

ARTÍCULO DE REVISIÓN

CLORURO Y CLC-1: ACTORES FUNDAMENTALES DE LA FISIOLÓGIA MUSCULAR ESQUELÉTICA Y SU RELACIÓN CON LA FISIOPATOLOGÍA DE LA MIOTONÍA CONGÉNITA

CHLORIDE AND CLC-1: FUNDAMENTAL ACTORS IN SKELETAL MUSCLE PHYSIOLOGY AND ITS RELATION WITH THE PATHOPHYSIOLOGY OF CONGENITAL MYOTONIA

Bartels Mora, Dylan Andrés¹; González Castellón, Carolina Abigail²; Solís Vargas, Montserrat³ y Monge Rodríguez, Silvia Leticia⁴.

¹Departamento de Fisiología, Escuela de Medicina, Universidad de Costa Rica, San Pedro de Montes de Oca, San José, Costa Rica. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9969-6639>. Correo: dylan.bartels@ucr.ac.cr

²Departamento de Fisiología, Escuela de Medicina, Universidad de Costa Rica, San Pedro de Montes de Oca, San José, Costa Rica. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4330-7577>. Correo: abigonzalez@gmail.com

³Departamento de Fisiología, Escuela de Medicina, Universidad de Costa Rica, San Pedro de Montes de Oca, San José, Costa Rica. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7635-5025>. Correo: monsol37@gmail.com

⁴Departamento de Fisiología, Escuela de Medicina, Universidad de Costa Rica, San Pedro de Montes de Oca, San José, Costa Rica. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7857-4667>. Correo: silvia.monge.ro@gmail.com

Resumen: Objetivo: este artículo se centra en la caracterización estructural y funcional de la proteína CLC-1, así como la pormenorización de su efecto en la electrofisiología del tejido músculo esquelético y el impacto en las circunstancias patológicas. **Método:** se realizó una búsqueda bibliográfica de artículos científicos indexados en la base de datos *Pubmed*. **Resultados:** el CLC-1 es una proteína transmembrana que funciona como canal selectivo al cloruro y se expresa principalmente en el músculo esquelético. Este canal es responsable de la alta conductancia al cloruro (G_{Cl}) del sarcolema, la cual está íntimamente relacionada con la excitabilidad eléctrica de dicho tejido en función de su papel crucial en el potencial de membrana en reposo y en la repolarización. Las mutaciones que abolen o reducen las corrientes de cloruro en el sarcolema podrían degenerar en consecuencias fisiopatológicas y de índole clínico en humanos y otros mamíferos. **Discusión:** se encontró que existe variabilidad en la representación gráfica de los dominios del CLC-1 y en la descripción fenotípica de la miopatía congénita, además de un desconocimiento del papel del CLC-1 en otros órganos. **Conclusión:** el avance en el conocimiento de los defectos funcionales del CLC-1 y su relación con la miotonía congénita permitiría una comprensión más profunda de su fisiopatología y podría dirigirse hacia un abordaje de medicina traslacional.

Palabras clave: canal de cloruro, canal CLC1, desorden miotónico, músculo esquelético. **Fuente** MeSH.

Recibido: 21 Enero 2021. Aceptado: 25 Marzo 2021. Publicado: 24 Abril 2021.

Abstract: Objective: the main objective of this paper focuses on the structural and functional characterization of the CLC-1 protein, in addition to the electrophysiological aspects of this channel in healthy and pathological contexts. **Method:** a bibliographic search of indexed scientific articles was carried out in the Pubmed database. **Results:** CLC-1 is a transmembrane protein that functions as a selective channel to chloride and it is mainly expressed in skeletal muscle. This channel is responsible for the sarcolemma's high conductance to chloride (G_{cl}), which is intimately related to the electrical excitability of this tissue, playing a main role in its resting membrane potential and repolarization. Mutations that abolish or reduce sarcolemmal chloride currents might degenerate in pathophysiological and clinical consequences in humans and other mammals. **Discussion:** it was found that there is variability in the graphic representation of the domains of CLC-1 and in the phenotypic description of congenital myopathy, in addition to a lack of knowledge of the role of CLC-1 in other organs. **Conclusion:** the advance in the knowledge of the functional defects of CLC-1 and its relationship with congenital myotonia would allow a deeper understanding of its pathophysiology and could be directed towards a translational medicine approach.

Key words: chloride channel, CLC1 channel, myotonic disorder, skeletal muscle. **Source:** MeSH.

INTRODUCCIÓN

El cloruro es el ion acuoso más abundante sobre la tierra. El proceso evolutivo ha condicionado el desarrollo de transportes de membrana para este ion en los organismos vivos. Los canales y transportadores para cloruro fueron relegados de la investigación pertinente durante el siglo pasado, a pesar de su ubicuidad biológica (1). Aunque su historia inició con la raya eléctrica (*Torpedo californica*) que expresa un gran número de canales de cloruro voltaje dependientes en las células de un órgano eléctrico originado del tejido muscular esquelético (2), no fue sino hasta 1990 que la familia a la cual pertenece el gen que codifica por el canal de cloruro voltaje dependiente 1 (*chloride voltage-gated channel 1 gene, CLCN1*) fue descubierta en la especie *Torpedo marmorata* (3).

Han sido descritos nueve miembros de la familia de canales de cloruro voltaje dependientes (CLC) en mamíferos (4), los cuales desempeñan funciones relacionadas con el transporte transepitelial, acidificación de vesículas intracelulares, regulación del volumen celular, mantenimiento de la electroneutralidad, así como con la generación de

corrientes eléctricas a través de la membrana celular (5).

El CLC-1 fue el primer miembro de la familia clonado en mamíferos. En humanos el gen *CLCN1* se localiza en el cromosoma 7q35 y codifica para una proteína de alrededor de 990 aminoácidos y 120 kDa. Esta proteína se expresa principalmente en el músculo esquelético y es la responsable de la alta conductancia al cloruro del sarcolema, lo cual está íntimamente relacionado con la excitabilidad eléctrica de dicho tejido. Su rol fisiológico fue descubierto al analizar un modelo de ratones con miotonía congénita, caracterizada precisamente por una disminución de la conductancia al cloruro en este sitio anatómico (2,5,6). El objetivo de este artículo se centra en la caracterización estructural y funcional de la proteína CLC-1, así como la pormenorización de su efecto en la electrofisiología del tejido músculo esquelético y el impacto en circunstancias patológicas..

MÉTODO

Se realizó una búsqueda bibliográfica de artículos científicos indexados en la base de datos *Pubmed*. No se limitó el periodo de publicación, pero sí se priorizaron los artículos publicados en los últimos



5 años, las palabras clave fueron *chloride channel*, *CLC1 channel*, *myotonic disorder*, *skeletal muscle*. La Figura No. 1 fue creada con el software *Inkscape versión 1.0.2*. Por su parte, la Figura No. 2 fue facilitada por el Dr. Óscar Brenes, quien es investigador y docente de la Universidad de Costa Rica.

RESULTADOS

UBICACIÓN Y ESTRUCTURA DE LOS CIC-1

La ubicación del CIC-1 es abundante especialmente en la membrana celular del músculo esquelético. Esto se comprobó en el año 1991 en un estudio en ratas que valoró la presencia de dicho canal en diversos tejidos (7). Posteriormente, en un estudio elaborado en el año 1996, se examinó la presencia de transcritos de CIC-1. En esa ocasión se documentó CIC-1 también en el hígado, pero sus niveles correspondieron con apenas a un 0,01% del porcentaje total localizado en las células de músculo esquelético maduro, por lo que se concluyó, de igual forma, que era una proteína bastante específica del músculo esquelético (8). Ya en el siglo XXI, en el año 2013, se describió la presencia de CIC-1 en el músculo cardíaco y en el cerebro. El conocimiento relacionado con el rol de estos canales en otros tejidos permanece todavía velado, sin embargo, se sugiere que al menos en el cerebro ciertas mutaciones de esta proteína podrían relacionarse con epilepsia en humanos, ya que al comparar pacientes con epilepsia idiopática versus controles se denota un aumento de tres veces en la presencia de un polimorfismo de nucleótido simple en el gen *CLCN1* con respecto a la población no epiléptica (9).

