

Miastenia Gravis

DR. FRANCIS FOLDES* y
DR. JOSÉ E. USUBIAGA**

LA miastenia gravis (m.g.) es una enfermedad neuromuscular crónica caracterizada por debilidad muscular y fatigabilidad rápida. Casi todos los pacientes miasténicos tienen exacerbaciones y remisiones espontáneas en algún momento de su evolución.

Willis, en 1672, fue el primero en describir los signos y síntomas de la m.g. Jolly, en 1895, fue el primero en calificar a esta enfermedad como "miastenia gravis pseudo-paralítica". La incidencia estimada de la m.g. es de uno en 20.000 (45). Es más frecuente en el sexo femenino (proporción tres a dos), y aparece más tempranamente en las mujeres (tercera década) que en los hombres (séptima década) (6). Dado que es una enfermedad relativamente rara, muchos médicos pueden no encontrar un paciente miasténico en el curso de su práctica. En el pasado, la falta de conocimiento de esta enfermedad demoraba el diagnóstico correcto. Actualmente las cosas han mejorado, y excepto en los casos benignos, la m.g. se diagnostica precozmente.

Es generalmente aceptado que el defecto fisiopatológico de la m.g. ocurre en la unión

mioneural. Sin embargo, a pesar de las investigaciones tendientes a conocer sus causas, la etiología de la m.g. es aún desconocida. Por este motivo, el tratamiento es sintomático y los resultados son variables.

La unión mioneural del enfermo miasténico se diferencia considerablemente de la del individuo normal. Un mejor conocimiento de los cambios morfológicos y funcionales responsables de la dificultad en la transmisión neuromuscular es esencial para un mejor diagnóstico y tratamiento del enfermo miasténico. Para entender las bases teóricas de otras hipótesis del origen de la miastenia (por ejemplo, la teoría de la autoinmunidad (78)), es necesario estudiar los cambios patológicos que ocurren en otros órganos. Por ejemplo, del timo, que se encuentra frecuentemente afectado en los sujetos miasténicos. Por lo tanto, antes de embarcarnos en aspectos clínicos del cuidado del enfermo miasténico deben discutirse primeramente los conceptos básicos morfológicos y fisiológicos. Debido a la falta de tiempo y espacio preferimos citar artículos que actualizan el tema, en vez de incluir múltiples referencias individuales.

* Profesor de Anestesiología del Colegio de Medicina A. Einstein y del Hospital Montefiore, New York.

** Profesor Asociado de Anestesiología y de Farmacología. Escuela de Medicina de la Universidad de Miami, Miami, Florida.

Propiedades de la Unión Neuromuscular Miasténica

Existen importantes diferencias entre las propiedades de la unión mioneural normal y la del enfermo miasténico. Aun cuando las causas de estas diferencias se discuten, las manifestaciones neurofisiológicas y farmacológicas son aceptadas y reconocidas universalmente

1. Respuestas a la Estimulación del Nervio Motor

La respuesta electromiográfica del músculo miasténico a la estimulación eléctrica supramáxima del nervio motor disminuye únicamente en casos severos (9). Sin embargo, a diferencia del músculo normal, existe una disminución progresiva en la respuesta a estímulos aislados. Esta facilitación es seguida pocos minutos más tarde por una segunda fase de depresión (10).

2. Respuesta a los Agentes Depolarizantes y no Depolarizantes

En el sujeto miasténico hay una menor sensibilidad al efecto depolarizante de la acetilcolina inyectada intraarterialmente (11, 12, 13). La inyección intraarterial de colina, en lugar de producir un bloqueo por depolarización como en los sujetos normales, causa en los miasténicos un bloqueo no depolarizante (14). El miasténico reacciona también anormalmente a los relajantes depolarizantes y no depolarizantes. Todos los músculos, muy especialmente los músculos no tomados por la enfermedad (15), son resistentes al decamentonio (16, 17, 18) y a la succinilcolina (19). El decamentonio produce inmediatamente un bloqueo tipo 2, reversible por la neostigmina (Prostigmina) (21).

En contraste a su sensibilidad disminuida a los agentes depolarizantes, el enfermo

miasténico tiene una sensibilidad aumentada a la d-tubocurarina (22, 23) y a la gallamina (24).

Cambios Morfológicos en el Aparato Neuromuscular

El primer cambio morfológico observado en la m.g. fue descrito por Weigert, en 1901, en biopsias musculares de enfermos miasténicos (25). Posteriormente se encontraron anomalías en la arquitectura tisular, cambios inflamatorios y atrofia muscular simple (26). Sin embargo, la mayor parte de los investigadores opinan que estos cambios ocurren únicamente en algunos músculos. Ciertamente no son patognomónicos de esta enfermedad ya que también se encuentran en otras afecciones ej. en el bocio exoftálmico (27) y en la artritis reumatoidea (28). Por este motivo no puede culparse a estos cambios estructurales del defecto en la transmisión neuromuscular del enfermo miasténico (28).

Con la introducción de nuevas técnicas de investigaciones histológicas: tinte vital (29), microscopia electrónica (30, 31) e histoquímica (32), se revelaron cambios morfológicos sutiles en las arborizaciones terminales del nervio motor, en la unión mioneural y en la fibra muscular del miasténico. Los hallazgos de importancia para discutir la etiología de la m.g. serán presentados a continuación. Una descripción detallada se puede encontrar en los trabajos de Woolf (33). Fenichel (34) y Zacks y colaboradores (35), así también como las discusiones del Tercer Simposio Internacional de miastenia gravis llevado a cabo del 1 al 3 de febrero de 1965 en Nueva York, (Blumberg, Engel, y McFarlin (36).

Sistema Nervioso Central y Periférico

Excepto en las arborizaciones terminales del nervio motor, no se han encontrado

cambios morfológicos en el sistema nervioso central o periférico del miasténico.

a) *Arborizaciones terminales motoras*

Los cambios morfológicos en las arborizaciones terminales motoras incluyen: a. Arborización irregular del terminal motor (38). b. Terminales motores distróficos con estiramiento y ausencia de ramificaciones laterales (39). c. Ramificaciones irregulares y aumentadas de tamaño (40). La microscopia electrónica también ha mostrado que el número de vesículas sinápticas del terminal nervioso que contienen acetilcolina es aproximadamente similar al del individuo normal (33, 35).

b) *Unión mioneural*

Las dos principales anormalidades descritas por Woolf (33) en la unión mioneural son las membranas terminales del tipo displástico y del tipo miopático o miosítico. En el primer tipo, la membrana terminal se estira o se fragmenta (41). En el segundo tipo además de existir un estiramiento, la membrana aparece desorganizada. En un principio Woolf (42) consideró al tipo displástico como un defecto congénito que *predispone* al desarrollo de la m.g. Hoy (33), es de la opinión que el tipo displástico es *secundario* al defecto de transmisión neuromuscular y representa un mecanismo compensatorio que también se encuentra en el músculo denervado (43). Es como si el organismo tratara de compensar el déficit en la transmisión neuromuscular (30) con un ensanchamiento de la región sináptica. Esta hipótesis ha sido corroborada por el hallazgo de colinesterasa en sitios vecinos a las membranas terminales displásticas (30). El segundo tipo de membrana terminal o miosítico se encuentra frecuentemente en zonas de linforragia y probablemente es secundario a cambios inflamatorios o degenerativos (30).

Las membranas terminales miasténicas pueden no estar elongadas, sino aparecer de tamaño normal o aún reducido (33, 40). En las membranas atrofiadas, el axoplasma terminal puede estar reemplazado por el citoplasma de las células de Schwann (44). Estas membranas terminales atrofiadas se encuentran con mayor frecuencia en miasténicos resistentes a la neostigmina.

c) *Fibra muscular*

Además de los cambios inflamatorios y atróficos ya mencionados, el músculo miasténico presenta otras anormalidades. En ocasiones una fibra muscular única puede tener múltiples membranas terminales (38). La electromicroscopia revela una pobreza en el número de los fondos de saco primarios y secundarios y un ensanchamiento de la fisura sináptica (30, 36, 45, 46). Otra característica del músculo miasténico, es que varias fibras atrofiadas pueden estar juntas, formando una "lesión agrupada" (47). Los cambios de tipo inflamatorio aparecen más frecuentemente en autopsias de enfermos con una miastenia de muy corta evolución. Por el contrario, las lesiones agrupadas (indicativas de cambios degenerativos) prevalecen en los especímenes de enfermos crónicos (34).

Interpretación de los cambios Morfológicos

La interpretación de los cambios morfológicos del aparato neuromuscular es difícil. No se sabe a ciencia cierta si estos cambios *causan* o son la *consecuencia* del proceso miasténico. Tampoco se sabe cuál es la lesión primaria (*neuropática* o *miopática*) o si ambas aparecen *simultáneamente*, debido a un tercer factor etiológico hasta ahora desconocido (34). Para confundir más las cosas, los cambios morfológicos no son uniformes, existe una falta de co-

relación entre el grado de anormalidad estructural y la severidad de la evolución clínica, y finalmente en ocasiones se encuentran cambios similares en músculos de enfermos no miasténicos, ej. en tirotóxicosis (27), artritis (28), enfermedad vascular colágena, y poliomiinitis (48). Muchas de las enfermedades con cambios morfológicos mioneurales similares a los de la m.g. son consideradas como de naturaleza autoinmune. Esto hace pensar, que los cambios morfológicos de la m.g. pueden también considerarse como evidencia de una etiología autoinmune.

Otros Cambios Morfológicos

En el miasténico, además de los cambios morfológicos mioneurales, existen otros localizados al timo, tiroides, y corazón.

Timo

El primer vínculo entre m.g. y timo fue señalado por Weigert en 1901 (25). Este autor encontró un timoma al realizar la autopsia de un paciente miasténico. La correlación entre los cambios estructurales del timo y la m.g. fue estudiada por Castleman y Norris (49) y por Castleman (50, 51). Aproximadamente el 10% de los pacientes miasténicos tienen timomas. De los restantes, el 80% tienen anormalidades microscópicas, aún cuando microscópicamente, el timo aparezca normal. En el 20%, el timo parece normal macro y microscópicamente.

La lesión más prominente del timoma miasténico, es la hiperplasia linfocítica medular caracterizada por la proliferación de los centros germinales. Otros elementos de la medular, ej. los corpúsculos de Hassall no participan en esta hiperplasia. La hiperplasia medular, frecuentemente produce una compresión de la cortical.

Habitualmente el timoma es una lesión bien encapsulada, pero en ocasiones puede

invadir a tejidos vecinos. Muy raramente afecta a órganos distantes a través de metastasis embólicas. Microscópicamente, el timo conserva su estructura regular. El tumor está compuesto por tejidos linfoide y epiteloide en proporciones variables. Aun en el mismo tumor, los elementos linfoides pueden preponderar en un lóbulo y los epiteloide en otro. Los linfocitos tumorales tienen una apariencia semejante a los linfocitos maduros en otras partes del organismo. Las células epiteliales de diferentes tumores pueden variar en tamaño y en apariencia. Cuando el timoma se asocia a la m.g., las células epiteliales son generalmente ovoides. Cuando el timoma no está asociado a la m.g., las células epiteliales son muy delgadas.

Los cambios en el timo del enfermo miasténico tienen un significado especial dado el rol de esta glándula en la inmunidad (52, 53) y en la autoinmunidad (54, 55, 56). De hecho, la teoría actualmente más en boga, es que la m.g. es una enfermedad producida por una lesión de tipo autoinmune (7, 8, 57).

Tiroides

Los cambios histológicos tiroideos característicos de la hiperplasia tiroidea, adenoma macro y microfolucular, fibrosis y atrofia, son más frecuentes en el individuo miasténico que en el normal. En perfecto acuerdo con esto, la incidencia de disfunción tiroidea es mucho mayor en el miasténico que en el no miasténico (60, 61.) La corrección de la enfermedad tiroidea se acompaña frecuentemente de una mejoría de la miastenia.

Corazón

La lesión miocárdica característica de la miastenia gravis es una necrosis focal diseminada, que se acompaña de una reacción

inflamatoria (28, 59). En los enfermos con timoma, la incidencia y severidad de los cambios miocárdicos es mayor (62). Es posible que el daño miocárdico sea la causa de la muerte súbita que ocurre en algunos miasténicos (63).

Pulmón

Algunos pacientes con carcinoma broncogénico (66), generalmente de células pequeñas (64), presentan síntomas bastante similares a los del miasténico (64, 65). El defecto neuromuscular se objetiva farmacológicamente por una sensibilidad aumentada a los relajantes no depolarizantes y por una disminución en la eficacia terapéutica de las drogas anticolinesterásicas (64). Por este motivo el diagnóstico lo hace muchas veces el anestesista, durante una operación, en base al aumento del efecto miorelajante de una dosis normal de un relajante no depolarizante. En algunas ocasiones estas manifestaciones clínicas del síndrome miasténico han llevado al diagnóstico de un carcinoma broncogénico oculto (66a).

Otros órganos

En autopsias de enfermos miasténicos se han encontrado cambios morfológicos inespecíficos en ciertas glándulas endocrinas (pituitarias, suprarrenal). Ello ocurre más frecuentemente si el paciente ha recibido tratamiento hormonal, sea ACTH, corticosteroides, u hormonas sexuales (67). En ocasiones pueden encontrarse cambios estructurales en el hígado y en el sistema hematopoyético (59).

