

OPUS PÓSTUMO

Este editorial trata sobre hechos significativos en el conocimiento de la *miastenia gravis* que ocurrieron en cuatro continentes. Comienza en Calabar, en el sudeste de Nigeria, África, continúa en Londres, luego en Taiwán y finaliza en Buenos Aires pocos meses atrás.

En Calabar crece una planta, *eseré*, como la conocían los locales, o *Physostigma venenosum*, su denominación científica, cuyo fruto, el haba del calabar era utilizada en ritos y ceremonias por los nativos y que fue la fuente de una droga conocida como antagonista de la atropina ya en el siglo XIX, la eserina o fisostigmina. La droga es un clásico anticolinesterásico, efecto clave para dilucidar el mecanismo de la transmisión neuromuscular en las primeras décadas del siglo pasado -premio Nobel mediante- y además el primer tratamiento efectivo para la *miastenia gravis* y del glaucoma¹.

El hospital St. Alfege, al sudeste de Londres, era el lugar de trabajo de Mary B. Walker, pionera en el tratamiento racional de la *miastenia*. En su muy breve carta publicada en *Lancet* en 1934, aclaraba que utilizó la fisostigmina por la similitud que observaba entre los signos de la *miastenia* con la intoxicación por curare, esperando que el bloqueo de la hidrólisis de la acetilcolina produjera el beneficio esperado². Un experimento clásico: el tratamiento de un enfermo con un hallazgo que le permitió obtener su diploma de doctor en medicina. Su idea fue distinta a la de los datos adelantados por Lazar Remen, dos años antes, utilizando la misma droga en miasténicos, aunque la publicación nació con una herida mortal: la interpretación del resultado nada tenía que ver con el mecanismo fisiológico involucrado sino que se sumergió en la ciénaga del metabolismo de la glicina³. Poco tiempo después Walker desarrolló con la empresa Roche la neostigmina, un compuesto que se administra por vía oral. Remen luego se dedicó a la ginecología. En 2009 A. Ohry⁴ reclamaba que se reconociese el artículo de Remen, referencia que nosotros incluimos en una revisión del tema en 1974, en castellano⁵, y quizás la explicación por la cual el articulista no nos cita. Es posible que el idioma fuese la razón por la cual Mary Walker no menciona el trabajo de Remen, escrito en alemán. Reiteramos la época, década de 1930, cuando los trabajos se consultaban en forma directa en las revistas que el interesado tenía a mano.

Taiwán, década de 1950. Dos investigadores, CC Chang y CY Lee, estudian los venenos de algunas serpientes; uno de ellos les llama la atención y en 1963 lo aíslan de la serpiente *Bungarus multicinctus*. Lo llaman *bungarotoxina*, una de las más poderosas toxinas que existen en la naturaleza⁶. Con el



tiempo se descubrió que la toxina se une en forma irreversible a los receptores nicotínicos en la unión neuromuscular y de allí la parálisis, fallo respiratorio y muerte de la víctima, y por esto se convierte en una de las principales herramientas farmacológicas para el estudio de la transmisión neuromuscular, que permitió estudiar el número y distribución de los receptores nicotínicos en músculos normales y enfermos como en la *miastenia gravis*. La bungarotoxina le permitió al grupo de S. Numa aislar, en 1982, la proteína constitutiva del receptor, la primera en su tipo, y producir anticuerpos dirigidos hacia los receptores nicotínicos utilizados en los modelos de la enfermedad⁷.

Buenos Aires. El 4 de agosto de 2016 el Dr. Claudio Mazia me entregó la prueba de galera de un capítulo que escribí para el libro sobre *miastenia* que estaba preparando desde el año anterior. Para entonces Mazia estaba muy enfermo y sabía que no le quedaba mucho tiempo de vida. Con una entereza y fortaleza singular -era un sobreviviente de la polio- siguió convocando a investigadores y especialistas, varios extranjeros de fama mundial, para que colaboren en la obra. Mazia escribió un capítulo, colaboró en otros tres, revisó los restantes y coordinó la traducción de los escritos del inglés al castellano. Le alcanzó el tiempo para redactar un prólogo donde explica el porqué de un libro en la época de la Internet. Quería presentar a la comunidad hispanoparlante los avances más significativos sobre la *miastenia* y otras enfermedades neuromusculares, abarcando desde los aspectos básicos hasta los clínicos, una idea directriz que guió su carrera, y en castellano, para que el libro fuera una defensa de esta lengua, esquivando a una parte considerable de nuestra comunidad científica. En abril de 2017 el texto con 24 capítulos y 335 páginas salió publicado⁸, la portada es la figura de este editorial. Mazia no vivió para verlo, falleció en los primeros días de febrero de este año. En el correo enviado con la prueba de galera había agregado dos palabras: "todo llega" y con este libro -su obra- la frase adquiere sentido, la trascendencia más allá de su vida.

Basilio A. Kotsias

Instituto de Investigaciones Médicas A. Lanari, Universidad de Buenos Aires, Argentina

e-mail: kotsias@retina.ar

1. Dworacek B, Ruprecht J. Physostigmine: short history and its impact on anaesthesiology of present days. *International Congress Series* 2002; 1242: 87-93.
2. Walker MB. Treatment of myasthenia gravis with physostigmine. *Lancet* 1934; 1: 1200-1.
3. Remen L. Zur Pathogenese und Therapie der Myasthenia gravis pseudo paralytica. *Dtsch Ztschr f Nervenheilkunde* 1932; 128: 66 (Abstract).
4. Ohry A. Dr Lazar Remen (1907-74): a forgotten pioneer in the treatment of myasthenia gravis. *J Med Biogr* 2009; 17: 73-4.
5. Kotsias BA, Muchnik S. Myasthenia gravis. *Fisiopatología. Medicina (B Aires)* 1974; 36: 480-90.
6. Chang CC, Chen TF, Chuang S-T. N,O-di and N,N,O-tri (3H) acetyl -bungarotoxins as specific labelling agents of cholinergic receptors. *Br J Pharmac* 1973, 47: 147-60.
7. Noda M, Takahashi H, Tanabe T, et al. Primary structure of alpha-subunit precursor of *torpedo californica* acetylcholine receptor deduced from cDNA sequence. *Nature* 1982; 299:793-7.
8. Mazia CG. La miastenia gravis y problemas relacionados. Buenos Aires: Inter-Médica, 2017.