El canal CIC-1 es un homodímero (ver Figura No. 1) (2). Cada poro contiene tres sitios separados de unión al cloruro nombrados S_{int} , S_{ext} , S_{cen} de acuerdo con la posición relativa del lado de la membrana celular: el interno, en contacto directo con la solución intracelular; el externo, en contacto directo con la solución extracelular y el centro, respectivamente. La posición S_{cen} forma parte significativa del filtro de selectividad, en el cual aminoácidos tanto conservados como no

conservados coordinan la vía de conducción para el ion cloruro (2, 10).

Se obtuvo una imagen molecular muy cercana del CIC-1 a partir de la estructura cristalizada de alta resolución del intercambiador CIC presente en bacterias (CIC-ec1). De este último se sabe que posee un S_{cen} , el cual está aislado de ambos lados de la membrana. Además, cuando el ion cloruro se encuentra en este sitio está parcial o completamente deshidratado. Esto se coordina, en parte, por causa de los siguientes aminoácidos: S107, Y445, G149, I356 y F357. Un residuo de glutamato localizado en la hélice N protruye su cadena lateral cargada negativamente dentro de la vía de permeabilidad del cloruro para el lado externo, razón por la cual algunas mutaciones en este residuo conducen a un poro abierto completamente (10,12).

Asimismo, a partir de los hallazgos en el CIC-0 se propuso que el comportamiento del CIC-1 estaría determinado por dos compuertas que operan independientemente una de la otra: una de ellas con cinética rápida y otra compuerta común con cinética lenta. Ambas permiten la apertura del canal ante un estímulo despolarizante (ver Figura No. 2) (15-18). Los mecanismos moleculares exactos de cinética de las compuertas se desconocen (11).

Los canales CIC-1 y CIC-2 coexisten bajo condiciones fisiológicas en la membrana celular del músculo esquelético (2,19). En 1996 se indujo la formación de un heterodímero funcional de tipo artificial con subunidades de la misma homología para dichos canales, cuya cinética tiene un comportamiento óhmico y con un poro que tiene características semejantes a los del CIC-2, el cual es activado por la hiperpolarización, (5, 20). Si bien la relevancia biológica de este hallazgo permanece poco clara (16), dada la ubicuidad del CIC-2, la formación espontánea de canales heterodiméricos en tejidos humanos nativos no debería descartarse (2, 19). Se sugiere, además, que el mecanismo de compuerta común descrito previamente es cierto para homodímeros. Sin embargo, no se ha logrado



demostrar la existencia de dicho mecanismo a nivel de los heterodímeros; es decir, en los heterodímeros la compuerta lenta posiblemente

exista de forma separada para cada subunidad (11).

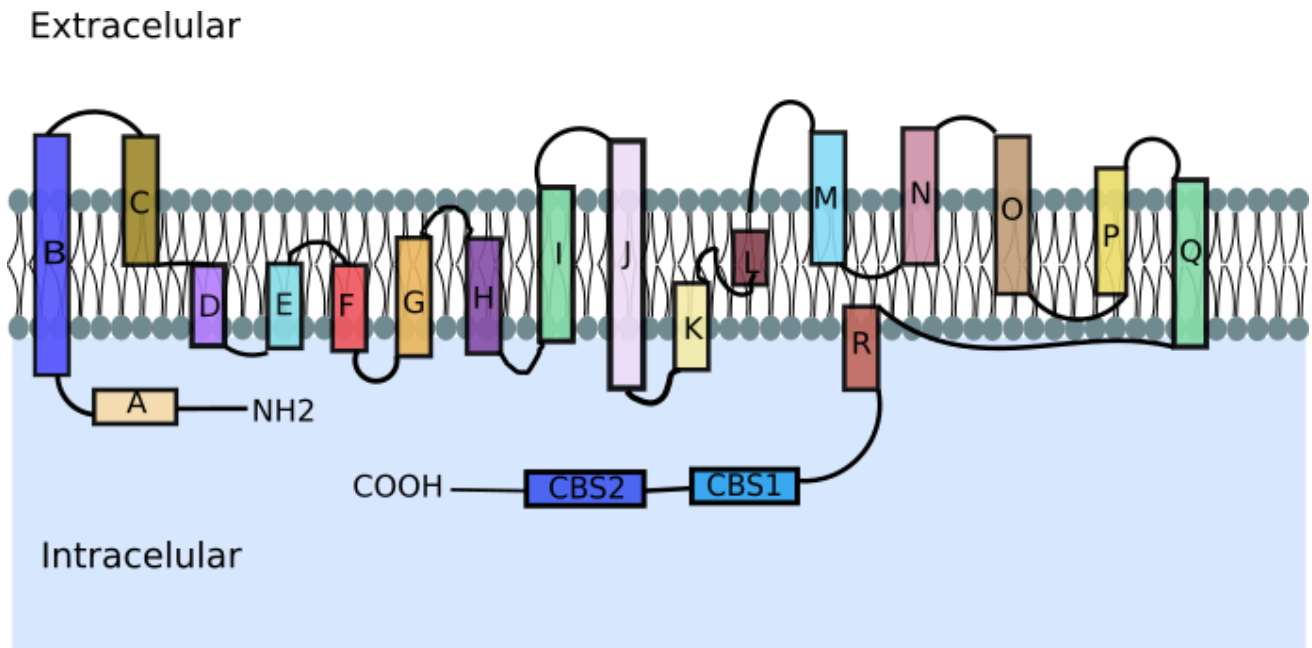


Figura No. 1. Estructura de cada subunidad del CIC-1.

Cada una de estas subunidades del CIC-1 consta de 18 dominios o hélices nombradas de la A a la R, y dos dominios cistationina-β-sintasa (CBS) localizados en la terminal carboxilo. Los CBS funcionan como potenciales sitios de unión al adenosín trifosfato (ATP). Las hélices D, F, N y R contribuyen con la vía de transporte del ion. Por su parte, las hélices H, I, P y Q forman parte de la interfase entre los dos monómeros. La hélice R conecta los segmentos transmembrana al dominio carboxilo terminal. Cada una de las hélices es variable en su longitud y muchas de ellas no atraviesan completamente la membrana (2, 11-13). Esto hace posible que los residuos de partes distantes de la proteína converjan en el centro de la subunidad y así formar el filtro de conductancia y selectividad para el cloruro (11). Este modelo fue postulado a partir del análisis biofísico de los canales CIC-0 reconstituidos a partir de *T. marmorata* (14).

Fuente: elaboración propia a partir de (2, 11-14).

PAPEL DEL CLORURO EN LA FISIOLÓGÍA DEL MÚSCULO ESQUELÉTICO Y SU REGULACIÓN

Una fibra muscular posee un potencial de membrana en reposo de alrededor -80 mV (21). La excitación del músculo esquelético inicia en la unión neuromuscular. La activación del receptor nicotínico de acetilcolina conduce a la despolarización de la membrana mediante corrientes de sodio pos-sinápticas. Este cambio en el potencial de membrana produce la activación de los canales de sodio voltaje dependientes, lo cual da origen al potencial de acción (21-23).