Mecanismos Posibles del Defecto en la Transmisión Neuromuscular

Ya se ha señalado que, aparte de los cambios estructurales en el terminal nervioso motor, no existen otras modificaciones en el sistema nervioso central o periférico

del miasténico (28). Más aún, los cambios morfológicos en la unión neuromuscular podrían ser resultado y no causa de la m.g. (33, 36). Toda la evidencia experimental indica que el defecto fisiopatológico más importante de la miastenia gravis es una dificultad en la transmisión neuromuscular. Sin embargo, una localización más precisa de los cambios estructurales responsables por este defecto está más allá del poder de resolución de nuestros instrumentos ópticos. Además de la necesidad de precisar mejor las alteraciones estructurales (celulares) y ultraestructurales (moleculares) que caracterizan a la miastenia gravis, sería muy importante entender la etiología del proceso responsable de estos cambios, para realizar un tratamiento más racional. Recientemente se ha prestado considerable atención (78) a una teoría, que presenta a la miastenia gravis como una enfermedad de naturaleza autoinmune.

En base a estudios electrofisiológicos y farmacológicos, se ha señalado que en la producción del déficit en la transmisión neuromuscular estarían implicados elementos presinápticos y postsinápticos. Ninguno de los proponentes de estas hipótesis pudo mostrar evidencia terminante en favor de una u otra posibilidad. Sin embargo, es muy útil prever brevemente los resultados de estas experiencias no solamente porque ello ayuda a un mejor entendimiento de los conceptos etiológicos, sino también porque puede llevar a un tratamiento más inteligente del enfermo miasténico. Los mecanismos sugeridos son: *a.* Defecto en la síntesis, en la acumulación en la liberación de acetilcolina: *b.* La presencia de un agente bloqueador neuromuscular endógeno. *d.* Disminución en la sensibilidad de la membrana postsináptica a la acetilcolina. Debe señalarse sin embargo, que aun el conocimiento preciso del sitio y la forma en que

se produce el defecto de la transmisión, no va a resolver necesariamente el enigma etiológico de la miastenia gravis. Tendría que determinarse luego si el defecto en la transmisión radica en la síntesis proteica, por ejemplo, en la colinacetilasa, en el receptor colinérgico, o en otras sustancias, metabolitos anormales, mecanismos autoinmunes o infección por virus (37).

A. *Déficit en la Síntesis, en la Acumulación, y la Liberación de Acetilcolina*

Torda y Woolf (68), Desmidt (10, 69, 70, 71) y Thesleff y sus colaboradores (72, 73, 74), han sugerido que el defecto miasténico radica en los mecanismos presinápticos. Estos autores, sin embargo, difieren en la interpretación de la naturaleza del defecto presináptico. Desmet (10) lo atribuye a una deficiencia en la síntesis de acetilcolina por un mecanismo similar al producido por el hemicholinium (75, 76). Thesleff y sus colaboradores midieron el potencial de placa terminal en músculos miasténicos y concluyeron que existe la liberación de la acetilcolina disminuye en un 80% (73, 74). Esta disminución del contenido de acetilcolina en los paquetes o "cuanta", sería la causa del defecto de la transmisión. Hoffmann (76), sin embargo, al reevaluar la farmacología de los hemicholiniums no encontró ninguna analogía entre el defecto de transmisión causado por estas drogas y el de los miasténicos. Sin embargo concuerda con Thesleff, en que la reducción del contenido cuántico de acetilcolina, es responsable por el defecto presináptico del miasténico.

B. *Aumento de la Actividad Acetilcolinesterásica en la Unión Mioneural*

Luego del descubrimiento de la eficacia terapéutica de las drogas anticolinesterásicas

en los miasténicos, se sugirió que la miastenia podría ser causada por un aumento de la actividad acetilcolinesterásica mioneural. Sin embargo, ningún estudio bioquímico (77, 78), o histoquímico (30, 79) ha mostrado cambios cualitativos o cuantitativos en la enzima acetilcolinesterasa del enfermo miasténico.

C. *Substancias Bloqueadoras Neuromusculares Endógenas*

La presencia de un agente bloqueador neuromuscular endógeno en sujetos miasténicos fue sugerida por Oppenheim (80). Esta posibilidad ha sido investigada muchas veces (ver Földes y McNell-81) sin haberse logrado evidencia concluyente ya sea a favor o en contra de la misma. Recientemente, Goldstein (82) sugirió que una reacción autoinmune podría causar la liberación de una sustancia capaz de dificultar la transmisión neuromuscular en el enfermo miasténico.

D. *Disminución de la Sensibilidad de la Placa Terminal a la Acetilcolina*

Varios investigadores han demostrado una disminución de la sensibilidad de la placa terminal miasténico a la acetilcolina (11, 12), y a otros amonios cuaternarios depolarizantes como el decametonio (16, 83) y la succinilcolina (19). Estas observaciones, hicieron suponer que la causa del defecto en la transmisión neuromuscular del miasténico, sería un aumento de la resistencia de la membrana terminal al agente depolarizante fisiológico, esto es la acetilcolina (14, 84).

Teóricamente la Disminución de la Sensibilidad de la Membrana Terminal a la depolarización podría ser debida a varias causas: 1) a un defecto en la síntesis proteica que alteraría la estructura molecular de la

proteína receptora (85); 2) a una alteración en la permeabilidad de los poros a los diferentes electrolitos (sodio, potasio) que son importantes para el proceso de depolarización-repolarización asociado con la transmisión neuromuscular; 3) podría deberse a la presencia de un agente bloqueador neuromuscular competitivo; 4) a la exposición prolongada de la membrana terminal a agentes depolarizantes (20, 86, 87, 88) ó 5) a cambios en la composición iónica del medio intra o extra-celular (89).

El principal defensor de la teoría que postula la miastenia gravis como producida por una disminución de la sensibilidad de la membrana terminal es Grob (13, 14, 90). Basándose en el efecto que tiene la inyección intrarterial de acetilcolina en la transmisión neuromuscular durante la estimulación supramáxima del nervio cubital (13). Grob describe tres tipos diferentes de bloqueo neuromuscular en el miasténico. El primero es el depolarizante "rápido" y el segundo es el no depolarizante, "tardío" (competitivo) y el tercero es el de bloqueo refractario a la acetilcolina. En enfermos miasténicos que respondían bien al tratamiento anticolinesterásico, la intensidad del bloqueo depolarizante rápido fue menor y la del bloqueo no depolarizante tardío fue mayor que en los sujetos normales. El bloqueo no depolarizante tardío fue revertido por la acetilcolina o por la neostigmina. La administración repetida de acetilcolina disminuyó la reversibilidad del bloqueo por la acetilcolina o la neostigmina; en otras palabras lo transformó en un bloqueo insensible a la acetilcolina. En los pacientes resistentes al tratamiento anticolinesterásico, la depresión rápida causada por la acetilcolina fue marcadamente inhibida, o fue mayor que en los sujetos normales. En ambos casos, este bloqueo no fue revertido por la acetilcolina o por la neostigmina. Es-

tos tres tipos diferentes del bloqueo pueden coexistir simultáneamente en diferentes músculos de un mismo paciente, o aun en diferentes fibras de un mismo músculo. El mismo Grob (13) explica el defecto neuromuscular de la neuropatía carcinomatosa, como debido a una disminución en la liberación del transmisor y no por una desensibilización de la membrana terminal.

E. Aspectos Autoinmunes de la Miastenia Gravis

En 1956, Nastuk y sus colaboradores (91) presentaron la primera evidencia experimental apuntando a la posibilidad de un proceso autoinmune en la patogenia de la m.g. Ellos encontraron que los niveles de complemento sérico de los sujetos miasténicos permanecían relativamente constantes siempre que la enfermedad siguiera un curso estable, pero que bajaban durante las exacerbaciones y se elevaban durante los períodos de remisión. El primero en sugerir que la miastenia gravis podía ser una enfermedad autoinmune fue Smithers en 1939 (92). Este investigador observó similitudes histológicas entre la tiroides de enfermos con enfermedad de Hashimoto (que es un ejemplo aceptado de un desorden autoinmune (93) y el timo de los enfermos miasténicos. La teoría de la autoinmunidad recibió nuevos ímpetus con las publicaciones clínicas de Simpson (7), y con los hallazgos serológicos de Nastuk y colaboradores (8) y Strauss y colaboradores (94). Los estudios histopatológicos de White y Marshall (95) fortalecieron esta hipótesis. La estrecha relación entre timomas y miastenia por un lado y timomas y procesos de autoinmunidad por el otro (52, 54, 96), también aumentaron la posibilidad que la miastenia sea un proceso autoinmune.

Luego de la demostración, por una técnica de inmunofluorescencia, que en el sue-

ro de los miasténicos hay una globulina anormal que se une selectivamente a la banda "A" del músculo estriado, muchos investigadores estudiaron este anticuerpo. Este anticuerpo parece ser una 7S gamaglobulina (61, 97), y ha sido demostrado con varios métodos (ver Weiner y Osserman 98). Este anticuerpo se combina también con el epitelio "mioideo" del timo (99, 100) y con glóbulos rojos tratados con ácido tánico (101) pero no con las células de la unión neuromuscular (102). El hecho que este anticuerpo no se absorbe a la unión mioneural hace improbable que sea el agente directamente responsable por el déficit de la transmisión neuromuscular. Más aún, algunos pacientes con timomas y que tienen autoanticuerpos a las células mioideas, no muestran signos de miastenia (103). Se ha sugerido (82), que la presencia de autoanticuerpos que reaccionen con las células tímicas es una indicación de proceso auto inmune. Ellos causarían inflamación del timo y a su vez la timitis sería responsable por la liberación del agente bloqueador neuromuscular. Este agente bloqueador neuromuscular presumiblemente tendría un peso molecular pequeño. Por lo tanto, pasaría a través de la barrera placentaria causando miastenia gravis en el recién nacido (104) y también podría ser removido por hemodiálisis, permitiendo la mejoría clínica de casos severos de miastenia gravis (105). Información adicional sobre la relación posible entre la timitis y la m.g. puede ser hallada en el interesante trabajo de Goldstein (82).

La hipótesis que la miastenia gravis es una enfermedad autoinmune recibió una importante prueba experimental con la producción de timitis y miastenia en cobayos (106), por la inyección intramuscular de timo o de extractos musculares combinados con la mezcla de Freud (107) En conejos

sensibilizados con la inyección intramuscular de albúmina de suero bovina con dinitrofenol, y posteriormente inyectados con extractos salino de corazón de conejo también conjugado con dinitrofenol (108) pudo producirse miastenia gravis experimental.

F. *Teoría Viral de la Miastenia Gravis*

Según Engel y McFarlin (37), algunas características histológicas de la miastenia (inclusiones citoplasmáticas en las fibras nerviosas intramusculares) sugieren la posibilidad de una etiología viral. Este punto de vista ha sido también sostenido por otros (109, 110).

G. *Interpretación de las Diferentes Hipótesis Etiológicas de la Miastenia Gravis*

Una revisión de las diferentes hipótesis de la miastenia gravis, muestra que su etiología es aún desconocida. Hay buenas bases experimentales indicando que los mecanismos presinápticos (síntesis, acumulación, o liberación de acetilcolina) o que los mecanismos que insensibilizan la membrana terminal, podrían ser los responsables del síndrome. La combinación de denervación, inflamación y miopatía (34), y la inducción de miastenia en animales de laboratorios a través de técnicas inmunológicas, indican que los factores etiológicos básicos en la m.g. pueden ser también tipo autoinmune.

H. *Signos y Síntomas*

El síntoma predominante en la m.g. es la debilidad de uno o varios grupos musculares. Esta debilidad es agravada por esfuerzos prolongados repetidos, por la luz intensa y por los factores emocionales (7). El signo más frecuente de m.g. es tosis unilateral o bilateral, acompañada de diplopia y visión borrosa, y a veces por mis-

tagnus. La tosis puede desplazarse de un ojo a otro, tanto en el enfermo tratado como en aquellos vírgenes de tratamiento. Clínicamente se puede demostrar que aun aquellos grupos musculares que aparentemente están sanos, realmente están enfermos. Esto se investiga, sometiendo al enfermo a diversos stress o por la inyección intravenosa regional de curare (111). El segundo signo en frecuencia es la debilidad de la musculatura esquelética. Los músculos más afectados son los de la nuca, cintura escapular, cadera, y de la espalda. Los músculos proximales de las extremidades inferiores y los extensores de las extremidades superiores están más frecuentemente y severamente tomados que los músculos distales de las extremidades inferiores o los flexores de las extremidades superiores. La enfermedad evoluciona más uniformemente en las extremidades inferiores que en las superiores.

De los músculos innervados por los nervios craneales, los más frecuente y severamente afectados son los de la masticación. Menos frecuentemente aparecen disfagia, complicada a veces por regurgitación nasal de líquidos, imposibilidad de expectorar mucus de la faringe y dificultades en el habla.

En ocasiones, el signo inicial de la miastenia es una dificultad inspiratoria o espiratoria (112). La capacidad respiratoria máxima disminuye mucho más que la capacidad vital.

Muy tempranamente puede aparecer atrofia muscular especialmente del cuádriceps (113). En realidad, cualquiera de los músculos tomados por la enfermedad pueden volverse atróficos por falta de uso.

