).

La MC no se considera una enfermedad progresiva, y los signos clínicos tienden a estabilizarse entre los 6 y los 12 meses de edad. El pronóstico a largo plazo es favorable porque, aunque no haya una mejoría sustancial de los signos clínicos, rara vez son invalidantes.

Distrofia miotónica

La distrofia miotónica (DM) es una enfermedad genética con una herencia autosómica dominante que afecta a los seres humanos, y ha sido clasificada en tipo I (DM1) y tipo II (DM2), también conocida como miopatía miotónica proximal (Jozefowicz y Griggs 1988; Machuca-Tzili et al. 2005; Hahn y Salajegheh 2016). Se sospecha que también puede afectar a los perros (Simpson y Braund 1985; Smith et al. 1998).

Este tipo de distrofia es muy particular porque no hay una alteración del sarcolema, y la expresión clínica depende de trastornos moleculares complejos que alteran la función génica o la organización cromosómica. Se

trata de un cuadro multisistémico que, por razones todavía no comprendidas, afecta preferentemente al músculo. Se acompaña de escaso o nulo aumento de CPK, debido a la degeneración muy lenta y gradual del músculo (Mathews 2003; Erazo-Torricelli 2004). En las personas se inicia generalmente durante la adolescencia o la juventud. Los signos clínicos consisten en una sensación de rigidez ocasionada por la dificultad de los músculos para relajarse después de un movimiento (miotonia) junto a una destrucción y disminución de fibras musculares (distrofia), que ocasiona pérdida progresiva de la fuerza muscular y debilidad subsecuente. Se observa dificultad en la expresión mímica por compromiso de los músculos faciales, bloqueo mandibular, ptosis palpebral y afección distal de los miembros (Machuca-Tzili et al. 2005). Suele haber compromiso cardíaco (trastornos del ritmo o de la conducción cardíaca) (Moorman et al. 1985), y otras manifestaciones por afección del SNC (trastornos del sueño y depresión), del aparato digestivo (trastornos deglutorios), del metabolismo (diabetes) u otros órganos (calvicie, esterilidad). Se ha propuesto un defecto generalizado del metabolismo del ARN como posible mecanismo molecular para el aumento de la resistencia a la insulina que se observa en muchos pacientes con DM (Morrone et al. 1997); por estos motivos este tipo de distrofia podría clasificarse como una miopatía congénita metabólica. La biopsia muscular revela atrofia selectiva de fibras tipo 1 y aumento de núcleos centrales. En algunos casos se ha observado también hipertrofia de fibras tipo 2. Característicamente no hay necrosis. Estudios histopatológicos cardíacos muestran reemplazo de miocardio y del sistema excito-conductor por tejido fibroso y graso (Jozefowicz y Griggs 1988).

En los perros, la DM está sospechada en el Rodesiano (Simpson y Braund 1985) y en el Boxer (Smith et al. 1998), pero no se ha podido confirmar aún. Se ha comunicado que los signos se desarrollaron entre los 3 y los 6 meses de edad en el primero, y a los 28 meses en el último. Ambos animales presentaron atrofia muscular, mientras que el rodesiano también tenía disfagia que le impedía alimentarse. El EMG mostró descargas miotónicas. También se ha descrito un cuadro en potros, muy similar al que se observa en los humanos (Reed et al. 1988).

Referencias bibliográficas

1. Adams R, Victor M, Ropper AH. Principles of Neurology. 6ta ed. 1997. Mc Graw-Hill International Editions, New York. Fasc.X, 1221-1347.
2. Arnold WD, Feldman D, Ramirez S, He L, Kassari D, Quick A, et al. Defective fast inactivation recovery of Nav1.4 in congenital myasthenic syndrome. *Ann Neurol* 2015;77:840-50.
3. Baumann P, Myllylä VV, Leisti J. Myotonia congenita in northern Finland: an epidemiological and genetic study. *J Med Genet* 1998;35(4):293-6.
4. Beck CL, Fahleke C, George AL Jr. Molecular basis for decreased muscle chloride conductance in the myotonic goat. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1996; 93:11248-11252.
5. Bendahhou S, Cummins TR, Kula RW, Fu Y-H, Ptáček LJ. Impairment of slow inactivation as a common mechanism for periodic paralysis in DIIS4-S5. *Neurology* 2002;58(8):1266-72.
6. Brancati F, Valente EM, Davies NP, Sarkozy A, Sweeney MG, Lo Monaco M, Pizzuti A, Hanna MG, Dallapiccola B. Severe infantile hyperkalaemic periodic paralysis and paramyotonia congenita: broadening the cli-