La repolarización de la membrana después de un potencial de acción está mediada por canales de potasio voltaje dependientes y CIC-1 (22). La repolarización se produce en dos fases: una rápida, la cual perdura menos de un milisegundo; por otra parte, una más lenta que persiste durante 3 a 5 milisegundos y se denomina "fase pos-potencial". La fase rápida se debe a la inactivación de los canales de Na⁺, la apertura de los canales de K⁺ voltaje dependientes rectificadores retrasados y el ingreso de Cl⁻ a través de los CIC-1. La segunda fase de repolarización (o fase pos-potencial) está relacionada con la actividad eléctrica de los

túbulos transversales (túbulos T), pero la naturaleza de los iones que contribuyen con esta

actividad no está claramente establecida (21).

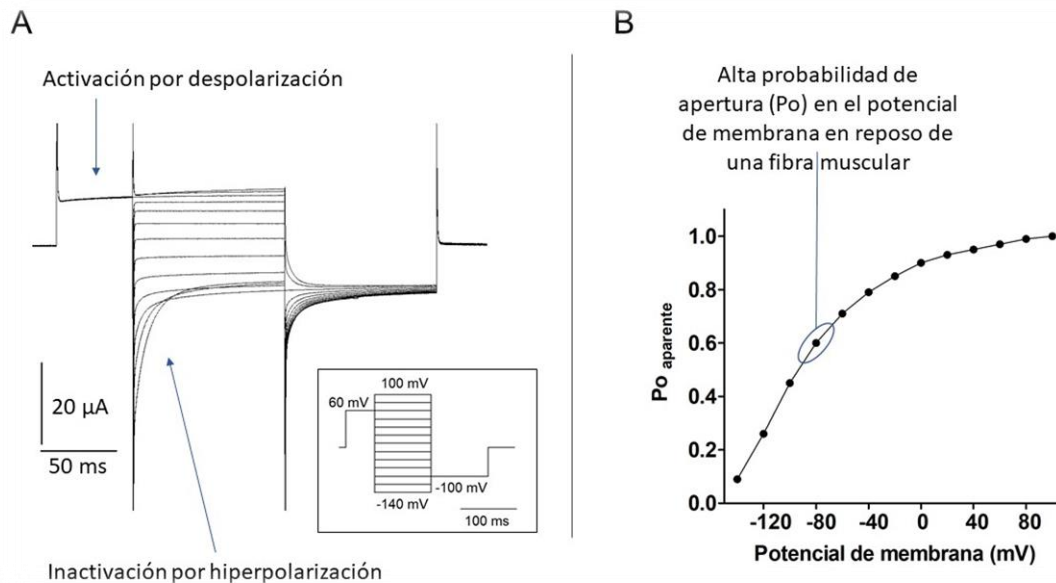


Figura No. 2. Características electrofisiológicas de una célula de ovocito de *Xenopus laevis* que expresa ClC-1 wild type (WT).

A. Se muestra un registro de corriente a través del ClC-1 obtenido mediante la técnica de *two electrode voltage clamp* (pinza de voltaje de dos electrodos). En el recuadro se esquematiza el protocolo de estimulación y registro, el cual consistió en un paso inicial a 60 mV. Posteriormente se realizaron varios registros con voltajes que varían desde los 100 mV hasta los -140 mV. En el gráfico se observa una corriente de salida que, inicialmente, ocurre a 60 mV, la cual se produce debido a una activación del canal por despolarización. Luego, cuando se efectuó el registro con la célula cada vez más hiperpolarizada, la corriente disminuyó su magnitud. La inactivación por hiperpolarización se hace evidente como la disminución de la corriente en los voltajes desde -100 mV hasta -140 mV. **B.** En este caso se presenta la probabilidad de apertura del canal en esta misma célula a distintos potenciales de membrana. Conforme el ovocito se despolariza la probabilidad de apertura del canal es mayor, lo cual está relacionado con el papel del ClC-1 en la repolarización celular. Además, a un potencial de membrana cercano al de una célula muscular en reposo (aproximadamente -80 mV), la probabilidad de apertura del ClC-1 es 0.6, lo cual está vinculado con el rol del ClC-1 en la estabilización de la excitabilidad celular.

Fuente: Datos realizados y suministrados por el Dr. Óscar Brenes García, PhD, quien labora como investigador del Laboratorio de Electrofisiología de la Universidad de Costa Rica. Cuenta con autorización del autor para la publicación.

La conductancia del cloruro (G_{Cl}) a través de los ClC-1 es notablemente alta, oscila cerca de 1 mS/cm² y constituye ~80% de la totalidad de la conductancia de la membrana en reposo. Esto hace que se establezca como el ion con la mayor

conductancia de membrana en este tejido (12, 21, 24, 25). La G_{Cl} es un determinante de la excitabilidad muscular. Adicionalmente, el Cl⁻ actúa como un estabilizador del potencial de membrana en reposo debido a que el potencial de equilibrio del Cl⁻ es cercano al potencial de membrana en

reposo del músculo esquelético (12, 21, 25, 26). Además, en las fibras musculares, una serie de potenciales de acción da como resultado la acumulación extracelular de potasio, especialmente en los túbulos T y la despolarización consecuente (12). En el músculo normal, una G_{Cl} grande en reposo reduce la constante de longitud de la propagación de la señal electrotónica y evita la transmisión de la despolarización del túbulo T a la membrana de la superficie (27). Lo anterior quiere decir que los ClC-1 que permanecen abiertos en el músculo en reposo actúan como una "barrera" para la despolarización que debe ser superada para una generación del potencial de acción exitosa (22, 23).

Existe una relación bifásica entre la G_{Cl} y la fatigabilidad muscular, en la que una reducción parcial de la G_{Cl} aminora la fatigabilidad muscular, mientras que una disminución mayor de la G_{Cl} propicia un aumento de la fatigabilidad muscular. La relación bifásica existente entre estos dos componentes se explica porque una disminución parcial de la G_{Cl} aumenta la excitabilidad muscular, pero una disminución mayor de la G_{Cl} también aumenta la despolarización de las fibras musculares durante la excitación y reduce la capacidad de recaptura de K^+ por la inactivación de los canales de K^+ voltaje dependientes, lo que aumenta la fatigabilidad muscular (28, 29).

Por su parte, el K^+ presenta la segunda conductancia de membrana de mayor magnitud, la cual está dada principalmente por los canales de K^+ rectificadores de entrada (K_{ir}) (21). Además es otro determinante del potencial de membrana en reposo del músculo (21, 23).

Cuando las conductancias del Cl^- y el K^+ se encuentran dentro de rangos de normalidad, el factor de seguridad de la transmisión neuromuscular es alto, por lo que la despolarización provocada en la unión neuromuscular excede, en gran medida, el umbral de voltaje del potencial de acción. Lo anterior genera una relación 1:1 entre los potenciales de

acción de la motoneurona y de la fibra muscular (21).

La activación y conductancia de los ClC-1 está influenciada por:

1. Voltaje: los ClC-1 son activados por la despolarización celular (25). Se ha postulado que la activación protopórica surge a partir de un acoplamiento cercano entre la permeación del canal y su activación. Así, la despolarización favorece que un ion Cl^- se una al S_{ext} en lugar del aminoácido E232; mientras que la hiperpolarización favorece la unión del E232 a dicho sitio. Se cree que la cadena lateral carboxílica del E232 compite con el Cl^- por el S_{ext} en la vía de permeación de iones del ClC-1. Cuando este sitio está ocupado por el E232, evita efectivamente el flujo de iones Cl^- a través del protoporo. Este mecanismo confiere dependencia de voltaje al canal, ya que solo conduce cuando el S_{ext} está ocupado por un Cl^- (24, 26).