El enfermo miasténico puede tener dolor en los músculos sanos o en los enfermos. Este dolor es causado por el esfuerzo extra, necesario para mantener la postura cor-

poral (7). Otra causa de dolor es la artritis, tan frecuente en los miasténicos (114). Además, en el 14% de los enfermos miasténicos aparecen otros cambios en la sensibilidad, como dolor de cabeza, dolor en los ojos y parestesias (115).

Otros signos del miasténico son la llamada "facies miasténicas" que es muy similar a la que se ve en la enfermedad de Parkinson, la lengua miasténica y la forma característica en que el miasténico pone los labios cuando se le pide que muestre los dientes.

CLASIFICACIÓN Y CURSO CLÍNICO

La clasificación de la miastenia gravis se basa en la edad a la cual se inicia y en la distribución y severidad de los síntomas. Una clasificación que perdure debe ser dinámica, y adaptable al curso cambiante de la enfermedad (67).

Con referencia a la edad, pueden considerarse dos grupos, uno pediátrico y otro adulto. El grupo pediátrico comprende casos que se inician inmediatamente después del nacimiento y en la juventud. El grupo adulto se subdivide en cuatro subgrupos.

La miastenia del recién nacido aparece en niños, hijos de madres miasténicas. Es importante conocer que esta condición desaparece espontáneamente a los pocos días o meses. Sólo se conoce un paciente en quien la miastenia persistió hasta la edad adulta (115). La miastenia juvenil aparece a una edad más tardía y preferentemente toma los ojos y la musculatura de los miembros, bilateralmente. En otras cosas, este tipo de miastenia es similar a la forma adulta, y por ende ambas serán consideradas conjuntamente.

GRUPO I: *Miastenia Gravis Ocular*

En este grupo de pacientes los músculos

oculares son los únicos tomados. Si en los primeros dos años la enfermedad no toma otros músculos, generalmente permanece localizada a los músculos oculares durante toda la vida.

GRUPO II A: *Miastenia Gravis Generalizada Benigna*

Habitualmente se inicia en forma lenta, y progresa en forma gradual. Los músculos de los ojos son los primeros en afectarse. La musculatura esquelética y craneal lo hace posteriormente. Los músculos respiratorios quedan indemnes. La respuesta a la terapia, y el pronóstico son buenos.

GRUPO II B: *Miastenia Gravis Generalizada Moderada*

Esta forma también tiene una iniciación lenta, pero luego progresa más rápidamente que la anterior. Los músculos inervados por los nervios craneales se afectan más que en el grupo II A pero los músculos respiratorios mantienen su tono normal. Con la terapéutica anticolinesterásica el paciente mejora, pero su actividad se restringe. La mortalidad es baja.

GRUPO III: *Miastenia Gravis Aguda Fulminante*

En estos pacientes la musculatura esquelética y craneal se debilita rápidamente. Los músculos respiratorios están precozmente tomados. En seis meses se produce un deterioro muscular marcado. La incidencia del timoma es muy alta. La respuesta a la terapia por drogas es pobre, y las situaciones de urgencia (crisis colinérgicas o miasténicas) son frecuentes y la mortalidad elevada.

GRUPO IV: *Miastenia Gravis Severa Tardía*

Este grupo está formado por pacientes de los grupos I y II en los cuales la enfermedad progresa gradual o rápidamente. Ello ocurre durante los dos primeros años de aparición de la misma. La incidencia de timomas en este grupo es muy alta, siendo sobrepasada solamente por la del grupo III.

Factores Modificantes

El curso clínico de la m.g. puede ser afectado adversamente por una variedad de factores (67). Entre ellos están ciertas condiciones patológicas como las disfunciones tiroideas (60, 61), infecciones intercurrentes especialmente del aparato respiratorio, desequilibrio hídrico y electrolítico (hipocalcemia) y ciertos cambios fisiológicos como el ciclo menstrual y el embarazo (116a, 117). Sin embargo, el embarazo puede también tener un efecto beneficioso. En ocasiones es seguido por una remisión parcial o completa de la miastenia.

Los disturbios psicológicos tienen generalmente un efecto adverso en la evolución de la miastenia (118, 119, 120). La mortalidad es mucho mayor en el enfermo que tiene problemas emocionales serios que en los demás (120).

El efecto de la anestesia y cirugía en el miasténico es variable. Tras ellas puede seguirse una mejoría inmediata, una exacerbación o un deterioro seguido de mejoría. Todos estos efectos son en general de corta duración. Cualquier droga capaz de deprimir la transmisión neuromuscular afecta al miasténico. Esto ocurre aun cuando se utilicen pequeñas dosis de las mismas. Además de los relajantes musculares, magnesio, colina (14), anestésicos generales (121), barbitúricos, tranquilizantes, bloqueadores ganglionares, antibióticos (122)

otras drogas como la quinina y la quinidina (123), los corcoídes, la adrenocorticotropina (ACTH) (124, 125, 126), y la procainamida (127) pueden deprimir la transmisión neuromuscular del sujeto miasténico.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la miastenia gravis moderadamente severa o severa no presenta generalmente dificultades y puede ser hecho en base a la historia clínica y examen físico. Durante el examen físico se debe prestar atención al comportamiento de los diversos grupos musculares durante la actividad miastenia leve, sin embargo, es necesario utilizar otros procedimientos diagnósticos: instrumentos mecánicos (dinamómetro o ergógrafo), *drogas reparativas* como el edrofonio (Tensilón) la neostigmina, *drogas provocativas* como la d-tubocurarina, rayos X o la electromiografía. Todos estos procedimientos confirman el diagnóstico de miastenia o establecen el diagnóstico diferencial entre m.g. y varias enfermedades del sistema nervioso central como la poliomielitis, la esclerosis lateral amiotrófica, la parálisis pseudolumbar, la encefalitis, la esclerosis múltiple, y la "fatiga psiquiátrica" (7) que se encuentra en la neurastenia severa y en la histeria de conversión. El diagnóstico se hace por el hallazgo de una tosis que salta de un ojo al otro y que es influida por el ciclo menstrual, por infecciones respiratorias, por el ejercicio físico intenso o por problemas emocionales. Otros músculos suelen estar también tomados. En los raros casos en los que la m.g. se limita a los músculos craneales es conveniente hacer tragar al paciente bario y observar el pasaje del medio de contraste con la ayuda de la pantalla fluoroscópica. Para completar el diagnóstico de miastenia gravis debe hacerse una radiografía del tórax de preferencia una tomografía, para localizar tumores o hiperplasia en timo. Otros mé-

todos de laboratorio útiles son: la evaluación de la función tiroidea, preparaciones para buscar lupus eritematoso y ciertas pruebas inmunológicas como son la búsqueda de cambio en el complemento y de anticuerpos autoinmunes.

MÉTODOS INSTRUMENTALES DE DIAGNÓSTICO

La dinamometría informa cuál es el esfuerzo máximo que el músculo puede desarrollar durante una contracción tetánica. La ergografía permite evaluar semicuantitativamente la tensión desarrollada por una contracción muscular aislada y también informa sobre la fatigabilidad muscular. Aun cuando la ergografía se utiliza primeramente para evaluar la fuerza de los músculos de la mano, puede también utilizarse para conocer la función de los músculos de la masticación así como la de los flexores y extensores de la pierna.

MÉTODOS FARMACOLÓGICOS DE DIAGNÓSTICO

Como ya se ha mencionado previamente el diagnóstico farmacológico se hace con drogas "*correctivas*" (edrofonio, neostigmina) o drogas "*provocativas*" (d-tubocurarina). El uso de drogas correctivas es mucho más seguro. Sin embargo, estas drogas producen efectos nicotínicos (fasciculaciones y temblores en los músculos extraoculares) y muscarínicos (salivación), de intensidad y duración variable, pero fácilmente reconocidos por los pacientes. Esto hace que no sea posible llevar a cabo un verdadero estudio "a ciegas" con placebos y por lo tanto, limita la utilidad de las pruebas correctivas para el diagnóstico diferencial entre la m.g. y la neurastenia o la fatiga histérica. Esta desventaja se puede obviar

con la administración regional intravenosa (128) de anticolinesterásicos. Con esa técnica la dosis de anticolinesterásicos es tan pequeña y su entrada en la circulación sistémica tan lenta que ni el paciente se da cuenta, ni se producen efectos indeseables en otras partes del organismo. En enfermos con los músculos de la mano indemnes (m.g. ocular) la severidad de los efectos nicotínicos y muscarínicos puede ser reducida por la administración intramuscular combinada de edrofonio (5 a 10 mg) y atropina (0.2 a 0.3 mg). La prueba de la neostigmina (129) que era usada antiguamente para el diagnóstico de la m.g. ha sido completamente reemplazado por la prueba del edrofonio (130). La prueba prevocativa más utilizada consiste en la inyección endovenosa de curare (131). El curare es útil para el diagnóstico de aquellos raros casos de m.g. en los cuales el resultado del test del edrofonio no es claro. Sin embargo, el curare es potencialmente peligroso (132, 133), y es imperativo que únicamente lo inyecte el médico familiarizado con sus efectos y con el equipo necesario para la resucitación respiratoria (81). Los peligros de la administración endovenosa de curare se pueden eliminar, y la información que se gana puede ser más segura, si el curare se inyecta endovenoso, pero confinado a una región del cuerpo (111). Debido a limitaciones de espacio describiremos lo esencial de las pruebas del edrofonio y curare ya sea por vía endovenosa general o por vía endovenosa regional. Los detalles de estos y otras pruebas farmacológicas están en las publicaciones de Folds y McNall (81) y Folds y colaboradores (111) y Osserman y colaboradores (67).

Prueba de Edrofonio

Esta prueba diagnóstica consiste en la administración endovenosa de 1 a 4 mg de

edrofonio a un paciente que se encuentre en condiciones basales, esto es que ha estado por lo menos doce horas sin medicación anticolinesterásica. La función muscular se valora en a través de la dinamometría, ergografía, capacidad vital, signos oculares, masticación, habla, etc. Estos parámetros son evaluados antes, y 30 y 90 segundos luego de la administración endovenosa de edrofonio. Si la función motora mejora luego del edrofonio, es patognomónica de m.g.

Cuando el edrofonio se utiliza para evaluar la eficacia de la medicación anticolinesterásica la prueba se lleva a cabo 60 a 90 minutos luego de la última dosis de la medicación. Si no hay cambios en la función muscular o únicamente una mejoría moderada, ello indica que la dosificación es óptima. Si en cambio hay una marcada mejoría ello indica que la función muscular es pobre. Si la fuerza muscular disminuye luego del edrofonio es un signo de sobremedicación.

Prueba endovenosa sistémica de Curare

La prueba del curare también se lleva a cabo con el enfermo sin medicación anticolinesterásica previa. Puede ser precedida por la prueba del edrofonio por razones de comparación (81). Para esta prueba, se inyectan por vía endovenosa de 0.5 a 2.0 mg d-tubocurarina en un período de 30 segundos dependiendo del grado de debilidad. La función muscular se reevalúa 5 minutos más tarde. Si no existe un deterioro significativo, se administran dosis adicionales de 0.5 a 1 mg de d-tubocurarina hasta totalizar 4 mg. Si existe una disminución significativa de la fuerza muscular el diagnóstico de m.g. está hecho.

Prueba endovenosa regional de Curare

Esta prueba se basa en la observación

que la administración endovenosa regional de 1/20 de la dosis sistémica de curare (1 mg) produce un bloqueo neuromuscular limitado a la mano y al antebrazo en los sujetos normales (128). La prueba se realiza en la siguiente forma: luego de determinar la fuerza de los músculos de la mano, se inserta una aguja muy fina unida a un catéter plástico en una vena superficial de la mano o del antebrazo. El catéter se llena con solución salina y se clampea. En el brazo, cerca del codo, se coloca un manguito de presión arterial. El brazo se levanta para facilitar el drenaje de la sangre, y se infla el manguito 30 a 40 mm. de mercurio por encima de la presión sistólica. A continuación se baja el brazo con el manguito inflado. Se miden 0.2 mg. de d-tubocurarina, se los diluye en 20 ml. de solución fisiológica y se los inyecta a través del catéter plástico y la aguja. A los 5 minutos y medio se desinfla el manguito y a los 7, 11, y 16 min. se mide de nuevo la fuerza muscular. Los mismos pasos se siguen en el brazo contralateral con la única diferencia que en vez de d-tubocurarina se inyecta solamente solución salina. Este brazo sirve como control. La fuerza muscular no disminuye o disminuye muy poco en el brazo inyectado en los sujetos normales, figura 4, y en el brazo control de los sujetos miasténicos o anormales.

Por el contrario, si el sujeto es miasténico hay una disminución significativa en la fuerza del brazo inyectado. Los pacientes que tienen una m.g. puramente ocular se comportan como normales.

Las ventajas de esta prueba son: 1. elimina los peligros de la inyección endovenosa sistémica de curare, y 2. posibilita usar la extremidad no inyectada como control en una forma que realmente es "a ciegas".