- nical spectrum associated with the T704M mutation in SCN4A. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:1339-1341.
7. Bryant SH, Lipicky RJ, Herzog WH. Variability of myotonic signs in myotonic goats. *Am J Vet Res* 1968;29:2371-2381.
 8. Bryant SH. Cable properties of external intercostal muscle fibers from myotonic and nonmyotonic goats. *J Physiol* 1969;204:539.
 9. Bryant SH. Myotonia in the goat. *Ann N Y Acad Sci* 1979;317:314-325.
 10. Campbell WW. De Jong's the neurologic examination. Philadelphia ; 2012. PA: Lippincott Williams & Wilkins.
 11. Cannon SC, Brown RH Jr, Corey DP. A sodium channel defect in hyperkalemic periodic paralysis: Potassium-induced failure of inactivation. *Neuron* 1991;6:619-26.
 12. Cannon SC, Brown RH Jr, Corey DP. Theoretical reconstruction of myotonia and paralysis caused by incomplete inactivation of sodium channels. *Biophys J* 1993;65:270-88.
 13. Cannon SC. Spectrum of sodium channel disturbances in the non-dystrophic myotonias and periodic paralyses. *Kidney Int* 2000;57:772-9.
 14. Cannon SC. An expanding view for the molecular basis of familial periodic paralysis. *Neuromusc Disord* 2002;12:533-543.
 15. Cannon SC. Pathomechanisms in channelopathies of skeletal muscle and brain. *Annu Rev Neurosci* 2006;29:387-415.
 16. Cannon SC. Voltage-sensor mutations in channelopathies of skeletal muscle. *J Physiol* 2010;588 (Pt 11):1887-95.
 17. Cannon SC. Channelopathies of skeletal muscle excitability. *Compr Physiol* 2015;5:761-790.
 18. Cannon SC. Sodium channelopathies of skeletal muscle. *Handb Exp Pharmacol* 2018;246:309-330.
 19. Carrillo Tripp M. Selectividad iónica de canales biológicos. Tesis doctoral 2004; Universidad Autónoma del Estado de Morelos, Facultad de Ciencias.
 20. Chinnery PF, Walls TJ, Hanna MG, Bates D, Fawcett PR. Normokalemic periodic paralysis revisited: does it exist? *Ann Neurol* Aug 2002;52(2):251-252.
 21. Corrochano S, Männikkö R, Joyce PI, McGoldrick P, Wettstein J, Lassi G, et al. Novel mutations in human and mouse SCN4A implicate AMPK in myotonia and periodic paralysis. *Brain* 2014;137:3171-85.
 22. Crews J, Kaiser KK, Brooke MH. Muscle pathology of myotonia congenita. *J Neurol Sci* 1976;28:449-457.
 23. Cummins TR, Zhou J, Sigworth FJ, et al. Functional consequences of a Na⁺ channel mutation causing hyperkalemic periodic paralysis. *Neuron* 1993;10:667-78.
 24. Dewey CW, Cerda-Gonzalez S. Chapter 15: Myopathies: disorders of the skeletal muscle. In: Dewey CW (ed.) 2nd ed. 2008. A practical guide to canine and feline neurology. Wiley Blackwell; Singapur; pp:469-515.
 25. Durran S. Genetic and molecular studies of skeletal muscles channelopathies. Tesis doctoral 2015; University College London
 26. Emery AE. Population frequencies of inherited neuromuscular diseases—a world survey. *Neuromuscul Disord* 1991;1(1):19-29.
 27. Erazo-Torricelli R. Actualización en distrofias musculares. *Rev Neurol* 2004;39(9):860-871
 28. Estévez R, Jentsch TJ. CLC chloride channels: correlating structure with function. *Curr Opin Struct Biol* 2002;12:531-9.
 29. Farrow BRH, Malik R. Hereditary myotonia in the Chow Chow. *J Small Anim Pract* 1981;22:451-465.
 30. Finnigan DF, Hanna WJ, Poma R, Bendall AJ. A novel mutation of the CLCN1 gene associated with myotonia hereditaria in an Australian cattle dog. *J Vet Int Med* 2007;21(3):458-463.
 31. George AL Jr, Komisarof J, Kallen RG, Barchi RL. Primary structure of the adult human skeletal muscle voltage-dependent sodium channel. *Annals of Neurology* 1992;31:131-137.
 32. Geukes Foppen RJ, van Mil HG, van Heukelom JS. Effects of chloride transport on bistable behaviour of the membrane potential in mouse skeletal muscle. *J Physiol* 2002;542(Pt 1):181-91.
 33. Gracis M, Keith D, Vite CH. Dental and craniofacial findings in eight miniature schnauzer dogs affected by myotonia congenital: preliminary results. *J Vet Dent* 2000;17:119-127.
 34. Groome JR, Moreau A, Delemotte L. Gating pore current in sodium channels. *Handb Exp Pharmacol* 2018;246:371-399.
 35. Hahn C, Salajegheh MK. Myotonic disorders: A review article. *Iran J Neurol* 2016;15(1):46-53.
 36. Hayward L, Sandoval GM, Cannon SC. Defective slow inactivation of sodium channels contributes to familial periodic paralysis. *Neurology* 1999;52:1447-53.
 37. Hayward LJ, Kim JS, Lee MY, Zhou H, Kim JW, Misra K, Salajegheh M, Wu FF, Matsuda C, Reid V, Cros D, Hoffman EP, Renaud JM, Cannon SC, Brown RH. Targeted mutation of mouse skeletal muscle sodium channel produces myotonia and potassium-sensitive weakness. *J Clin Invest* 2008;118:1437-1449.