La activación del protoporo del ClC-1 es rápida. La duración de su activación a temperatura ambiente es constante (<1 ms) para voltajes positivos (24, 30). Esto significa que lo más probable sea que la activación de la compuerta sea lo suficientemente rápida para que el canal se active durante el curso de un potencial de acción del músculo esquelético. Se puede especular que algunos ClC-1 se abren durante el disparo del potencial de acción, pero se desactivan rápidamente cuando se detiene el disparo. Dicha activación voltaje dependiente de los ClC-1 por los potenciales de acción facilitaría un aumento de la conductancia de la membrana para el Cl^- , durante los trenes de potenciales de acción estrechamente acoplados (24). Como apoyo de esta hipótesis, un estudio con células HEK 293 muestra que la corriente de ClC-1 a -80 mV aumenta ~70% después de imponer 30 pulsos de voltaje cortos (5 ms) de -80 a 30 mV a 50 Hz (24, 31).

2. Nivel de energía celular: la alta concentración de ATP en el músculo en reposo inhibe efectivamente la actividad de los ClC-1 (32). El ATP reduce la probabilidad de apertura del canal mediante su unión directa a los dominios CBS,

modificando la activación voltaje dependiente hacia potenciales de membrana más positivos (16,22). Por su parte, el adenosin difosfato (ADP) y el adenosin monofosfato (AMP) tuvieron efectos similares al ATP, pero el monofosfato de inosina (IMP) no tuvo ningún efecto. De lo anterior se concluye que la inhibición del ClC-1 solo se aliviaría en condiciones anaeróbicas como la actividad muscular intensa o la isquemia, cuando por degradación del ATP se acumula IMP. El aumento resultante en la actividad de ClC-1 en estas condiciones reduciría la excitabilidad muscular, contribuyendo así con la fatiga (22).

3. pH intracelular (16): en el año 2005, Pederson y asociados describieron una disminución de la G_{Cl} , relacionada con la acidificación de las fibras musculares (33). Posteriormente se demostró, en los músculos sóleos de rata, que la acidificación intracelular a un pH de 6,8 generaba una reducción en la G_{Cl} del 35%, mientras que una acidificación extracelular similar no poseía efecto sobre la G_{Cl} (24,34). Estudios posteriores finalmente revelaron que la acidificación intracelular aumenta la sensibilidad del ClC-1 al ATP (35, 36), es decir, la acción inhibitoria del ATP sobre el ClC-1 aumenta notablemente si el pH intracelular disminuye (~7,2). Esto sugiere que la disminución del pH intracelular inhibe los ClC-1 en las fibras musculares intactas con ATP citosólico normal (16). Sin embargo, en ausencia de ATP, el pH bajo provoca cierta activación de los ClC-1 al cambiar la probabilidad de apertura del canal hacia voltajes más negativos (37).

También se ha demostrado que el NAD⁺ puede inhibir la actividad del ClC-1 en condiciones de acidosis intracelular, ya que afecta la cinética de la compuerta lenta al unirse a los dominios CBS (2, 38). La forma oxidada (NAD⁺) de la coenzima demostró ser más eficaz en la inhibición que su forma reducida (NADH) (38).

4. Estado redox celular: la acción inhibitoria del ATP sobre el ClC-1 no solamente se ve modulada por el pH, el estado redox de la célula también es determinante. La oxidación del ClC-1 conduce a la

pérdida de la sensibilidad de este por el ATP (24, 39). Por lo tanto, se puede especular que el estrés oxidativo de las fibras musculares puede reducir la acción inhibitoria del ATP sobre el ClC-1, lo que genera activación del canal con la consiguiente pérdida de excitabilidad de las fibras musculares (24).

5. Proteín quinasa dependiente de calcio (PKC, por sus siglas en inglés): pese a que se sabe desde hace mucho tiempo que la PKC es un regulador significativo de la función de los ClC-1, todavía no existe un consenso con respecto al mecanismo de regulación. En 1987 Brinkmeier y Jockusch demostraron que la activación de la PKC por diferentes ésteres de forbol causaba una reducción reversible y dosis-dependiente de la G_{Cl} (40). Los ésteres de forbol redujeron las corrientes del ClC-1 sin afectar su dependencia de voltaje o su probabilidad de apertura (41). Este hallazgo sugirió que la activación de la PKC afecta la función de los canales activos al inhibir la permeabilidad a iones, lo que reduce efectivamente la conductancia al Cl⁻. Sin embargo, hallazgos más recientes asocian la exposición a ésteres de forbol con desplazamiento de la curva de activación de los ClC-1 a potenciales de membrana más positivos (42, 43). También se observaron cambios en la probabilidad de apertura voltaje dependiente, a través de alteraciones tanto del protoporo como de los mecanismos de activación comunes, mientras que la corriente máxima no se vio afectada (24).

El sitio de fosforilación sugerido de la PKC en el ClC-1 involucra una región Thr891-Ser892-Thr893 en la parte C-terminal de la proteína (42). La regulación vía PKC, cumple un papel fisiológico en el músculo activo. Un tren de potenciales de acción desencadena una reducción de la G_{Cl} dependiente de la PKC (43, 44), lo que sugiere que dicha regulación preserva la excitabilidad muscular (24).

6. Temperatura: en el año 2001, Bennetts y asociados describieron que, al aumentar la temperatura, se presenta un incremento de la amplitud de las corrientes del ClC-1 y se acelera su desactivación en potenciales hiperpolarizantes.



Los dos procesos de activación voltaje-dependientes tanto de la compuerta rápida como de la lenta se desplazan hacia potenciales más positivos al aumentar la temperatura (45).

7. Lactato: se ha descrito que la adición de lactato puede inhibir directamente los ClC-1 así como también aumentar la excitabilidad y la función contráctil de los músculos despolarizados en ratas, mediante mecanismos no relacionados con una reducción del pH intracelular. En contraste con la noción existente, en la cual el lactato funge como agente de fatiga, desde este punto de vista dicha molécula realmente contrarresta la pérdida de la función muscular cuando los músculos están despolarizados (46).

MUTACIÓN DEL ClC-1 Y MIOTONÍA CONGÉNITA COMO UNA PATOLOGÍA ASOCIADA

Las mutaciones que abolen o reducen las corrientes de cloruro en el sarcolema podrían degenerar en consecuencias fisiopatológicas y de índole clínico en humanos y otros mamíferos (5). Un ejemplo claro de este fenómeno es la miotonía congénita, la cual se clasifica como una miotonía no distrófica. El término miotonía se refiere a un incremento del tiempo de relajación muscular que ocurre después de una activación del músculo, lo que resulta en una falla transitoria para completar el movimiento antagónico (47). El avance en el conocimiento de los defectos proteínicos del ClC-1 y su relación con la miotonía congénita ha permitido comprender los cambios en la dependencia del voltaje, conductancia al Cl⁻, selectividad iónica, compuertas lentas y rápidas, entre otros (2).

Se han reportado más de 200 mutaciones diferentes en pacientes con miotonía congénita (4, 48, 49). Estas se encuentran dispersas en toda la secuencia de genes que codifican para la proteína del canal, tanto en la región transmembrana como en las regiones citosólicas N-terminal y C-terminal (12). Un punto fundamental recae en cómo se pueden afectar distintos puntos de la expresión génica, por ejemplo, el control transcripcional propiamente, el transporte y localización del

ARNm, la degradación del mismo y el grado de traslocación de la proteína a su sitio de acción y su respectiva degradación, así como el control de la actividad de la misma (2).

Se han descrito cambios pos-transcripcionales, por ejemplo, la presencia de la proteína A531V (forma mutada del canal ClC-1) condiciona un aumento de la retención de la misma dentro del retículo sarcoplásmico (50), así como una disminución en la densidad de corriente macroscópica y reducción en la expresión total de la proteína (51). Además, se ha descrito, en el caso de la mutación F413C, una disminución en el exporte y traslocación de dicho canal (50).