DIAGNÓSTICO ELECTROMIOGRÁFICO

Las pruebas electromiográficas para la m.g. se basan en el hecho que el músculo miasténico responde anormalmente a la estimulación indirecta (ver sección "Propiedades de la Unión Mioneural Miasténica"). Se debe llevar a cabo con el enfermo en condiciones basales y para disminuir las sensaciones de incomodidad el nervio mixto que se estimula (cubital) debe ser bloqueado con un agente anestésico local próximamente al sitio de estimulación. La electromiografía se puede combinar con la inyección endovenosa sistémica o regional de drogas provocativas o correctivas. La mayor ventaja de la electromiografía es que elimina la influencia de factores psicológicos por ej. la actitud positiva o negativa del sujeto hacia su enfermedad o la posibilidad de que el enfermo trate de agrandar o antagonizar a su médico. La mayor desventaja, es que estas pruebas llevan tiempo y necesitan de personal y equipo altamente especializado.

TRATAMIENTO

Dado que la etiología de la miastenia es desconocida, su tratamiento es solamente sintomático. La terapéutica se hace con drogas, radiación y timentomía.

Terapéutica con Drogas

En 1930 se introdujo el sulfato de efedrina en el tratamiento de la miastenia (134). La era moderna se inició con Walker quien utilizó bromuro de fisostigmina (135) en 1934 y neostigmina en 1935 (136). Es interesante señalar, que tanto la fisostigmina (137) como la neostigmina (138) fueron empleadas anteriormente, pero con resultados insatisfactorios. Las drogas más efectivas o más comunmente usadas hoy en

día para el tratamiento de la m.g. son los anticolinesterásicos de acción corta, reversible. Los anticolinesterásicos de acción larga, no reversible, son utilizados con menor frecuencia. Algunos coadyuvantes como la efedrina y el potasio se utilizan a veces; otros como el ACTH, parotin (139), y las hormonas sexuales, sólo lo son ocasionalmente.

Anticolinesterásicos de acción Corta

Los anticolinesterásicos son eficaces en la m.g. porque inhiben la acetilcolinesterasa y permiten la acumulación de acetilcolina en la unión mioneural. La acetilcolina acumulada mejora parcialmente la transmisión neuromuscular. Existe una marcada correlación entre los valores inhibitorios 50 de los anticolinesterásicos de acción corta sobre la acetilcolinesterasa vera y su potencia terapéutica (140). Sin embargo no hay relación entre la inhibición que producen en la pseudocolinesterasa "in vivo" y su eficacia terapéutica. (Tabla 1).

Los diferentes anticolinesterásicos usados en el diagnóstico y tratamiento de la m.g. difieren en su comportamiento "in-vitro" y

en su forma de acción (140). El edrofonio y el ambenonio (mitalase) actúan rápidamente en forma competitiva como inhibidores reversibles. La neostigmina y la piridostigmina (Mestinón) son drogas que actúan lentamente aun cuando en forma reversible y no se comportan como los inhibidores competitivos clásicos. El comportamiento "in-vivo" de la piridostigmina y el ambenonio son también diferentes. Hay una buena correlación entre la actividad anticolinesterásica "in-vivo" y la eficiencia terapéutica de la piridostigmina, administrada oralmente. En el caso del ambenonio esto no es así. Estos hechos sugieren que el buen efecto terapéutico del ambenonio sin una correspondiente inhibición de la colinesterasa plasmática y globular, puede deberse a su concentración preferencial en la unión mioneural.

La concentración preferencial de otros compuestos bicuaternarios (Bloqueadores neuromusculares) se demostró con autoradiografías (41). Estudios "in-vitro" del efecto inhibitorio de las drogas anticolinesterásicas indican que en la sangre, el 90 a 95% de estos compuestos están unidos a las albúminas (140).

TABLA 1

COMPARACION DE LA EFICACIA TERAPEUTICA RELATIVA DE VARIOS COMPUESTOS UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DE LA MIASTENIA EN RELACION AL EFECTO INHIBIDOR SOBRE LA ACETILCOLINESTERASA (AChE) Y LA COLINESTERASA PLASMATICO (BuChE)

<i>Droga</i>	EFECTO INHIBITORIO EN			
	<i>BuChE Plasmática</i>	<i>AChE Celular</i>	<i>AChE Muscular</i>	<i>Eficacia Terapéutica</i>
Neostigmina	1.0	1.0	1.0	1.0
Piridogtigmina	0.05	0.18	0.44	0.25
Ambenonio	0.004	1.50	1.94	2.5

Para obtener los mejores resultados terapéuticos es esencial seguir un esquema riguroso en la administración de la medicación anticolinesterásica. El orden esquemático a seguir es: *a.* determinar la dosis óptima de uno de los anticolinesterásicos comunmente usados: *b.* probar los efectos de dosis comparables de otros anticolinesterasas para seleccionar el que mejor se adapte a las necesidades del paciente. *c.* determinar el intervalo de tiempo óptimo entre las dosis.

Determinación de la dosis óptima del anticolinesterásico. Luego de establecido el diagnóstico del m.g., se puede determinar la dosis óptima de anticolinesterásico ya sea por el método de titulación endovenosa de Osserman (81, 142) o por la administración oral de dosis sucesivamente mayores.

La prueba endovenosa de titulación se puede llevar a cabo con la inyección de piridostigmina o de neostigmina. El paciente es evaluado en condiciones basales. Para ello debe pasar 18 a 24 horas sin medicación. Si hay un compromiso severo bulbar y/o de los músculos respiratorios, el intervalo sin medicación debe ser, más corto. El examen inicial debe incluir la medición de la fuerza de los músculos de las manos con un dinamómetro, y de la capacidad vital con un ventilómetro. Se debe objetivar la fatigabilidad de los músculos de la mano con un ergógrafo (143) y deben buscarse otros signos y síntomas de compromiso muscular ej. tosis, diplopia, disartria, disfagia y dificultades masticatorias. Luego de estas observaciones se inicia un goteo endovenoso de dextrosa al 5%. A partir de este momento todas las drogas se administran a través de la tubuladura de infusión. Para prevenir cualquier efecto muscarínico se inyectan 0.4 mg de atropina y luego se administran 0.1 ml de la solución de piridostigmina (1.0 mg/ml) o de neos-

tigmina (0.25 mg/ml). Tres o cuatro minutos más tarde se mide la actividad muscular. A los 5 minutos, y a partir de entonces cada 2 minutos, se inyectan dosis adicionales de 0.5 ml del anticolinesterásico y a la vez se repiten las determinaciones controles un minuto luego de cada inyección. La prueba se termina cuando se llega a una dosis que no causa ninguna mejoría de la fuerza. La suma de todas las dosis inyectadas representa la dosis endovenosa óptima para ese paciente.

Los anticolinesterásicos tienen diferentes efectos en los músculos del cuerpo. La dosis que causa la máxima mejoría en las funciones más importantes para la vida por ej. la respiración, la deglución o la masticación, puede no mejorar y aun empeorar la función de otros grupos musculares.

Para calcular la dosis oral del anticolinesterásico se multiplica la dosis óptima endovenosa por 30. La primera dosis oral debe administrarse a los 60 minutos de haber retornado el paciente a su condición basal previa. Si el paciente no puede tragar, deben administrarse 2 a 10 mg. de edrofonio endovenoso, 30 a 60 segundos antes de la primer dosis oral.

Los requerimientos de anticolinesterásicos pueden también determinarse con la administración oral de dosis cada vez mayores. Las dosis iniciales de neostigmina, y piridostigmina y ambenonio son 7.5, 30, y 2.5 mg respectivamente. Las determinaciones de control y las mediciones posteriores se hacen cada 15 minutos. Si el efecto no es satisfactorio, la dosis se aumenta en un 50% y se administra a los 60 minutos de retornar el paciente a su estado basal. Esta es la técnica correcta para encontrar la dosis óptima oral, que luego debe ser confirmada por la prueba del edofonio.

Selección del mejor Anticolinesterásico

En la mayor parte de los pacientes, es-

pecialmente en quienes tienen un compromiso de la musculatura craneal, los mejores resultados se obtienen con la piridostigmina. Si los músculos más comprometidos son los esqueléticos, el ambenonio o la neostigmina pueden ser los mejores agentes. A veces se pueden obtener mejores resultados alternando diferentes anticolinesterásicos en dosis comparables (tabla 2) o combinando dosis fraccionadas de dos agentes. La dosis única óptima puede variar

Estas cifras no son fijas, ya que los pacientes pueden requerir medicación anticolinesterásica a intervalos más cortos o más prolongados. Algunos pacientes no necesitan medicación durante el sueño. En quienes lo necesitan, los requerimientos de anticolinesterasa pueden ser satisfechos con la administración de una o varias cápsulas de acción prolongada que contienen 180 mg de piridostigmina (144). La potencia de estas cápsulas de acción prolongada co-

TABLA 2
DOSIS EQUIVALENTE DE LOS ANTICOLINESTERÁSICOS

<i>Droga</i>	<i>Dosis oral</i>	<i>Dosis intramuscular o endovenosa</i>
Neostigmina (Prostigmin)	15 mg	0.5 mg
Piridostigmina (Mestinon)	60 mg	2.0 mg
Ambenonio (Mytelase)	6 mg	no se lo obtiene

desde 2.5 mg. de ambenonio, 7.5 mg de neostigmina o 30 mg de piridostigmina hasta 50, 90 y 360 mg de cada droga respectivamente.

Selección del intervalo óptimo entre las dosis

El intervalo óptimo entre las dosis se pueden determinar observando la duración del efecto de la dosis óptima, administrada en condiciones basales. En general, el intervalo entre las dosis debe ser entre 60 a 90 minutos más corto que el tiempo requerido para el efecto de la dosis óptima se desvanezca. Comúnmente el intervalo óptimo entre dos dosis de neostigmina es de 2 a 4 horas. El intervalo de la piridostigmina y el ambenonio es de 3 a 6 horas.

rresponden a una dosis de 60 mg de piridostigmina, pero la duración es de 6 a 8 horas.

Los requerimientos de anticolinesterásicos pueden aumentar durante los períodos de exacerbación y disminuir durante los períodos de remisión de la m.g. En ocasiones se observan pacientes que sin ningún cambio en la severidad de su sintomatología se vuelven gradualmente más resistentes a la medicación anticolinesterásica. Esto puede deberse a desensibilización de la membrana terminal (13, 145). En ciertos casos un cambio a una dosis equivalente de otro anticolinesterásico soluciona el problema. La aparición de esta desensibilización de la membrana terminal puede retardarse, suspendiendo la medicación anticolinesterásica

un día a la semana en aquellos pacientes cuya condición lo permite (81, 146).

Anticolinesterásicos de Acción Prolongada

Los anticolinesterásicos de acción prolongada son compuestos de amonio bicuaternarios o alkyl o alkyldithiophosphatos. Los primeros son *inhibidores reversibles* y los últimos *irreversibles* de la colinesterasa. La utilidad terapéutica de los compuestos de larga duración es muy limitada, debido al escaso margen entre la dosis óptima y la dosis tóxica (147), debido a la elevada incidencia, severidad y duración de efectos secundarios y a las dificultades en encontrar una dosis que satisfaga los requerimientos del paciente puede ser mantenido con una o dos dosis diarias. En general, estas drogas son convenientes para el tratamiento de casos moderadamente severos y estables, con disfunción localizada a la musculatura esquelética (147, 148). Aquellos interesados en el tema pueden ver las publicaciones de Hoefler y colaboradores (148) y Foldes y colaboradores (147).

Efectos Secundarios de la Medicación Anticolinesterásica

Los efectos indeseados de la medicación anticolinesterásica son debidos a la acumulación de acetilcolina en los terminales nerviosos parasimpáticos, en las sinapsis autónomas preganglionares simpáticas y parasimpáticas, en la unión mioneural y en el sistema nervioso central. La acumulación de acetilcolina en las terminaciones nerviosas parasimpáticas reproduce los efectos de la muscarina y causa efectos muscarínicos (149, 150). La acumulación de acetilcolina en los receptores sinápticos reproduce los efectos de la nicotina y causa efectos secundarios nicotínicos (149, 150). El mecanismo de las manifestaciones de toxicidad

anticolinesterásica en el sistema nervioso central no es claro (67).

Los signos y síntomas de los efectos secundarios indeseados de las drogas anticolinesterásicas están sintetizadas en la tabla 3. Los efectos muscarínicos son más frecuentes y aparecen más prontamente que los nicotínicos.

Con relativa frecuencia la dosis de anticolinesterasa necesaria para mejorar la función muscular causa efectos colaterales muscarínicos que requieren la administración concurrente de drogas parasimpaticolíticas. Las más empleadas son, atropina (0.3 a 0.6 mg), propentalina (Probantine) (15 mg) 2 a 4 veces al día. Además son útiles los antiácidos no laxantes ej. hidróxido de aluminio, tomados 30 a 90 minutos luego de las comidas. Ellos previenen la hiperacidez y los dolores ulcerosos causados por los anticolinesterásicos. El tratamiento de los efectos secundarios nicotínicos será discutido en la sección de emergencias en el paciente miasténico.

Drogas Coadyuvantes.—Las drogas coadyuvantes únicamente deben utilizarse luego de haber evaluado los efectos terapéuticos de dosis óptima del anticolinesterásico más efectivo. Entre las numerosas drogas coadyuvantes recomendadas (67) únicamente la efedrina (134) y el potasio (151) son actualmente utilizadas. Ultimamente se han publicado resultados prometedores con el uso del ACTH (152, 153, 154) y el diacetato de germina (155).

