

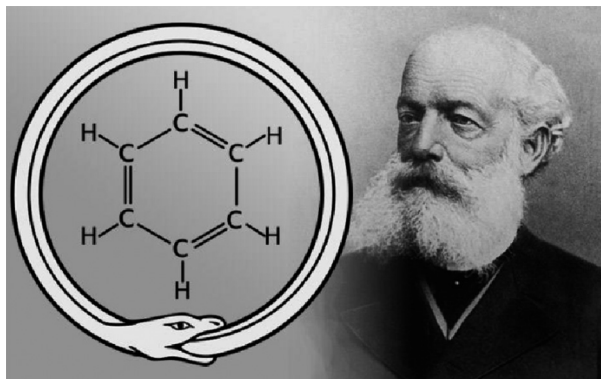
Notas para advertir, entretener y relacionar lo nuevo con lo viejo. Son bienvenidos los comentarios a revmedbuenosaires@gmail.com, o a Basilio A. Kotsias, kotsias@yahoo.com

DE LAS ANALOGÍAS EN LA INVESTIGACIÓN DE LA MIASTENIA

Es conocida la analogía atribuida al químico alemán FA Kekulé (1829-1896) que relaciona la figura de una serpiente que se muerde la cola, el *ouroboros*, con la estructura del benceno, un anillo con seis carbonos enlazados. La visualización del modelo durante un sueño se convertía en química real¹. Cierta o no, bien ilustra la analogía (Figura) como herramienta del pensamiento científico, y de cómo sirvió para entender la fisiopatología de la miastenia *gravis* y sus tratamientos.

La miastenia no tuvo tratamiento hasta la observación de Mary Walker en 1934: la fisostigmina, un inhibidor de la colinesterasa, mejoraba el cuadro. A este adelanto le siguió la timectomía en los años 40, el edrofonio y la piridostigmina en los 50; en 1960, John A. Simpson (1922-2009) sugirió su etiología autoinmune²⁻⁴.

Una carta con los detalles de una conversación entre Walker y Dereck Denny Brown, su superior, luego famoso neurólogo, transcripta por Keeseey⁵, proporciona luz al asunto. La charla era sobre una enferma con miastenia *gravis*, una entidad que Walker desconocía, al igual que la existencia del curare, cuando Denny Brown le aclaró que sus efectos remediaban los signos en la enferma. Su reacción fue buscar en una guía de drogas un antagonista del curare, encontró la fisostigmina, y luego del permiso correspondiente se la inyectó a la enferma. Filmó la recuperación, transitoria, y escribió una carta muy breve a *Lancet* publicada en 1934. En solo tres meses luego de ese experimento clásico Walker ingresaba por la puerta grande de la medicina: la enfermedad radicaba en un defecto de la unión neuromuscular⁶.



El caso de Simpson fue diferente al anterior; tenía experiencia con miasténicos, y en una conferencia de 1960, publicada el mismo año³, expuso su hipótesis sobre su fisiopatogenia. La transmisión en forma transitoria del cuadro en mujeres embarazadas a sus hijos le hizo sospechar de una sustancia que atravesaba la placenta e iba dirigida hacia los receptores nicotínicos afectando su acción postsináptica. Simpson sabía muy bien la forma de expresar sus ideas a la audiencia y para eso transcribimos un párrafo. “En una parte del mundo que ahora ha adoptado métodos más sofisticados de lavado de cerebro era costumbre exponer a aquellos con ideas poco ortodoxas a un juicio por consistía en masticar haba de Calabar. Hoy quiero presentarles algunas ideas poco ortodoxas así que déjenme empezar pidiéndoles que tiren el haba de Calabar o al menos mantener su componente activo, la fisostigmina, fuera de la vista, porque creo que este frijol mágico, o sus competidores sintéticos, pueden haber desdibujado nuestra visión de la verdadera naturaleza de la miastenia *gravis*.” La hipótesis resultó ser cierta: la miastenia se debía a una falla en la unión neuromuscular provocada por un mecanismo autoinmunitario confirmado en 1976 por Lindstrom et al. con la presencia de esos anticuerpos en la sangre de los afectados^{7, 8}.

Con el tiempo, la investigación básica y clínica proveyeron más información: la bungarotoxina para estudiar el número y distribución de los receptores nicotínicos en músculos normales y enfermos, el aislamiento de la proteína constitutiva del receptor, y la descripción de síndromes miasténicos congénitos debidos a otras fallas en la transmisión neuromuscular. Ahora los estudios de proteómica, genética y clonación han identificado proteínas asociadas y metabolitos que actúan en el plegamiento de las subunidades del receptor, tráfico de las unidades desde el retículo endoplásmico y el control de la actividad de los mismos en la membrana celular, convertidas ya en posibles blancos terapéuticos⁹.

Retornemos a las ideas de dos astutos médicos, Mary Walker y John A. Simpson, los dos escoceses, basadas en lo que se podría tildar de “corazonadas exitosas”, analogías, comparaciones entre dos cosas diferentes que comparten algunas características; es claro que en su raíz son parte de lo mejor de la ciencia médica, por encima de la metodología, y pertenecen a la creatividad humana. Hay que atreverse a exponerlas y probarlas.

1. Robinson A. *Nature* 2010; 465:36. 2. Rodríguez Cruz PM, Vincent A. En Miastenia *gravis* y problemas relacionados, Mazia C. (Edit.). Buenos Aires: Editorial Intermédica, 2017. 3. Simpson JA. *Scott M J* 1960; 5:419-36. 4. Kotsias BA. *Medicina (B Aires)* 2017; 77: 440-1. 5. Keeseey JC. *Neurology* 1998; 51: 1433-9. 6. Walker MB. *Lancet* 1934; 1: 1200-1. 7. Lindstrom JM, Seybold ME, Lennon VA, Whittingham S, Duane DD. *Neurology* 1976; 26:1054-9. 8. Riggs AJ, Riggs JE. *Neurology* 2004; 62: 465-7. 9. Matta JA, Gu S, Davini WB, Bredt DS. *Science* 2021; 373(6556):eabg6539. La figura fue tomada de: <https://mysteryplanet.com.ar/site/la-historia-de-la-serpiente-ouroboros-el-final-que-marca-el-comienzo/>