Un estudio identificó en una familia costarricense la mutación Q412P, la cual genera reducción de la conductancia macroscópica por disminución de la expresión en la membrana plasmática, ya que esta mutación induce un defecto de plegamiento severo que conduce a su degradación antes de que la subunidad mutada pueda dimerizar y traslocarse en la membrana plasmática (52).

También, entre los cambios funcionales frecuentes se encuentran aquellos relacionados con la pérdida o disminución de la actividad del canal, representada mediante la reducción o abolición de las corrientes macroscópicas; esto se manifiesta en las relaciones corriente-voltaje de canales con la mutación G355R, cuyas corrientes son más pequeñas en comparación con el WT (53). Otra característica usual de las corrientes de cloruro resultantes de mutaciones en el ClC-1 es un desplazamiento del umbral de activación hacia potenciales de membrana más positivos, prácticamente en rangos supra fisiológicos, lo que lleva a una reducción significativa de la conductancia a este ion ante potenciales de membrana cercanos al reposo; ejemplo de lo anterior son las mutaciones I290M, E291D y R317Q (54).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y FISIOPATOLOGÍA DE LA MIOTONÍA CONGÉNITA

Se han descrito patrones de herencia de la



miotonía congénita de tipo autosómica dominante (miotonía congénita tipo Thomsen) o autosómica recesiva (miotonía congénita tipo Becker) (ver Tabla No. 1.) **(12)**. Funcionalmente, las mutaciones dominantes ejercen un efecto negativo sobre el canal dimérico **(54)**. Los fenotipos de las variantes patogénicas del *CLCN1* pueden ser diversos, incluso dentro de una misma familia **(59)**. Distinguir entre la miotonía autosómica recesiva y la autosómica dominante generalmente se realiza a partir de la historia familiar. La expresión puede ser diferente entre las variantes patogénicas, sin embargo, la presentación más grave de los síntomas tiende a ocurrir a partir de las autosómicas recesivas **(57)**.

El principal síntoma de la miotonía congénita es una rigidez muscular generalizada, cuya aparición se da seguida de una contracción muscular súbita y/o fuerte **(60)**. Los sujetos que padecen miotonía congénita pueden presentar una contextura atlética producto de la hipertrofia muscular leve a moderada, la cual es más pronunciada en pacientes con enfermedad de Thomsen **(55, 56, 59)**, presumiblemente debido a la actividad muscular sostenida **(58)**.

Los individuos con enfermedad de Becker pueden presentar debilidad progresiva distal y episodios de debilidad transitoria de mayor intensidad provocados por el movimiento realizado después de un período de descanso **(56, 61)**. Incluso se han reportado casos de debilidad permanente y atrofia de los músculos del antebrazo y cuello con miopatía electromiográfica e histológica. Existe una variación pronunciada en el fenotipo de la miotonía congénita dominante y recesiva: aproximadamente un tercio de los pacientes recesivos presentan un fenotipo distrófico severo, un tercio tienen un patrón de debilidad transitoria sin atrofia y otro tercio tienen características relativamente leves, indistinguibles de aquellos con miotonía congénita dominante **(59)**.

En condiciones fisiológicas, durante la actividad física se generan potenciales de acción y aumenta la concentración de potasio en los túbulos T. La

corriente de cloruro producida por el ClC-1 estabiliza el potencial de membrana en reposo e impide las despolarizaciones anormales generadas por un aumento de la concentración de potasio en los túbulos T, tras una estimulación muscular repetitiva **(5, 62)**. En la miotonía congénita se genera disminución de la conductancia al cloruro, lo cual retrasa la repolarización de las fibras musculares, y por lo tanto la relajación **(11)**. Producto de la afectación de la corriente de Cl⁻ y la inadecuada estabilización del potencial de membrana, la despolarización del túbulo T, producida por el aumento en la concentración de potasio dentro del mismo, genera potenciales de acción espontáneos incluso después de que ha finalizado la estimulación nerviosa. La hiperexcitabilidad de las fibras musculares representa la base electrofisiológica de la rigidez muscular, posterior a una contracción voluntaria, que padecen los pacientes miotónicos **(5, 12, 56, 62, 63)**.

Los pacientes con miotonía congénita sufren del fenómeno de calentamiento, el cual consiste en el alivio gradual de la rigidez muscular con el ejercicio **(12)**. La fisiopatología de este fenómeno no está clara. Una hipótesis propuesta para explicar este comportamiento es la actividad aumentada de la bomba Na⁺/K⁺ ATPasa durante el ejercicio. Sin embargo, estudios que implementaron ouabaína en sujetos con la patología en cuestión no revirtieron el fenómeno de calentamiento, lo que sugiere que este no está mediado por esta bomba **(65)**. Otras hipótesis planteadas para justificar dicho fenómeno son la inactivación lenta de los canales de sodio voltaje dependientes 1.4 y la activación del transportador de tipo simporte para sodio, potasio y cloruro (NKCC) ante un aumento de la osmolaridad extracelular **(65, 66)**.

Las hormonas sexuales juegan un papel importante dentro de la miotonía congénita. En este sentido, un estudio realizado en ovocitos de *Xenopus* con canales de cloruro clonados de músculo esquelético demostró una inhibición importante de estos canales por efectos no genómicos de la



progesterona y la testosterona (67, 68). Los síntomas en los pacientes tienden a empeorar durante el embarazo (55).

Tabla No. 1. Comparación entre las miotonías tipo Thomsen y tipo Becker

Característica	Tipo Thomsen	Tipo Becker
Patrón de herencia	Autosómica dominante (14)	Autosómica recesiva (14)
Edad aparición (bimodal)	Infancia o niñez temprana (55) Tercera a cuarta década (56)	4 a 12 años (55) Tercera a cuarta década (56)
Rigidez muscular	Leve (54)	Severa (54)
Debilidad muscular	Ausente (57,58)	Debilidad distal leve progresiva y episodios de debilidad transitoria (57, 58)
Hipertrofia muscular	Moderada (55, 57, 59)	Leve (55, 57, 59)

Fuente: Elaboración propia a partir de referencias (14,54-59).

DISCUSIÓN

Esta revisión denota el papel protagónico de los canales ClC-1 en la estabilización del potencial de membrana en reposo, la repolarización del potencial de acción y el balance iónico de la fibra muscular esquelética. Se evidenciaron los múltiples factores que influyen en la conductancia al cloruro a través de este canal y la vital importancia que dichos factores pueden tener en la fatiga muscular.

La representación gráfica de los dominios del ClC-1 es variable, lo cual probablemente se relacione con que no existe suficiente claridad de la estructura. Esto repercute en un menor entendimiento de la biología molecular de los pacientes con miotonía congénita.

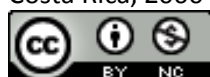
En cuanto a la miopatía congénita, las mutaciones que subyacen dicha enfermedad son abundantes, además, la caracterización fenotípica es muy variable. Por lo que una mejor comprensión de dicha variabilidad conducirá a un abordaje terapéutico dirigido y más apropiado de estos pacientes.

Finalmente, existen publicaciones que respaldan la presencia del ClC-1 en diferentes tejidos. La presente revisión constató que la evidencia del rol que este canal presenta en la fisiología de dichos tejidos es incierta.

CONCLUSIÓN

Es necesario ampliar los horizontes en la búsqueda de la distribución de los dominios de las subunidades del ClC-1 en el espacio, así como su contribución en la funcionalidad electrofisiológica de dicha proteína. Además, un campo de investigación que debe explotarse se relaciona con la interacción entre las mutaciones y la clínica de los pacientes con miopatía congénita, de tal forma que se desarrollen los grupos de investigación con orientación traslacional.

Por último, conocer la función del ClC-1 en otros tejidos como el cerebro permitiría dilucidar nuevos hallazgos electrofisiológicos que ocasionen epilepsia u otros trastornos neurológicos, los cuales hoy permanecen velados.