La efedrina potencia el efecto facilitador de la epinefrina (156, 157) aumentando su capacidad liberadora de acetilcolina en la unión mioneural. La dosis de efedrina es de 25 a 50 mg. cada 6 a 8 horas. La efedrina además de sus efectos en la unión neuromuscular contrarresta la bradicardia inducida por los anticolinesterásicos. En algunos pacientes sensitivos a la efedrina

TABLA 3

EFECTOS SECUNDARIOS DE LOS ANTICOLINESTERASICOS MUSCARINICOS

Anorexia	Incontinencia de orina	Visión borrosa
Náusea	Poliuria	Espasmo bronquial
Vómitos	Palidez	Disnea
Hiperacidez	Sudoración	Bradicardia
Úlceras gástrica o duodenal	Salivación	Hipotensión
Diarrea	Broncorrea	Opresión retroesternal
Espasmo intestinal	Lagrimo	Edema pulmonar
	Miosis	Incontinencia fecal

NICOTINICOS

Debilidad	Contracción muscular	Disargia
Fatiga	Calambres	Disfagia
Fasciculación muscular	Temblor	Parálisis de músculos respiratorios

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Tensión	Pesadillas	Ataxia
Ansiedad	Cefalea	Areflexia
Desazón	Marco	Respiración periódica
Cerebración lenta	Coma	Vértigo
Confusión	Convulsiones	Insomnio

aparecen efectos neurales ej. insomnio, excitación y pérdida del apetito. En pacientes de edad la efedrina puede provocar retención urinaria.

Potasio.—El potasio aumenta la cantidad de acetilcolina liberada en la unión mioneuronal y a la vez puede reemplazar el potasio muscular perdido por la depolarización prolongada producida por los anticolinesterásicos (158). La administración de 0.5 a 2.0 gramos de cloruro de potasio (preferiblemente en solución) mejora la función muscular de algunos pacientes.

Adrenocorticotropina.—El ACTH produce la involución del timo (159). Por esto, fue recomendado por Torda y Wolf

(160) para el tratamiento de la m.g. Sin embargo fue rápidamente abandonado porque causaba invariablemente una exacerbación temporaria de la enfermedad. Algunas publicaciones recientes muestran que con el uso de dosis relativamente grandes de ACTH se han obtenido mejorías importantes en pacientes miasténicos resistentes a los anticolinesterásicos (152, 153, 154). El tratamiento consiste en la administración diaria de 100 unidades de ACTH por vía subcutánea, intramuscular o endovenosa en dosis fraccionadas o por vía intramuscular en dosis únicas de un preparado de larga duración. Invariablemente los pacientes empeoran durante esta terapéutica, y suelen requerir traqueotomía y ventilación mecánica. Luego de una serie de inyecciones de

<i>Anestesia</i>		<i>Presión Arterial</i>	<i>Tiempo (en seg.)</i>	<i>Presión Pulmonar</i>	<i>Tiempo (en seg.)</i>
CONTROL (40 perros)	Adrenalina	43.10	41.3	14.28	53
	Sangrado	4.75	88	2.24	81
	Reinfusión	18.20	88	8.54	83
	Hipoxia	60.45	42	18.44	46
PROPANIDIDA (8 perros)	Adrenalina	38.75	35	12.50	35
	Sangrado	—21.0	45.7	4.50	45.7
	Reinfusión	16.25	44.4	5.50	44.4
	Hipoxia	45	32.5	19.0	39.2
4-HIDROXIBUTIRATO DE SODIO (8 perros)	Adrenalina	36.25	23	6	25.2
	Sangrado	2.5	64	1.0	72
	Reinfusión	13.75	63	3.0	63
	Hipoxia	82.5	37	6	47.7
DIHIDROMETILFENIL- BENZODIACEPINA (8 perros)	Adrenalina	72.5	35.2	14	66
	Sangrado	11.25	97	— 0.50	100
	Reinfusión	30	101	6.4	101
	Hipoxia	27.5	35	6.4	57.5
CICLOHEXILTIOBARBI- TURATO DE SODIO (8 perros)	Adrenalina	31.25	46	15.0	53
	Sangrado	— 2.5	68	3.50	72
	Reinfusión	20	82	11.50	82
	Hipoxia	85	33.5	19.0	33.5
HALOTANO (8 perros)	Adrenalina	40	55.2	3.50	55.2
	Sangrado	—26.0	75	0	77
	Reinfusión	23.75	54.2	2.50	54.2
	Hipoxia	36.25	56.6	6	56.5
INNOVAN (8 perros)	Adrenalina	27.5	47	7.50	44
	Sangrado	—17.5	70	— 4	70
	Reinfusión	23.75	75	4.50	89
	Hipoxia	72.5	37	15.50	36
KETAMINA (8 perros)	Adrenalina	51.0	51	14.4	53
	Sangrado	—28.75	88	8.4	88
	Reinfusión	28.75	89	14.4	99
	Hipoxia	57.5	38.5	10	43
ETER (8 perros)	Adrenalina	37.5	29.3	4.50	29.3
	Sangrado	1.25	61	1.0	61
	Reinfusión	20	64	7.50	64
	Hipoxia	2.5	53	13.0	65

OXIDO NITROSO (8 perros)	Adrenalina	52.5	46.5	21.50	46.5
	Sangrado	10	84	3.0	95
	Reinfusión	27.5	2.5	14.50	125
	Hipoxia	51.0	47	31.0	168
TRICLORETILENO (8 perros)	Adrenalina	21.25	30	12	44
	Sangrado	15	70.5	— 6.4	78
	Reinfusión	11.25	109	16	95
	Hipoxia	11.25	36.2	5.50	43.5

ACTH los pacientes mejoran, y se vuelven reactivos a los anticolinesterásicos. Esta mejoría puede prolongarse varias semanas o varios meses, (154).

Diacetato de Germina.—Este alcaloide de *veratrum* ha sido utilizado experimentalmente en el tratamiento de la m.g. (155). Parece causar un descenso del umbral de depolarización de la membrana muscular, produciendo una mejoría subjetiva y objetiva del miasténico. Si se pudieran superar sus efectos indeseables (cambios sensoriales, náuseas) podría ser una medicación útil en el tratamiento de los miasténicos resistentes a los anticolinesterásicos.

Timectomía.—La primera timectomía realizada en un paciente miasténico por Sauerbruch en 1911 (161) fue seguida de una mejoría espectacular. La era moderna de la timectomía fue iniciada por Blalock (162) y en las dos décadas siguientes se publicaron los resultados de un número grande de enfermos (ver Vies y Schwab (163), Folds y McNall (81) y Perio y colaboradores (6)). A primera vista existen discrepancias en lo que respecta a las indicaciones y los efectos beneficiosos de la timectomía en la m.g. Publicaciones favorables (162, 164) fueron seguidos por otras cargadas de escepticismo (165, 166, 167). Es evidente que esta variabilidad en los resultados se debe primordialmente a la pobre selección de los casos, a una inadecuada

preparación preoperatoria, a variaciones en la técnica quirúrgica y anestésica y finalmente a descuidos postoperatorios. Por otra parte, para los análisis estadísticos de los resultados, los pacientes con timoma deben ser separados de aquellos que no tienen tumores 6, 51, 168). Las indicaciones de la timectomía han sido extendidas recientemente. Los timomas deben ser removidos dada la alta incidencia de metastasis tumoral (28, 49, 169) acompañada o no del m.g. La timectomía está indicada en pacientes miasténicos menores de 40 años, en quienes la duración de la enfermedad es menor de 5 años, o cuando la enfermedad ha progresado paulatinamente o en quienes no han podido ser estabilizados con el tratamiento médico. Cuando la timectomía se realiza sobre estas bases la mortalidad de la miastenia gravis se reduce y el porcentaje de remisiones parciales o completas es más alto que en el grupo de pacientes no operados (6). Es probable que con un mejor conocimiento de la etiología autoinmune de la m.g. y del rol del timo en las enfermedades autoinmunes, las indicaciones de la timectomía temprana han de aumentar.

La preparación preoperatoria de los pacientes miasténicos cuyo timo va a ser extirpado (81, 170) será considerada más adelante.

Radioterapia.—Dada la menor mortalidad y los mejores resultados de la timec-

tomía, el uso de radioterapia en la m.g. debe ser limitada actualmente a aquellos pacientes que no pueden ser llevados a la sala de operaciones (67). La dosis recomendada en el timoma es de 4000 a 6000 R (171). En la hiperplasia tímica, de 600 a 2000 R (172, 173). La radioterapia es dirigida al mediastino anterior, y se comienza con una dosis pequeña de unos 50 R, aumentándose gradualmente. Aun cuando se tengan los mejores cuidados, pueden presentarse crisis colinérgicas. Ello hace que la dosis de anticolinesterásicos debe reajustarse continuamente durante la radioterapia. Por esta razón los pacientes deben hospitalizarse para poder ser observados cuidadosamente.

La radioterapia afecta primordialmente los elementos mucoides y muy poco los componentes epiteliales del timo (59). Por lo tanto es de poco en tumores compuestos primordialmente por células epiteliales.

El cuidado del enfermo miasténico quirúrgico

El tratamiento del paciente miasténico sometido a una timectomía y a otros tipos de cirugía mayor que no tienen relación a la m.g. ha sido presentado en otro lugar (81). Ahora sólo nos referiremos a los ajustes pre y postoperatorios de la terapia anticolinesterásica y al cuidado postoperatorio respiratorio.

Dada a la pobre capacidad funcional de los músculos respiratorios, la hiponutrición, la susceptibilidad a las infecciones, la debilidad emocional, y la respuesta alterada a muchas drogas, (ej. bloqueadores neuromusculares, antibióticos), utilizados antes, durante y después de la anestesia y cirugía, los cuidados anestésicos y quirúrgicos del enfermo miasténico presentan problemas serios (81).

La timectomía o cualquiera otra intervención quirúrgica mayor no debe ser rea-

lizada sin que el paciente haya sido puesto previamente en las mejores condiciones físicas. La preparación preoperatoria debe incluir un cuidadoso examen físico y de laboratorio, debe corregir cualquiera desviación, nutricional reversible y debe completarse con una adecuada preparación psicológica. Por todo esto y porque la dosis preoperatoria del anticolinesterásico debe regularse, el paciente debe ser hospitalizado varios días antes de la operación.

Dos o tres días antes de la operación, la dosis de la medicación anticolinesterásica debe ser reducida al mínimo compatible con la seguridad y la comodidad del paciente (170). Si el paciente ventila espontáneamente en forma adecuada sin medicación el anticolinesterásico debe ser suprimido totalmente. La terapia anticolinesterásica debe discontinuarse para mejorar el estado de acetilcolinoresistencia (131, 174). En el período preoperatorio es también aconsejable pasar de la forma oral a la forma inyectable de anticolinesterasa (81).

Selección de la Anestesia

Siempre que se pueda, debe utilizarse anestesia local o regional. Dado que los agentes anestésicos locales tienen un efecto inhibitorio en la transmisión mioneural (121, 175, 176), las técnicas que requieren pequeñas dosis del anestésico local por ejemplo bloqueo subaracnoideo, deben preferirse a aquellas que requieren dosis mayores, ejemplo bloqueo peridural.

Si se utiliza anestesia general, esta debe ser balanceada. Puede usarse el protóxido suplementado con pequeñas dosis de thio-pental (Pentotal) o droperidol (177), y narcóticos. También se puede usar una anestesia ligera con halotano-protóxido-oxígeno. La intubación traqueal se realiza habitualmente sin relajantes. En ciertos casos puede utilizarse una dosis única de

0.4 a 0.6 m/kg de succinilcolina. El relajante de elección para producir una parálisis prolongada en el miasténico es el curare o la gallamina. Se puede obtener buena relajación con 0.5 a 2.0 mg de d-tubocurarina o con 2.0 a 10.0 mg de gallamina seguidos por dosis fraccionadas menores. El curso de la parálisis neuromuscular producido por esta pequeña dosis de relajantes en la m.g. es muy similar al que se observa con dosis mucho mayores en personas normales. Por el contrario, la parálisis producida por los agentes depolarizantes en el paciente miasténico es mucho menos predecible. Dada que los músculos que no están tomados por la enfermedad son resistentes a los relajantes depolarizantes (16, 18, 19) se necesitan dosis relativamente grandes para obtener una relajación de los mismos (músculos abdominales). Estas dosis pueden causar una parálisis profunda y prolongada de los músculos enfermos (respiratorios o craneales) que pueden estar hipersensitivos (178).

Curso Anestésico

Excepto en la cirugía menor realizada en pacientes que tienen una ventilación adecuada, debe intubarse siempre a los enfermos miasténicos. La intubación traqueal es necesaria no solamente para tener una ventilación satisfactoria sino también para permitir la aspiración de las secreciones bronquiales frecuentemente muy copiosas.

Si se sospecha que la respiración espontánea o la tos del miasténico puedan ser insuficientes durante el período postoperatorio, debe traqueotomizarse a estos pacientes antes de extubarlos (170). En algunos casos se puede dejar el tubo endotraqueal y demorar la traqueotomía por dos o tres días. Esto ocurre en la extirpación de timomas donde al posponerse la traqueotomía se facilita el cierre de la herida me-

diastínica y por lo tanto se reduce el peligro de la infección mediastinal a partir de una traqueotomía contaminada.

Si el paciente es ventilado artificialmente durante el postoperatorio, no es necesario revertir los efectos residuales de los relajantes no depolarizantes. En todos los demás casos debe inyectarse por vía endovenosa una pequeña dosis de neostigmina (0.25 a 0.5 mg). Esta dosis se repite cada tres minutos hasta que se obtiene un efecto óptimo. Junto con la primer dosis de neostigmina se debe inyectar 0.3 a 0.4 mg de atropina.