INSTRUCCIONES PARA AUTORES/AS

La **Revista Argentina de Neurología Veterinaria** es una revista científica con evaluación por pares, que publica artículos de investigación originales e inéditos dentro de la materia de Neurología Veterinaria y sus derivaciones médicas y quirúrgicas. Además, publica revisiones de temas científicos, experimentales, clínicos o tecnológicos relevantes y de actualidad, a invitación del Comité Editorial.

Envío y aceptación de publicación de los manuscritos

El envío electrónico de artículos que se deseen publicar se hará a la siguiente dirección de correo electrónico: neurovet@neurovetargentina.com.ar. Junto al manuscrito, se enviará por correo ordinario una copia firmada de la "licencia de exclusividad" que permitirá a la Revista de Neurología Veterinaria publicar el artículo en caso de aceptación. En ella se declara que el manuscrito es original y no se ha remitido a otra revista ni ha sido publicado con antelación, y se especifica la/s persona/s a quien/es pertenece/n los derechos de autor del artículo.

Tras la evaluación, el editor responsable se pondrá en contacto con el correo electrónico de correspondencia para comunicarle la decisión del Comité Editorial sobre la publicación del trabajo, en función de los comentarios de los evaluadores, y en su caso le hará llegar los informes elaborados por los mismos. Los trabajos que vayan a ser publicados y precisen revisión, dispondrán de un plazo razonable antes de volver a enviar la versión corregida a la revista empleando el mismo sistema. Una vez que el Comité Editorial reciba y evalúe la adecuación de los cambios realizados, se pondrá en contacto con el autor de correspondencia para comunicarle la decisión final de publicación del artículo.

Como parte del proceso de envío, se requiere a los autores que sus artículos cumplan con los siguientes requisitos, y que acepten la devolución del material remitido cuando éste no cumpla con tales indicaciones.

Requisitos de los manuscritos

Idioma y longitud

Los artículos tendrán una extensión máxima de 25 páginas o 10.000 palabras y se redactarán en castellano, con un estilo conciso e impersonal. El resumen deberá tener una extensión máxima de 350 palabras.

Formato

Los artículos irán estructurados en los siguientes apartados: título, título abreviado, autor(es), resumen según la norma descrita anteriormente, palabras clave (máximo de seis), introducción, materiales y método, resultados, discusión, agradecimientos, bibliografía, tablas y figuras. Se podrán incluir pies de página, que irán redactados en la página correspondiente e irán numerados consecutivamente.

El artículo se presentará escrito a doble espacio, con las páginas numeradas al igual que las filas que irán numeradas independientemente en cada página. En la primera página se incluirá el título en mayúsculas, el título abreviado, los autores, y el nombre, teléfono, fax y correo electrónico del autor de referencia.

Unidades, nomenclatura y abreviaturas

Las unidades de medida se ajustarán al Sistema Internacional (SI), a excepción de casos en los que otra unidad sea internacionalmente utilizada de forma común. Los nombres científicos de microorganismos y de especies zoológicas o botánicas deberán estar actualizados y escritos en cursiva, y siempre que aparezcan en el título y/o resumen habrá que incluirlos junto a su nombre común. En el resto del manuscrito, el nombre científico se incluirá la primera vez que se cite.