AGRADECIMIENTOS

Se agradece al Dr. Óscar Brenes García, PhD. por su generosa colaboración. Él brindó la imagen de la Figura No. 2 con registros obtenidos en el Laboratorio de Electrofisiología de la Universidad de Costa Rica, así como por sus sugerencias.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores no declararon ningún conflicto de interés.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Los autores laboraron en la Universidad de Costa Rica durante la gestión del artículo. No hubo fuentes de financiamiento externas.

REFERENCIAS

1. Maduke M, Miller C, Mindell JA. A decade of CLC chloride channels: structure, mechanism, and many unsettled questions. *Annu Rev Biophys Biomol Struct.* 2000; 29(1): 411-438. Consultado: el 4 de octubre de 2018. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10940254>.
2. Imbrici P, Altamura C, Pessia M, Mantegazza R, Desaphy J, Conte D. CLC-1 chloride channels: state-of-the-art research and future challenges. *Front Cell Neurosci.* 2015 Abr 27; 9: 156. Consultado: el 4 de octubre de 2018. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25964741/>.
3. Jentsch TJ, Steinmeyer K, Schwarz G. Primary structure of Torpedo marmorata chloride channel isolated by expression cloning in *Xenopus* oocytes. *Nature.* 1990 Dic 6; 348(6301): 510-514. Consultado: el 4 de octubre de 2018. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2174129/>.
4. Pusch M. Myotonia caused by mutations in the muscle chloride channel gene CLCN1. *Hum Mutat.* 2002 Abr; 19(4): 423-434. Consultado: el 4 de octubre de 2018. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11933197>.
5. Jentsch TJ, Pusch M. CLC Chloride Channels and Transporters: Structure, Function, Physiology, and Disease. *Physiol Rev.* 2018 Jul 1;98(3):1493-1590. Consultado: 4 de octubre de 2018. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29845874>.
6. Jentsch TJ. CLC chloride channels and transporters: from genes to protein structure, pathology and physiology. *Crit Rev Biochem Mol Biol.* 2008 Ene 11; 43(1): 3-36. Consultado: 4 de octubre 2018. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18307107>.
7. Steinmeyer K, Ortland C, Jentsch TJ. Primary structure and functional expression of a developmentally regulated skeletal muscle chloride channel. *Nature.* 1991 Nov 28; 354(6351): 301-304. Consultado: el 4 de octubre de 2018. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1659664>.
8. Bardouille C, Vullhorst D, Jockusch H. Expression of chloride channel 1 mRNA in cultured myogenic cells: a marker of myotube maturation. *FEBS Lett.* 1996 Nov 4; 396(2-3): 177-180. Consultado: el 4 de octubre de 2018. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8914983>.
9. Chen TT, Klassen TL, Goldman AM, Marini C, Guerrini R, Noebels JL. Novel brain expression of CLC-1 chloride channels and enrichment of CLCN1 variants in epilepsy. *Neurology.* 2013 Mar 19; 80(12): 1078-1085. Consultado: el 4 de octubre de 2018. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23408874>.
10. Accardi A, Picollo A. CLC channels and transporters: proteins with borderline personalities. *Biochim Biophys Acta.* 2010 Ago; 1798(8): 1457-1464. Consultado: 4 de octubre de 2018. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20188062>.
11. Poroča DR, Pelis RM, Chappe VM. CLC Channels and Transporters: Structure, Physiological Functions, and Implications in Human Chloride Channelopathies. *Front Pharmacol.* 2017 Mar 23; 8: 151. Consultado: el 4 de octubre de 2018. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2838>.
12. Tang C-Y, Chen T-Y. Physiology and pathophysiology of CLC-1: mechanisms of a chloride channel disease, myotonia. *J Biomed Biotechnol.* 2011; 2011:2011:685328. Consultado: el 4 de octubre de 2018. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22187529>.
13. Orsini C, Petillo R, D'Ambrosio P, Ergoli M, Picillo E, Scutifero M, et al. CLCN1 Molecular Characterization in 19 South-Italian Patients With Dominant and Recessive Type of Myotonia Congenita. *Front Neurol.* 2020 Feb 6;11. Consultado: 19 de febrero de 2021. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32117024/>.
14. Jentsch TJ, Neagoe I, Scheel O. CLC chloride channels and transporters. *Curr Opin Neurobiol.* 2005 Jun;



- 15(3): 319–25. Consultado: el 4 de octubre de 2018. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S095943880500067X>.
15. Jentsch TJ, Stein V, Weinreich F, Zdebik AA. Molecular Structure and physiological function of chloride channels. *Physiol Rev.* 2002 Abr; 82(2): 503–568. Consultado: el 4 de octubre 2018. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11917096>.
 16. Bækgaard Nielsen O, de Paoli FV, Riisager A, Pedersen TH. Chloride Channels Take Center Stage in Acute Regulation of Excitability in Skeletal Muscle: Implications for Fatigue. *Physiology (Bethesda).* 2017 Nov; 32(6): 425–434. Consultado: el 4 de octubre de 2018. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29021362>.
 17. Jentsch TJ. Chloride and the endosomal-lysosomal pathway: emerging roles of CLC chloride transporters. *J Physiol.* 2007 Feb 1; 578(Pt 3): 633–640. Consultado: el 4 de octubre de 2018. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17110406>.
 18. Wang K, Preisler SS, Zhang L, Cui Y, Missel JW, Grønberg C et al. Structure of the human CLC-1 chloride channel. *PLoS Biol.* 2019 Abr 25; 17(4): E3000218. Consultado: el 14 de diciembre de 2020. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31022181/>.
 19. Stölting G, Fischer M, Fahlke C. CLC-1 and CLC-2 form hetero-dimeric channels with novel protopore functions. *Pflügers Arch-Eur J Physiol.* 2014 Mar 19; 466(12): 2191–2204. Consultado: 4 de octubre de 2018. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s00424-014-1490-6>.
 20. Lorenz C, Pusch M, Jentsch TJ. Heteromultimeric CLC chloride channels with novel properties. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996 Nov 12; 93(23): 13362–13366. Consultado: el 4 de octubre de 2018. Disponible en: <http://www.pnas.org/content/93/23/13362>.
 21. Allard B. From excitation to intracellular Ca²⁺ movements in skeletal muscle: Basic aspects and related clinical disorders. *Neuromuscul Disord.* 2018 May; 28(5): 394–401. Consultado: el 3 de octubre de 2018. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29627324>.
 22. Bennetts B, Rychkov GY, Ng H-L, Morton CJ, Stapleton D, Parker MW et al. Cytoplasmic ATP-sensing domains regulate gating of skeletal muscle CLC-1 chloride channels. *J Biol Chem.* 2005 Set 16; 280(37): 32452–32458. Consultado: el 3 de octubre de 2018. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16027167>.
 23. Greig CA, Jones DA. Muscle physiology and contraction. *Surg.* 2016 Mar 1; 34(3): 107–114. Consultado: el 3 de octubre de 2018. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0263931916000053>.
 24. Pedersen TH, Riisager A, de Paoli FV, Chen T-Y, Nielsen OB. Role of physiological CLC-1 Cl⁻ ion channel regulation for the excitability and function of working skeletal muscle. *J Gen Physiol.* 2016 Abr; 147(4): 291–308. Consultado: el 3 de octubre de 2018. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27022190>.
 25. Cannon SC. Channelopathies of skeletal muscle excitability. *Compr Physiol.* 2016 Abr 15; 5(2): 761–790. Consultado: el 5 de octubre de 2018. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4754081/>.
 26. Aromataris EC, Rychkov GY. CLC-1 chloride channel: matching its properties to a role in skeletal muscle. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2006 Nov; 33(11): 1118–1123. Consultado: el 5 de octubre de 2018. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1440-1681.2006.04502.x>.
 27. Fahlke C. Chloride channels take center stage in a muscular drama. *J Gen Physiol.* 2011 Ene; 137(1): 17–19. Consultado: el 4 de octubre de 2018. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21149545>.
 28. De Paoli FV, Broch-Lips M, Holm T, Nielsen OB. Relationship between membrane Cl⁻ conductance and contractile endurance in isolated rat muscles. *J Physiol.* 2013 Ene 15; 591(Pt 2): 531–545. Consultado: el 5 de octubre de 2018. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3577536/>.
 29. Bähring R, Barghaan J, Westermeier R, Wollberg J. Voltage sensor inactivation in potassium channels. *Front Pharmacol.* 2012 May 23; 3: 100. Consultado: el 6 de diciembre de 2018. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22654758>.