Cuidados Postoperatorios

En el período postoperatorio es necesario mantener una ventilación adecuada, una circulación suficiente, suprimir el dolor, y reajustar la dosis de la medicación anticolinesterásica.

Terapia respiratoria

Al terminar cualquier operación, la ventilación del enfermo miasténico debe medirse con la ayuda de un ventilómetro y si es posible con la presión de CO₂ y O₂ arterial. Si la ventilación es inadecuada, debe asistírsela o controlársela con medios mecánicos a través del tubo endotraqueal o del tubo de traqueotomía. Si se espera asistir la ventilación por un período breve, puede usarse el tubo endotraqueal. Si se prevee que la asistencia respiratoria va a ser prolongada o si se piensa que las secreciones no podrán ser aspiradas a través del tubo endotraqueal, debe realizarse una traqueotomía. Luego de una timectomía o cualquier otra operación endotorásica, la traqueotomía es mandatoria (170).

Si se usa ventilación mecánica, debe asegurarse que el paciente esté cómodo y que no trate de luchar con el respirador. Si el

paciente es ventilado a través de una traqueotomía, habitualmente no requiere sedación. Si el paciente es ventilado a través de un tubo endotraqueal, es más difícil que se adapte al respirador, dado que los enfermos no toleran bien los tubos endotraqueales. Para mejorar la tolerancia al tubo es conveniente sedarlo con 0.08 a 0.1 mg/kg de dehidrobenzoperidol endovenoso, seguido por dosis de refuerzo intramusculares cada 12 horas. La administración endovenosa de droperidol puede excitar a pacientes que no han recibido un narcótico analgésico previamente. Esto puede prevenirse utilizando la vía intramuscular, o inyectando por vía endovenosa 5 mg de morfina, o 25 a 50 mg. de meperidina.

Si el enfermo tiene un volumen corriente suficiente como para gatillar a un respirador, se debe preferir la respiración asistida a la controlada (179). El respirador debe ser ajustado en tal forma, que envía un volumen minuto 25 a 50% más alto que el que se calcula por el nomograma del Radford, para la respiración asistida y controlada respectivamente.

La presión de inflado del respirador debe ser ajustada al mínimo necesario para enviar el volumen minuto deseado. Durante la fase respiratoria puede agregarse una moderada presión negativa de 4 a 6 cm de agua. Para la ventilación controlada del miasténico adulto, la frecuencia óptima está entre 16 a 20 respiraciones por minuto. En los niños deben usarse frecuencias proporcionalmente mayores.

La concentración de oxígeno en la mezcla gaseosa inhalada debe ser suficiente para mantener un pO_2 arterial de 100 mm de mercurio o un poco más. Esto se puede lograr utilizando postoperatoriamente una mezcla de 40% de oxígeno y 60% de aire. Posteriormente, puede disminuirse la concentración de oxígeno en forma gradual y

en algunas ocasiones es posible mantener un PO_2 arterial adecuada sin agregar oxígeno extra.

Los gases inhalados deben ser humedecidos. Si existen secreciones viscosas se deben añadir detergentes (117) y en presencia de broncoconstricción, broncodilatores (180). Estas drogas pueden agregarse al agua usada para la humidificación.

Si la ventilación mecánica es suficiente para mantener una oxigenación adecuada, la remoción del anhídrido carbónico no presenta problema serio.

Es muy importante aspirar las secreciones, rápida y efectivamente. La aspiración debe hacerse en forma aséptica, evitando traumatizar la mucosa traqueobronquial. Si se sospecha la presencia de atelectasias debe pedirse una placa del tórax y si las atelectasias se confirman, deben tratarse rápidamente con fisioterapia (181). Si la fisioterapia no es eficaz, debe usarse la aspiración broncoscópica. Si la causa de la atelectasia es un neumotórax o acumulación de líquido en la cavidad pleural (luego de una timentomía u otra operación torácica) se debe remover el aire o el líquido.

La neumonía o neumonitis y las infecciones traqueobronquiales deben ser tratadas con antibióticos. Antes de empezar el tratamiento, debe obtenerse una muestra del esputo para determinar que tipo de microorganismo es responsable de la afección y cuál es su sensibilidad a los antibióticos. La terapéutica debe iniciarse inmediatamente con un antibiótico de amplio espectro. Si éste es efectivo, su administración debe continuarse hasta cuatro o cinco días después de desaparecidos los signos de infección. Si los antibióticos de amplio espectro no son efectivos, se deben usar antibióticos más específicos, siempre y cuando la sensibilidad del organismo causal haya sido determinada.

El paciente debe ser retirado del respirador en forma muy gradual. En ocasiones los pacientes se hacen "adictos" al respirador y no quieren dejarlo (180).

b) *Cuidados circulatorios.*

Los cuidados circulatorios del paciente miasténico son similares a los de cualquier otro paciente grave. Dado que el paciente miasténico puede tener lesiones cardíacas (59), debe prestarse atención especial a su corazón. Debe recordarse que a través de los drenajes torácicos el paciente pierde, además de sangre, una gran cantidad de líquidos y electrolitos, ej. sodio y potasio. La pérdida de potasio tiene un efecto adverso en la transmisión neuromuscular y puede hacer al paciente resistente a la terapia anticolinesterásica.

c) *Tratamiento del dolor postoperatorio.*

Durante el postoperatorio inmediato de intervenciones intratorácicas o del abdomen superior es indispensable calmar el dolor. Con este propósito pueden emplearse los narcóticos analgésicos. Dado que la morfina y probablemente otros narcóticos analgésicos son potenciados por los anticolinesterásicos (182) deben reducirse sus dosis si concomitantemente se utiliza medicación anticolinesterásica. Esto debe ser observado muy especialmente en los pacientes que respiran espontáneamente. Los narcóticos pueden suplementarse con pequeñas dosis de tranquilizantes (5 mg droperidol, 20 mg clorpromazina) que potencian los efectos analgésicos de los narcóticos y contrarrestan la ansiedad y la zozobra de los pacientes.

d) *Ajuste postoperatorio a la medicación anticolinesterásica.*

Una operación puede aumentar (183) o disminuir (170) los requerimientos de an-

ticolinesterásicos del paciente. Después de una timectomía muchos enfermos tienen una remisión breve y si continúan recibiendo la misma dosis de la medicación que tenían preoperatoriamente, pueden desarrollar crisis colinérgicas (184). El primer objetivo de la medicación anticolinérgica postoperatoria es mantener al paciente respirando en forma adecuada. Si la ventilación espontánea es adecuada o si el paciente está mecánicamente ventilado, los anticolinesterásicos no se necesitan. Un descanso en la terapia anticolinesterásica no sólo previene la aparición de crisis colinérgicas sino también mejora la respuesta a la administración subsecuente de estos agentes.

Antes de reinstaurar la medicación anticolinesterásica debe hacerse la prueba del edrofonio para saber cómo responde el paciente a estos agentes. Para ello se mide la capacidad vital del enfermo antes y después de dosis graduales (1 a 10 mg) de edrofonio. Si el paciente responde favorablemente al edrofonio, sus requerimientos de anticolinesterásicos deben ser determinados en la forma ya descrita con la prueba de titulación endovenosa (185).

Si para mantener una ventilación espontánea adecuada se necesita administrar una dosis relativamente grande de medicación anticolinesterásica a intervalos frecuentes (90 a 150 minutos), conjuntamente deben inyectarse drogas parasimpaticolíticas. Cuando el paciente reanuda su alimentación oral o en los casos en que es alimentado a través de un tubo nasogástrico, los anticolinesterásicos pueden administrarse por vía enteral en dosis 20 a 30 veces mayores que la dosis intramuscular. En ocasiones la medicación anticolinesterásica se utiliza en pacientes que están con ventilación mecánica por períodos prolongados. Ella también es necesaria en enfermos que no pueden mover sus extremidades, que no pue-

den expulsar saliva acumulada en la boca o faringe o que necesitan del anticolinesterásico para orinar.

Cuidados obstétricos

La paciente miasténica puede no afectarse por el embarazo, pero también tener una exacerbación o remisión durante el mismo (7, 186, 187, 188). Las exacerbaciones ocurren generalmente en el primer trimestre o en el postparto. Miastenias gravis latentes pueden manifestarse durante estos períodos.

A pesar de su sensibilidad a la acetilcolina, el útero es poco afectado por los anticolinesterásicos usados en la terapia de la m.g. Esto se debe probablemente a que la liberación de acetilcolina en el útero no es continua (189). Los anticolinesterásicos tienen un efecto directo en los receptores colinérgicos (190). Por eso, debe evitarse la inyección endovenosa de estas drogas en miasténicas embarazadas. La prueba del edrofonio debe realizarse con dosis muy pequeñas y solamente cuando sea absolutamente necesaria. Esto se aplica especialmente al tercer trimestre del embarazo, cuando dada la gran sensibilidad acetilcolínica del útero existe una propensión al parto prematuro.

Para el tratamiento del dolor obstétrico pueden utilizarse narcóticos analgésicos, escopolamina o barbitúricos. Es preferible utilizar dosis pequeñas de narcóticos de acción breve (50 mg de meperidina) a drogas de acción prolongada (morfina). Si la respiración de la madre se deprime, la acción del narcótico puede ser antagonizada con 0.5 a 1.5 mg de levallorfan (Lorfan) endovenoso. La administración de levallorfan a la madre 5 a 10 minutos antes del parto está también indicado cuando se sospecha que el feto puede tener una depresión respiratoria inducida por narcóticos.

La anestesia de elección para el parto

normal y para la operación cesárea es la raquídea o la peridural. En la primera, el nivel debe ser inferior a T₁₀ y en la segunda inferior a T₇. Cuando la anestesia regional está contraindicada, puede utilizarse protóxido y oxígeno suplementados con la infiltración local del perineo.

Generalmente, los cuidados postpartos en la miasténica son parecidos a los cuidados postoperatorios. Los casos benignos deben ser tratados en forma similar a como lo sería un miasténico estable que va a una intervención quirúrgica menor. Los casos severos, o aquellos que se deterioran rápidamente en el postparto pueden requerir cuidados especiales, incluyendo ventilación mecánica como el miasténico luego de una intervención quirúrgica mayor.

Miastenia Gravis del Recién Nacido y Miastenia Congénita

La miastenia gravis del recién nacido es una forma transitoria de m.g. que aparece en el 25 al 30% de los bebés de madres miasténicas (191). Puede durar días o semanas. La aparición de m.g. en el recién nacido es un argumento en favor de la hipótesis que señala al defecto de conducción mioneural como causado por un agente que circula en la sangre, de peso molecular pequeño, capaz de atravesar la barrera placentaria (104).

A diferencia de la miastenia del recién nacido, la m.g. congénita aparece en los hijos de madres sanas. La condición miasténica persiste y su curso es similar al que se observa en el miasténico adulto.

En la m.g. del recién nacido y en la forma congénita, el bebé es flácido y no se mueve; su llanto es débil y casi sin voz, y la respiración puede ser dificultosa. Si no se la diagnostica y se la trata, el niño muere debido a la falla de los músculos respiratorios, por una neumonía aspirativa o por

atelectasias. El diagnóstico se puede confirmar con la administración intramuscular de 0.5 mg de edrofonio.

El tratamiento consiste en la inyección intramuscular de 0.5 mg de neostigmina o preferentemente de 0.1 a 0.5 mg de piridostigmina, administradas a intervalos necesarios para mantener una respiración adecuada. El niño debe ser alimentado diez a quince minutos luego de cada dosis, debido a que en este momento puede tragar. Para evitar efectos muscarínicos colaterales (salivación y secreciones traqueobronquiales) que pueden ser peligrosas, debe utilizarse la dosis mínima de anticolinesterásicos capaz de mantener una respiración espontánea adecuada. La medicación anticolinesterásica debe reducirse gradualmente o discontinuarse a medida que se aprecia una mayor actividad muscular, lo cual es índice de mejoría.

Tratamiento de las Emergencias en el Miasténico

En el miasténico hay tres tipos de situaciones de emergencia: el primer tipo es llamado "*crisis miasténica*" y puede ocurrir en enfermos diagnosticados y tratados o en aquellos que no han sido diagnosticados. En los casos en tratamiento, la crisis miasténica se presenta gradualmente y se caracteriza por un aumento en los requerimientos de medicación anticolinesterásica y porque músculos previamente sanos van siendo gradualmente tomados por la enfermedad (músculos respiratorios). La crisis miasténica de los pacientes que están siendo tratados puede también aparecer en forma brusca debido a una interrupción en el tratamiento o como resultado de un disturbio emocional, de drogas (quinina, quinidina, algunos antibióticos) o de una infección. En los casos diagnosticados, la iniciación es generalmente brusca. Además

de los factores ya mencionados puede ser precipitada por la administración de relajantes no depolarizantes en el curso de la anestesia.

El segundo tipo de emergencia miasténica llamada "*crisis colinérgica*" es debido a la acción bloqueadora nicotínica de la medicación anticolinesterásica en la unión mioneuronal. Ocurre más frecuentemente en enfermos que por tratar de mejorar su función muscular aumentan "motu proprio" la dosis de la medicación anticolinesterásica. Las drogas más comunmente empleadas son los anticolinesterásicos de acción prolongada (147) y el ambenonio (150).