Las abreviaturas de términos biológicos, químicos o de cualquier otro ámbito científico sólo serán empleadas cuando sean internacionalmente reconocidas. El empleo de abreviaturas presupone la incorporación entre paréntesis del término al que sustituyen, la primera vez que se utilicen.

Tablas y figuras

Se empleará la palabra **tabla** para referirse a tablas y cuadros que se relacionarán en el texto como tablas. Se compondrán sin líneas verticales y estarán numerados arábigamente. Toda tabla llevará un breve texto, tan explicativo como sea posible, evitando, no obstante, redundancias con el texto.

Figuras, ilustraciones y gráficos. Se mencionarán en el texto como *Figuras*, llevando numeración arábica. Se podrán utilizar fotografías, diapositivas, o archivos en soporte informático para imágenes. Se admitirán imágenes tanto en blanco y negro como en color cuando sea estrictamente necesario para la correcta visualización de detalles concretos. La revista correrá con los gastos de las imágenes en color.

Cada figura y tabla irá en una página independiente junto a su leyenda, al final del artículo.

Citas bibliográficas

Las referencias a las diversas fuentes y citas utilizadas en el texto se harán de las siguientes maneras: (Dewey 2008), (Tyler 1990a; Bunch 2000), Olby (en prensa); para dos autores (Dickinson y LeCouteur 2004); para tres autores o más: (Belerenian et al. 2007).

Las formas de mencionar autores sin fechas concretas serán (com.pers. = comunicación personal), (fide Salazar = dando crédito a Salazar), etc.

Las citas en la Bibliografía incluirán solamente las obras escritas o en prensa citadas en el texto, relacionadas alfabéticamente según el apellido del primer autor. Las citas de un mismo autor se ordenarán cronológicamente, y las de un mismo año se distinguirán mediante letras (1985 a, 1985 b, etc.).

Ejemplos:

a. Artículos en revistas:

Olby N., Blot S., Thibaud J.L., Phillips J., O'Brien D.P., Burr J., Berg J., Brown T., Breen M., 2004. Cerebellar cortical degeneration in adult American Staffordshire Terriers. *J. Vet. Int. Med.* 18:201-208.

Las abreviaturas de las publicaciones periódicas deberán ajustarse a las normas internacionales. Un listado amplio de abreviaturas se encuentra en el "Serial Sources for the Biosis Data Base" del Biological Abstracts.

b. Artículos de contribución en libros:

Dewey C.W., Fletcher D.J. 2008. Head Trauma Management, En: Dewey C.R. (ed.), *A practical guide to canine and feline neurology* (2nd ed.), pp 221-236. Wiley-Blackwell, Singapur. 706 pp.

c. Libros, tesis y otras publicaciones periódicas:

Dewey C.R. 2008. *A practical guide to canine and feline neurology* (2nd ed.). Wiley-Blackwell, Singapur. 706 pp.

Pellegrino F.C. 2003. Estandarización de los patrones electroencefalográficos de los caninos. Tesis doctoral. Universidad de Buenos Aires.

Schermerhorn T., Center S.A., Rowland P.J. et al. 1993. Characterization of inherited portovascular dysplasia in Cairn terriers. *Proceedings of the 11th American College of Veterinary Internal Medicine Forum, Washington DC*, p 949.

Empleo de animales de experimentación y otros estudios in vivo

En los trabajos en los que se utilicen animales experimentales se deberá adjuntar su origen, raza, condiciones de manejo, estado sanitario y, en caso necesario, la aprobación para la realización de la experiencia del "Comité de Ética y Bienestar Animal" u organismo equivalente de la Institución donde se haya realizado la experiencia, que garantice que el trabajo se ha realizado de acuerdo a la legislación vigente.

Pruebas de imprenta

El autor de referencia de cada trabajo recibirá antes de la publicación de su artículo, una prueba de imprenta paginada para su supervisión y aprobación definitiva. El plazo de devolución de la misma será inferior a 2 semanas desde su recepción. Con el objeto de evitar retrasos en la publicación, no se permitirá en esta fase la introducción de modificaciones importantes a la versión del manuscrito aceptada por el Comité Editorial.

Declaración de privacidad

Los nombres y direcciones de correo incluidos en esta revista se usarán exclusivamente para los fines declarados por ella y no estarán disponibles para ningún otro propósito u otra persona.