30. Accardi A, Pusch M. Fast and slow gating relaxations in the muscle chloride channel CLC-1. *J Gen Physiol.* 2000 Set; 116(3): 433-444. Consultado: el 4 de octubre de 2018. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10962018>.
31. Tsujino A, Kaibara M, Hayashi H, Eguchi H, Nakayama S, Sato K et al. A CLCN1 mutation in dominant myotonia congenita impairs the increment of chloride conductance during repetitive depolarization. *Neurosci Lett.* 2011 Abr 25; 494(2): 155-160. Consultado: el 4 de octubre de 2018. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21385601>.
32. Leermakers PA, Dybdahl KLT, Husted KS, Riisager A, de Paoli FV, Pinós T et al. Depletion of ATP Limits Membrane Excitability of Skeletal Muscle by Increasing Both CLC1-Open Probability and Membrane Conductance. *Front Neurol.* 2020 Jun 19; 11: 541. Consultado: el 16 de diciembre de 2020. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32655483/>.
33. Pedersen TH, De Paoli F, Nielsen OB. Increased excitability of acidified skeletal muscle. *J Gen Physiol.* 2005 Feb;125(2): 237-246. Consultado: el 3 de octubre de 2018. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15684096>.
34. De Paoli FV, Overgaard K, Pedersen TH, Nielsen OB. Additive protective effects of the addition of lactic acid and adrenaline on excitability and force in isolated rat skeletal muscle depressed by elevated extracellular K⁺. *J Physiol.* 2007 Jun 1; 581(2): 829-839. Consultado: el 4 de octubre de 2018. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1113/jphysiol.2007.129049>.
35. Bennetts B, Parker MW, Cromer BA. Inhibition of Skeletal Muscle CLC-1 Chloride Channels by Low Intracellular pH and ATP*. *J Biol Chem.* 2007 Nov 9; 282(45): 32780-32791. Consultado: el 4 de octubre de 2018. Disponible en: <http://www.jbc.org/lookup/doi/10.1074/jbc.M703259200>.
36. Tseng P-Y, Bennetts B, Chen T-Y. Cytoplasmic ATP Inhibition of CLC-1 Is Enhanced by Low pH. *J Gen Physiol.* 2007 Ago; 130(2): 217-221. Consultado: el 4 de octubre de 2018. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2151639/>.
37. Rychkov GY, Pusch M, Astill DS, Roberts ML, Jentsch TJ, Bretag AH. Concentration and pH dependence of skeletal muscle chloride channel CLC-1. *J Physiol.* 1996 Dic; 497(Pt 2): 423-435. Consultado: el 4 de octubre de 2018. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1160994>.
38. Bennetts B, Yu Y, Chen T-Y, Parker MW. Intracellular β -Nicotinamide Adenine Dinucleotide Inhibits the Skeletal Muscle CLC-1 Chloride Channel. *J Biol Chem.* 2012 Jul 27; 287(31): 25808-25820. Consultado: el 4 de octubre de 2018. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3406667/>.
39. Zhang X-D, Tseng P-Y, Chen T-Y. ATP Inhibition of CLC-1 Is Controlled by Oxidation and Reduction. *J Gen Physiol.* 2008 Set 29; 132(4): 421-428. Consultado: el 4 de octubre de 2018. Disponible en: <https://rupress.org/jgp/article/132/4/421/43890/ATP-Inhibition-of-CLC-1-Is-Controlled-by-Oxidation>.
40. Brinkmeier H, Jockusch H. Activators of protein kinase C induce myotonia by lowering chloride conductance in muscle. *Biochem Biophys Res Commun.* 1987 Nov 13; 148(3): 1383-1389. Consultado: el 4 de octubre de 2018. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006291X87802851>.
41. Rosenbohm A, Rüdél R, Fahlke C. Regulation of the human skeletal muscle chloride channel hCLC-1 by protein kinase C. *J Physiol.* 1999 Feb 1; 514(Pt 3): 677-685. Consultado: el 4 de octubre de 2018. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2269114/>.
42. Hsiao K-M, Huang R-Y, Tang P-H, Lin M-J. Functional Study of CLC-1 Mutants Expressed in *Xenopus* Oocytes Reveals that a C-terminal Region Thr891-Ser892-Thr893 is Responsible for the Effects of Protein Kinase C Activator. *Cell Physiol Biochem.* 2010; 25(6): 687-694. Consultado: el 4 de octubre de 2018. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/Abstract/315088>.
43. Riisager A, De Paoli FV, Yu W-P, Pedersen TH, Chen T-Y, Nielsen OB. Protein kinase C-dependent regulation of CLC-1 channels in active human muscle and its effect on fast and slow gating. *J Physiol.* 2016 Jun 15; 594(12): 3391-3406. Consultado: el 4 de octubre de 2018. Disponible en: <https://physoc.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1113/JP271556>.