La sobredosis de anticolinesterásicos y las crisis colinérgicas pueden ser enmascaradas por agentes parasimpaticolíticos usados para contrarrestar los efectos secundarios muscarínicos (192).

El tercer tipo de emergencia es producido por la *insensibilidad de la unión mioneuronal a la acetilcolina* (117, 145). No es una entidad muy clara y puede complicar una crisis miasténica en desarrollo o aparecer luego de una crisis colinérgica.

Estas emergencias ocurren más frecuentemente en miasténicos con lesiones en los músculos inervados por los nervios craneales. En estos pacientes es frecuente la desnutrición, la deshidratación, y el desequilibrio electrolítico (deficiencia de potasio) (150). Cualquiera que sea la causa de la emergencia miasténica, si no se la trata, conduce a una insuficiencia ventilatoria. Por ende, la primera medida y a la vez la más importante es instituir una ventilación adecuada. Esto debe hacerse aun antes de conocer exactamente el tipo de emergencia miasténica. El diagnóstico diferencial o la terapia con drogas únicamente se debe hacer *después* que el paciente esté adecuadamente ventilado.

La resucitación ventilatoria debe realizarse con los medios que se tengan al alcance.

Si es necesario debe utilizarse la respiración boca a boca. Para asegurar una vía de aire expedita y para facilitar la aspiración de secreciones, debe introducirse en la tráquea un tubo con manguito, tan pronto como sea posible. Si el árbol traqueobronquial no se limpia con la aspiración a través del tubo endotraqueal, debe retirarse el tubo y proceder a la aspiración broncoscópica. De acuerdo a las circunstancias, debe utilizarse respiración asistida o controlada a través del tubo endotraqueal o de la traqueotomía, por el tiempo que sea necesario (ver anteriormente).

Existe una tendencia a ser conservador en el uso de drogas, en las crisis miasténicas. El primer objetivo de la terapia es controlar los efectos muscarínicos, con la inyección de dosis fraccionadas de atropina endovenosa. Sin embargo la administración de atropina debe posponerse hasta que se corrijan la hipoxemia y la acidosis respiratoria. Si no se tiene este cuidado la atropina puede producir arritmias severas, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular o paro cardíaco (193).

En las crisis miasténicas agudas que responden al edrofonio, pueden administrarse cautelosamente dosis fraccionadas de pirdostigmina o neostigmina por vía endovenosa. Luego de cada dosis fraccionada (prueba de la titulación endovenosa) debe medirse la capacidad vital. La atropina debe usarse en la forma indicada. Un problema serio en estos enfermos es la determinación de la dosis de mantenimiento, intramuscular u oral, dado que no se puede hacer la prueba en condiciones basales.

Si el edrofonio o el paralidoxime (PAM) (117) indican que hay una crisis colinérgica, o si la crisis es debida a la desensibilización de la membrana terminal (117, 145) (resistencia a la acetilcolina), la terapéutica debe consistir en: ventilación ade-

cuada, control de los efectos muscarínicos con atropina y supresión de toda medicación anticolinesterásica, hasta que una respuesta positiva al edrofonio indique una sensibilidad normal de la membrana terminal a la medicación anticolinesterásica.

Además de las medidas mencionadas, la transmisión neuromuscular puede facilitarse con la administración de potasio. Cuando la supresión de la medicación anticolinesterásica no restablece la sensibilidad a las drogas, puede utilizarse una serie de ACTH (152, 153, 154) (ver anteriormente). En el tratamiento de las emergencias miasténicas es también esencial mantener estable la circulación, tratar las infecciones respiratorias y proveer una nutrición adecuada.

CONCLUSIONES

La m.g. es una enfermedad relativamente rara, de etiología desconocida y curso variable. Es influida a veces en dirección opuesta, en diferentes pacientes, por una variedad de factores, incluyendo los disturbios emocionales. El médico puede encontrar su primer paciente miasténico en forma inesperada, en condiciones de emergencia. Por ello es importante que se familiarice con los aspectos fundamentales del diagnóstico y tratamiento de la m.g. A pesar de los esfuerzos de muchos investigadores, la etiología de la m.g. es desconocida y por lo tanto su terapéutica sintomática. El conocimiento de la relación entre procesos autoinmunes y m.g. y el reciente éxito de la inducción experimental de m.g. en animales (106, 108) aumentan nuestras esperanzas de un mejor conocimiento de las causas de la m.g. y la posibilidad de ofrecer un tratamiento etiológico a nuestros pacientes.

SUMMARY

The physician should know the principles of diagnosis and treatment of myasthenia gravis. Etiology is unknown and its treatment is symptomatic only. The relation

between autoimmune diseases and myasthenia gravis, as well as the experimental reproduction of the disease, offer new hopes and the possibility of an etiologic treatment in the future.

REFERENCIAS

1. Willis, T.: *The anima brutorum*, Oxford, Theatro Sheldoniano, 1672, p. 404.
2. Jolly, F.: *Ueber Myasthenia Gravis Pseudoparalytica*: "Verh Berlin. Med. Ges.", 35: 229; 1895.
3. Erb, W.: *Zur Casuistik der bulbaren Lahmung*. (3) *Ueber einen neuen, wahrscheinlich bulbaren Symptomencomplex*. "Arch Psych.", 9: 336, 1879.
4. Ossermann, K. E.: *Myasthenia Gravis*, New York, Grune and Stratton, 1958, p. 44.
5. Kurland, L. T. and Alter, M.: *Current status of the epidemiology and genetics of myasthenia Gravis*: Second Int. Symp. Proc., Springfield, III, Thomas, 1961, p. 307.
6. Perlo, V. P.; Poskanzer, D. C.; Schwab, R. S.; Viets, H. R.; Osserman, K. E. and Genkins, G.: *Myasthenia gravis*: Evaluation of treatment in 1355 patients. *Neurology*, 16: 431, 1966.
7. Simpson, J. A.: *Myasthenia gravis*: A new hypothesis. *Scot. Med. J.*, 5: 419; 1960.
8. Nastuk, W. L.; Plescia, O. J. and Osserman, K. E.: *Changes in serum complement activity in patients with myasthenia gravis*. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 105: 177; 1960.
9. Johns, R. J.; Grob, D. and Harvey, A. M.: *Studies in neuromuscular function; effects of nerve stimulation in normal subjects and in patients with myasthenia gravis*. *Bull. Johns Hopkins Hosp.* 99: 125; 1956.
10. Desmedt, J. E.: *Presynaptic mechanisms in myasthenia gravis*. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 135: 209; 1966.
11. Acheson, G. H.: *Physiological and pharmacological aspects of neuromuscular disease*. *J. Nerv. Ment. Dis.* 100: 616; 1944.
12. Buchthal, F. and Engbaeck, L.: *On the neuromuscular transmission in normal and myasthenic subjects*. *Acta Psychiat. Scand.* 23: 3; 1948.
13. Grob, D.; Namba, T. and Feldman, D. S.: *Alterations in reactivity to acetylcholine in myasthenia gravis and carcinomatous myopathy*. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 135: 247; 1966.
14. Grob, D.; Johns, R. J. and Harvey, A. M.: *Studies in neuromuscular function. IV. Stimulating and depressant effects of acetylcholine and choline in patients with myasthenia gravis and their relationship to the defect in neuromuscular transmission*. *Bull. Johns Hopkins Hosp.* 99: 153; 1956.
15. Churchill-Davidson, H. C. and Richardson, A. T.: *A study of neuromuscular transmission in one hundred cases of myasthenia gravis in "Myasthenia Gravis"*, edited by Viets, H. R. (The Second Internatl. Symp. Proc.), Springfield, III, Thomas, 1961, p. 199.
16. Sellick, B. A.: *Decamethonium iodine in myasthenia gravis*. *Lancet*, 2: 822, 1950.
17. Churchill-Davidson, H. C. and Richardson, A. T.: *Variation in response to relaxant drugs*. *Lancet*, 2: 1228; 1951.
18. Churchill-Davidson, H. C. and Richardson, A. T.: *The action of decamethonium iodide (C10) in myasthenia gravis*. *J. Neurol Psychiat.* 15: 129; 1952.
19. Graham, W. J. H. and Grant, A. B.: *Dequalinium in myasthenia gravis*. *Brit. Med. J.* 1: 153, 1959.
20. Jenden, D. J.; Kamijo, K. and Taylor, D. B.: *The action of decamethonium on the isolated rat lumbrical muscle*. *J. Pharmacol.* 111: 229; 1954.
21. Churchill-Davidson, H. C. and Richardson, A. T.: *The physiological basis of myasthenia gravis*. *St. Thomas Hosp. Rep. Ser.* 2, 8; 129; 1952.
22. Bennett, A. E. and Cash, P. T.: *Myasthenia gravis and curare sensitivity*. *Dis. Nerv. Syst.* 4: 299, 1943.
23. Dillon, J. B.; Herrmann, C., Jr.; Barker, W. F. and Sabawala, P. B.: *In vitro muscle biopsy. Techniques for the study of myasthenia gravis in "Myasthenia Gravis"*, edited by Viets, H. R. (The Second Internatl. Symp. Proc.), Springfield, Ill., Thomas, 1961, p. 211.
24. Dundee, J. W.: *Gallamine in the diagnosis of myasthenia gravis*. *Brit. J. Anaesth.* 23: 39, 1951.
25. Weigert, C.: *Pathologisch-anatomischer Beitrag zur Erbach' en Krankheit (Myasthenia Gravis)*. *Neurol. Centralbl.* 20: 597; 1901.
26. Russell, D. S.: *Histological changes in the striped muscles in myasthenia gravis*. *J. Path. Bact.* 65: 279; 1953.
27. Dudgeon, U. and Urquhart, A. L.: *Lymphorrhages in the muscles in exophthalmic goiter*. *Brain*, 49: 182; 1926.
28. Mendelow, H.: *Pathology*, in "Myasthenia Gra-

- vis", edited by Ossermann, K. E., New York, Grune and Stratton, 1958, p. 10.
29. Coers, C.: Vital staining of muscle biopsies with methylene blue. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 15: 211, 1952.
 30. Bickerstaff, E. R. and Woolf, A. L.: The intramuscular nerve ending in myasthenia gravis. *Brain*, 83: 10, 1960.
 31. Zacks, S. I.; Bauer, W. C. and Blumberg, J. M.: Abnormalities in the fine structure of the neuromuscular junction in patients with myasthenia gravis. *Nature*, 190: 280; 1961.
 32. Engel, W. K.: The essentiality of histo- and cytochemical studies of skeletal muscle in the investigation of neuromuscular disease. *Neurology*, 12: 778; 1962.
 33. Woolf, A. L.; Morphology of the myasthenic neuromuscular junction. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*
 34. Fenichel, G. M.: Muscle lesions in myasthenia gravis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 135: 60; 1966. 135: 35; 1966.
 35. Zacks, S. I.; Shields, D. R. and Steinberg, S. A.: A myasthenic syndrome in the dog: A case report with electron microscopic observations on motor end plates and comparisons with the fine structure of end plates in myasthenia gravis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 135: 57, 1966.
 36. Blumberg, J. M.: Discussion, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 135: 57, 1966.
 37. Engel, W. K. and McFarlin, D. E.: Discussion, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 135: 68; 1966.
 38. Woolf, A. L.; Bagnall, H. J.; Bauwens, P. and Bickerstaff, E. R.: Case of myasthenia gravis with changes in intra-muscular nerve endings, *J. Path. Bact.* 71: 173; 1956.
 39. Coers, C. and Desmedt, J. E.: Nise en evidence d'une malformation caracteristique de la jonction neuromusculaire dans la myasthenie. *Acta Neurol. Belg.* 59: 539, 1959.
 40. MacDermott, V.: The changes in the motor end plate in myasthenia gravis. *Brain*, 83: (Pt. 1) 24; 1960.
 41. Coeps, C. and Woolf, A. L.: The innervation of muscle. Blackwell, Oxford, 1959, p. 101, 134.
 42. Woolf, A. L.: Die Pathologie des peripheren motorischen Neurons im Bild der musket biopsie. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* 179: 423; 1958.
 43. Axelsson, J. and Thesleff, S.: A study of supersensibility in denervated skeletal muscle. *J. Physiol.* 147: 178; 1959.
 44. Johnson, A. G. and Woolf, A. L.: Replacement at the neuromuscular synapse of the terminal axonic expansion by the Schwann cell. *Acta Neurophth.* 4: 436; 1965.
 45. Blumberg, J. M.; Zacks, S. I. and Bauer, W. C.: Ultrastructure of neuromuscular junction in myasthenia gravis. Fourth Internatl. Congr. Neuropathol. Munich, 2: 22; 1961.
 46. Zacks, S. I.; Bauer, W. C. and Blumberg, J. M.: The fine structure of the myasthenic neuromuscular junction. *J. Neuropath. Exp. Neurol.* 21: 335; 1962.
 47. Fenichel, G. M. and Shy, G. M.: Muscle biopsy experience in myasthenia gravis. *Arch. Neurol.* 9: 237; 1963.
 48. Klein, J. J.; Gottlieb, A. J.; Mones, R. J.; Appel, S. H. and Osserman, K. E.: Thymona and polymyositis. Onset of myasthenia gravis after thymectomy: report of two cases. *Arch. Intern. Med.* 113: 142; 1964.
 49. Castleman, B. and Norris, E. H.: Pathology of the thymus in myasthenia gravis. *Medicine*, 28: 27, 1949.
 50. Castleman, B.: Tumors of the thymus gland, in "Atlas of Tumor Pathology". Section V. 19: 57; 1955.
 51. Castleman, B.: The pathology of the thymus gland in myasthenia gravis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 135: 496; 1966.
 52. Burnet, F. M. The role of the thymus and related organs in immunity. *Brit. Med. J.* 2: 807; 1962.
 53. Good, R. A.; Cooper, M. D.; Peterson, R. D. A.; Kellum, M. J.; Sutherland, D. E. R. and Gabrielsen, A. E.: The role of the thymus in immune process. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 135: 451; 1966.
 54. Burnet, F. M.: The clonal selection theory of acquired immunity. Vanderbilt U. Press, Nashville, Tenn., 1959.
 55. Dameshek, W.: Autoimmunity. General concepts. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 135: 436, 1966.
 56. Witebsky, E.: Concept of autoimmune disease. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 135: 443, 1966.
 57. Simpson, J. A.: Myasthenia gravis as an autoimmune disease. Clinical aspects. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 135: 506; 1966.
 58. Ringertz, N.: Pathology of the thymis and other organs in myasthenia gravis. *Acta Path. Microbiol. Scand.* 29: 9; 1957.
 59. Genkins, G.; Mendelow, H., Sobel, H. J. and Osserman, K. E.: Myasthenia gravis: Analyses of thirtyone consecutive post-mortem examinations in "Myasthenia Gravis", edited by Viets, H. R. (The Second Internl. Symp. Proc.), Springfield, Ill., Thomas, 1961, p. 519.
 60. Osserman, K. E. and Silver, S.: The differential diagnosis of myopathy and seen in hyperthyroidism and myasthenia gravis in "Advances in Thyroid Research", edited by Pitt-Rivers, New York, Pergamon Press, 1961, p. 100.
 61. Osserman, K. E.; Tsairis, P. and Weiner, L. B.: Myasthenia gravis and thyroid disease: Clinical and immunological correlations. *Fed. Proc.* 25: 309, 1966.
 62. Mendelow, H. and Genkins, G.: Studies in myasthenia gravis: Cardiac and associated pathology. *J. Mt. Sinai Hosp.* 21: 218; 1954.
 63. Rowland, L. P.; Hoefler, P. F. A.; Aranow, H. and Merritt, H. H.: Fatalities in myasthenia gravis. *Neurology*, 6: 307; 1956.
 64. Lambert, E. H.; Rooke, E. D.; Eaton, L. M. and Hodgson, C. H.: Myasthenia syndrome occasionally associated with bronchial neoplasm: Neurophysiologic studies, in "Myasthenia Gravis", edited by Viets, H. R. (The Second Internl. Symp. Proc.), Springfield, Ill., Thomas, 1961, p. 362.