44. Pedersen TH, Macdonald WA, De Paoli FV, Gurung IS, Nielsen OB. Comparison of regulated passive membrane conductance in action potential-firing fast- and slow-twitch muscle. *J Gen Physiol.* 2009 Oct 1; 134(4): 323–337. Consultado: el 4 de octubre de 2018. Disponible en: <http://jgp.rupress.org/content/134/4/323.long>.
45. Bennetts B, Roberts ML, Bretag AH, Rychkov GY. Temperature dependence of human muscle CLC-1 chloride channel. *J Physiol.* 2001 Ago 15; 535(Pt 1): 83–93. Consultado: el 4 de octubre de 2018. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2278758/>.
46. De Paoli FV, Ørtenblad N, Pedersen TH, Jørgensen R, Nielsen OB. Lactate *per se* improves the excitability of depolarized rat skeletal muscle by reducing the Cl⁻ conductance. *J Physiol.* 2010 Dec 1; 588(23): 4785–4794. Consultado: el 4 de octubre de 2018. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1113/jphysiol.2010.196568>.
47. Morales F, Cuenca P, Del Valle G, Vásquez M, Brian R, Sittenfeld M et al. Clinical and molecular diagnosis of a Costa Rican family with autosomal recessive myotonia congenita (Becker disease) carrying a new mutation in the CLCN1 gene. *Rev Biol Trop.* 2008 Mar; 56(1): 1–11. Consultado: el 4 de octubre de 2018. Disponible en: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-77442008000100001.
48. Morales F, Cuenca P, Del Valle G, Vásquez M, Brian R, Sittenfeld M et al. Clinical and molecular diagnosis of a Costa Rican family with autosomal recessive myotonia congenita (Becker disease) carrying a new mutation in the CLCN1 gene. *Rev biol trop.* 2008 Mar; 56(1): 1–11. Consultado: el 4 de octubre de 2018. Disponible en: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-77442008000100001.
49. Lossin C, George AL. Chapter 2 Myotonia Congenita. *Adv Genet.* 2008 Consultado: 2018 Oct 4. p. 25–55. Consultado: el 4 de octubre de 2018. Disponible en: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S006526600801002X>. Página de inicio de HGMD®. Consultado: 2021 Feb 18. Consultado: el 18 de febrero de 2021. Disponible en: <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>.
50. Papponen H, Nissinen M, Kaisto T, Myllylä V V, Myllylä R, Metsikkö K. F413C and A531V but not R894X myotonia congenita mutations cause defective endoplasmic reticulum export of the muscle-specific chloride channel CLC-1. *Muscle Nerve.* 2008 Mar; 37(3): 317–325. Consultado: el 4 de octubre de 2018. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/mus.20922>.
51. Lee T-T, Zhang X-D, Chuang C-C, Chen J-J, Chen Y-A, Chen S-C, et al. Myotonia Congenita Mutation Enhances the Degradation of Human CLC-1 Chloride Channels. Dryer SE, editor. *PLoS One.* 2013 Feb 12; 8(2): e55930. Consultado: el 4 de octubre de 2018. Disponible en: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0055930>.
52. Vindas-Smith R, Fiore M, Vásquez M, Cuenca P, del Valle G, Lagostena L et al. Identification and Functional Characterization of CLCN1 Mutations Found in Nondystrophic Myotonia Patients. *Hum Mutat.* 2016 Ene 1; 37(1): 74–83. Consultado: el 18 de febrero de 2021. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/humu.22916>.
53. Brenes O, Barbieri R, Vásquez M, Vindas-Smith R, Roig J, Romero A et al. Functional and Structural Characterization of CLC-1 and Na_v 1.4 Channels Resulting from CLCN1 and SCN4A Mutations Identified alone and Coexisting in Myotonic Patients. *Cells.* 2021 Feb 11; 10(2): 1–20. Consultado: el 18 de febrero de 2021. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2073-4409/10/2/374>.
54. Pusch M, Steinmeyer K, Koch MC, Jentsch TJ. Mutations in dominant human myotonia congenita drastically alter the voltage dependence of the CLC-1 chloride channel. *Neuron.* 1995 Dic; 15(6): 1455–1463. Consultado: el 29 de noviembre de 2018. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8845168>.
55. Basu A, Nishanth P, Ifatureti O. Pregnancy in women with myotonia congenita. *Int J Gynecol Obstet.* 2009 Jul; 106(1): 62–63. Consultado: 4 de octubre de 2018. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1016/j.ijgo.2009.01.031>.
56. Dunø M, Vissing J. Myotonia Congenita. *Gene Reviews®.* 2015 Ago 3; Consultado: el 4 de octubre de 2018. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1355/>.
57. Coote DJ, Davis MR, Cabrera M, Needham M, Laing NG, Nowak KJ. Clinical Utility Gene Card for: autosomal dominant myotonia congenita (Thomsen



- Disease). *Eur J Hum Genet.* 2018 Jul 26; 26(7): 1072–1077. Consultado: el 4 de octubre de 2018. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/s41431-017-0065-3>.
58. Miller TM. Differential diagnosis of myotonic disorders. *Muscle Nerve.* 2008 Mar; 37(3): 293–299. Consultado: el 4 de octubre de 2018. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/mus.20923>.
59. Colding-Jørgensen E. Phenotypic variability in myotonia congenita. *Muscle Nerve.* 2005 Jul; 32(1): 19–34. Consultado: el 4 de octubre de 2018. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/mus.20295>.
60. Jurkat-Rott K, Rüdell R, Lehmann-Horn F. Muscle Channelopathies: Myotonias and Periodic Paralysis. *Neuromuscul Disord* Infancy, Childhood, Adolesc. 2015 Ene 1; 719–734. Consultado: el 29 de noviembre de 2018. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0978012417044500038X?via%3Dihub>.
61. Wu F, Ryan A, Devaney J, Warnstedt M, Korade-Mirnic Z, Poser B et al. Novel CLCN1 mutations with unique clinical and electrophysiological consequences. -PubMed - NCBI. *Brain.* 2002; 125(11): 2392–2407. Consultado: el 4 de octubre de 2018. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Novel+CLCN1+mutations+with+unique+clinical+and+electrophysiological+consequences>.
62. Altamura C, Desaphy JF, Conte D, De Luca A, Imbrici P. Skeletal muscle CLC-1 chloride channels in health and diseases. *Pflugers Arch;* 2020 Jul; 472(7): 961–975. Consultado: el 14 de enero de 2021. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32361781/>.
63. Meola G S V. Therapy in myotonic disorders and in muscle channelopathies. *Neurol Sci.* 2000; 21(5 Suppl): S953– S961. Consultado: el 3 de octubre de 2018. Disponible en: https://air.unimi.it/retrieve/handle/2434/209788/256490/NEUROL_SCI_2000- Meola-Sansone.pdf.
64. Van Beekvelt MCP, Drost G, Rongen G, Stegeman DF, Van Engelen BGM, Zwarts MJ. Na⁺-K⁺-ATPase is not involved in the warming-up phenomenon in generalized myotonia. *Muscle Nerve.* 2006 Abr; 33(4): 514–523. Consultado: el 4 de octubre de 2018. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/mus.20483>.
65. Lossin C. Nav_v 1.4 slow-inactivation: is it a player in the warm-up phenomenon of myotonic disorders? *Muscle Nerve.* 2013 Abr; 47(4): 483–487. Consultado: el 29 de noviembre de 2018. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/mus.23713>.
66. Hoppe K, Chaiklieng S, Lehmann-Horn F, Jurkat-Rott K, Wearing S, Klingler W. Elevation of extracellular osmolarity improves signs of myotonia congenita in vitro: a preclinical animal study. *J Physiol.* 2018 Oct 3; Consultado: el 29 de noviembre de 2018. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1113/JP276528>.
67. Fialho D, Kullmann DM, Hanna MG, Schorge S. Non-genomic effects of sex hormones on CLC-1 may contribute to gender differences in myotonia congenita. *Neuromuscul Disord.* 2008 Nov; 18(11): 869–872. Consultado: el 4 de octubre de 2018. Disponible en: [https://www.nmd-journal.com/article/S0960-8966\(08\)00572-5/fulltext](https://www.nmd-journal.com/article/S0960-8966(08)00572-5/fulltext).

AUTOR DE CORRESPONDENCIA

Solís Vargas, Monserrath
Email: monsol37@gmail.com

DECLARACIÓN DE CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

Bartels Mora, Dylan Andrés:

- Participación en la evaluación de la literatura pertinente, redacción y revisión del manuscrito.
- Participación en la elaboración y diseño de las tablas y figuras del trabajo final.
- Discusión de los resultados.
- Revisión y aprobación de la versión final del trabajo.

González Castellón, Carolina Abigail:

- Participación en la evaluación de la literatura pertinente, redacción y revisión del manuscrito.
- Participación en la elaboración y diseño de las tablas y figuras del trabajo final.
- Discusión de los resultados.
- Revisión y aprobación de la versión final del trabajo.

Solís Vargas, Montserrat:



- a. Organización logística y autora corresponsal.
- b. Participación en la evaluación de la literatura pertinente, redacción y revisión del manuscrito.
- c. Participación en la elaboración y diseño de las tablas y figuras del trabajo final.
- d. Discusión de los resultados.
- e. Revisión y aprobación de la versión final del trabajo.
- f. Comparte la primera autoría con Bartels Mora, Dylan Andrés y González Castellón, Carolina Abigail

Monge Rodríguez, Silvia Leticia:

- a. Realización de los objetivos del trabajo.
- b. Participación en la evaluación de la literatura pertinente, redacción y revisión del manuscrito.
- c. Participación en la elaboración y diseño de las tablas y figuras del trabajo final.
- d. Discusión de los resultados.
- e. Revisión y aprobación de la versión final del trabajo.