65. Lambert, E. H.: Defects of neuromuscular transmission in syndromes other than myasthenia gravis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 135: 367, 1966.
66. Anderson, H. J.; Churchill-Davidson, H. C. and Richardson, A. T.: Bronchialneoplasm with myasthenia gravis. Prolonged apnea after administration of succinylcholine. *Lancet*, 2: 1291; 1953.
- 66^a Heathfield, K. W. G. and Williams, J. R. B.: Peripheral neuropathy and myopathy associated with bronchogenic carcinoma. *Brain*, 77: 122; 1954.
67. Osserman, K. E.; Foldes, F. F. and Genkins, G.: Myasthenia Gravis, in the Internl. Encyclop. Pharmacol. Therap., edited by Cheymol, J., New York, Pergamon Press, vol. XIV. To be published.
68. Torda, C. and Wolff, H. G.: The nature of myasthenia gravis. *Science*, 98: 224, 1943.
69. Desmedt, J. E.: Nature of the defect of neuromuscular transmission in myasthenia patients post-tetanic exhaustion. *Nature*, 179: 156, 1957.
70. Desmedt, J. E.: Myasthenic-like features of neuromuscular transmission after administration of an inhibitor of acetylcholine synthesis. *Nature*, 182: 1673; 1958.
71. Desmedt, J. E. Neuromuscular defect in myasthenia gravis: Electrophysiological and histopathological evidence in "Myasthenia Gravis", edited by Viets, H. R. (The Second Internl. Symp. Proc.), Springfield, Ill., Thomas, 1961, p. 150.
72. Dahlback, O.; Elmqvist, D.; Johns, T. A.; Radner, S. and Thesleff, S.: An electrophysiologic study of the neuromuscular function in myasthenia gravis. *J. Physiol.* 156: 336, 1961.
73. Elmqvist, D.; Hofmann, W. W., Kugelberg, J. and Quastel, D. M. J.: An electrophysiological investigation of neuromuscular transmission in myasthenia gravis. *J. Physiol.* 174: 417; 1964.
74. Thesleff, S.: Acetylcholine utilization in myasthenia gravis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 135: 195, 1966.
75. Macintosh, F. C.; Birks, R. I. and Sastry, P. B.: Pharmacological inhibition of acetylcholine synthesis. *Nature*, 178: 1181; 1956.
76. Hoffmann, W. W.: The pharmacology of the hemicholiniums. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 135: 276; 1966.
77. Wilson, A.; Maw, G. A. and Grochegan, H.: Cholinesterase activity of blood and muscle in myasthenia gravis. *Quart. J. Med.* 30: 13; 1951.
78. Foldes, F. F. and Smith, J. J.: Unpublished data.
79. Blumberg, J. M.; Zacks, S. I. and Bauer, W. C.: The myasthenic neuromuscular junction. Exhibit, A. M. A. Ann. Meeting, 1961.
80. Oppenheim, H.: Die myasthenische Paralyse (Bulbarparalyse ohne anatomischen Befund), Berlin, Karger, 1901.
81. Foldes F. F. and McNall, G. P.: Myasthenia gravis A guide for anesthesiologists. *Anesthesiology*, 33: 837, 1962.
82. Goldstein, G. *Thymites and myasthenia gravis. Lancet*, 2: 1164; 1966.
83. Churchill-Davidson, H. C. and Richardson, A. T.: The action of decamethonium iodide (C10) in myasthenia gravis. *J. Neurol. Psychiat.* 15: 129; 1952.
84. Foldes, F. F.; Wnuck, A. L.; Hammer-Hodges, R. J.; Thesleff, T. and De Beer, E. J.: The mode of action of depolarizing relaxants. *Anesth. Analg.* 36: 23; 1957.
85. Foldes, F. F.: Production of the myasthenic slate in man and its possible significance in the pathogenesis of myasthenia gravis, in "Myasthenia Gravis", edited by Viets, H. R. (The Second Internl. Symp. Proc.), Springfield, Ill., Thomas, 1961, p. 119.
86. Thesleff, S.: The mode of neuromuscular block caused by acetylcholine, nicotine, decamethonium and succinylcholine. *Acta Physiol. Scand.* 34: 218, 1955.
87. Foldes, F. F.; Wnuck, A. L.; Hammer-Hodges, R. J. and De Beer, E. J.: The interaction of depolarizing and non-depolarizing neuromuscular blocking agents in dog and cat. *J. Pharmacol.* 119: 145; 1957.
88. Poulsen, H. and Hougs, W.: The effect of some curarizing drugs in unesthetized man: Succinylcholine iodine and its bismonoethyl substituted derivative in continuous intravenous infusion. *Acta Anaesth. Scand.* 2: 107; 1958.
89. Nastuck, W. L.: Fundamental aspects of neuromuscular transmission. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 135: 110; 1966.
90. Grob, D. and John, R. J.: Further studies on the mechanism of the defect in neuromuscular transmission in myasthenia gravis, with particular reference to acetylcholine-insensitive block, in "Myasthenia Gravis", edited by Viets, H. R. (The Second Internl. Symp. Proc.), Springfield, Ill., Thomas, 1961, p. 127.
91. Nastuck, W. L.; Osserman, K. E. and Plescia, O. J.: Reduction in serum complement concentration in myasthenia gravis. *Fed. Proc.* 15: 135; 1956.
92. Smithers, D. W.: Tumours of the thyroid gland in relation to some general concepts of neoplasia. *J. Fac. Radiol.* 10: 3; 1939.
93. Roitt, I. M. and Domiaack, D.: Thyroid autoimmunity. *Brit. Med. Bull.* 16: 152; 1960.
94. Strauss, A. J. L.; Seegal, B. C.; Hso, K. C.; Burkolder, P. M., Nastuck, W. L. and Osserman, K. E.: Immunofluorescence demonstration of a muscle binding, complementfixing serum globulin fraction in myasthenia gravis. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 105: 184; 1960.
95. White, R. G. and Marshall, A. H. E.: The auto-immune response in myasthenia gravis. *Lancet*, 2: 120; 1962.
96. Miller, J. F. A. P.; Marshall, A. H. E. and White, R. G.: Immunological significance of the thy mus, in "Advances in Immunology, edited by Taliaferro, W. H. and Humphrey, J. H. New York, Academic Press, 2: 111; 1962.
97. Nastuck, W. L. and Plescia, O. J. Current status

- of research of myasthenia gravis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 135: 664; 1966.
98. Weiner, L. B. and Osserman, K. E.: Studies in myasthenia gravis Demonstration of presence of immunofluorescence in serums correlated with clinical findings. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 135: 644; 1966.
 99. Geld, H. W. van der, Feltkamp, T. E. W. and Oosterhuis, H. J. G. H.: Reactivity of myasthenia gravis serum gamma-globulin with skeletal muscle and thymus demonstrated by immunofluorescence. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 115: 782; 1964.
 100. Strauss, A. J. L.; Kemp, P. J. and Dongeas, S. D.: Phylogenetic and ontogenetic studies with striated muscle and thymic cell binding serum gamma-globulin, *Fed. Proc.* 25: 679, 1966.
 101. Djanian, A. Y.; Beutner, E. H. and Witebsky, E.: Tanned-cell hemagglutination test for detection of antibodies in sera of patients with myasthenia gravis. *J. Lab. Clin. Med.* 63: 60; 1964.
 102. MacFarlin, D. E.; Engel, W. K. and Strauss, A. J.: Does myasthenic serum bind to the neuromuscular junction? *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 135: 656, 1966.
 103. Strauss, A. J. L.; Smith, C. W. and Cage, G. W.: Further studies on the specificity of presumed immune associations of myasthenia gravis and consideration of possible pathogenic implications. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 135: 557; 1966.
 104. Stern, G. M.; Hall, J. M. and Robinson, D. C.: Neonatal myasthenia gravis. *Brit. Med. J.* 2: 284; 1964.
 105. Stricker, E.; Tholen, H.; Massimi, M. A. and Staub, H. J.: The effect of haemodialysis in myasthenia gravis. *Neurol. Neurosurg Psychiat.*, 23: 291; 1960.
 106. Goldstein, G. and Whittingham, S.: Experimental auto-immune thymitis. An animal model of human myasthenia gravis. *Lancet*, 2: 315; 1966.
 107. Freund, J.: Some aspects of active immunization. *Ann. Rev. Microbiol.*, 1: 291; 1947.
 108. Plescia, O. J. and Nastuk, W. L.: Personal communication.
 109. Gajdusek, D. C.: Slow, latent and temperate viral infections of the central nervous system. *Proc. Assoc. Resch. Nerv. Mental Dis.*, 44: 1964.
 110. Herrmann, C., Jr.; Sabawala, P. B.; Barker, W. F. and Dillon, J. B.: Reappraisal of in vitro muscle biopsy in myasthenia gravis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 135: 302, 1966.
 111. Foldes, F. F.; Klonymus, D. H.; Maisel, W. and Osserman, K. E.: A reliable and safe curare test for the diagnosis of myasthenia gravis. To be published.
 112. Schwab, R. and Viets, H. R.: Fatigue syndrome sometime considered as examples of myasthenia gravis, in. *Myasthenia Gravis*, edited by Viets, H. R. (The Second. Internl. Symp. Proc.), Springfield, Ill., Thomas, 1961, p. 346.
 113. Osserman, K. E.: Studies in myasthenia gravis. *New York. J. Med.*, 56: 2512; 2672, 1956.
 114. Tether, J. E.: Orthopedic aspects of myasthenia gravis. *Amer. Acad. Orthop. Surg. Inst. Course Lectures*, 9: 171; 1952.
 115. Osserman, K. E.; Kornfeld, P.; Cohen, E.; Jenkins, G.; Mendelw, H.; Windsley, H. and Kaplan, L. I.: Studies in myasthenia gravis. Review of 282 cases at the Mt. Sinai Hospital, New York City. *Arch. Intern. Med.*, 102: 72; 1958.
 116. Wilson, K. S. A.: *Neurology* (Second edition), London, Butterworth, 1955, vol. 3, p. 1730.
 - 116^o Osserman, K. E.: *Myasthenia Gravis*. New York, Grune and Stratton, 1958, p. 66.
 117. Grob, D.: Myasthenia gravis: A review of pathogenesis and treatment. *Arch. Int. Med.*, 108: 615; 1961.
 118. Chafetz, M. E.: Psychological disturbances. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 135: 424; 1966.
 119. Goss, J. D.: The physician's reaction to myasthenia gravis, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 135: 428, 1966.
 120. Meyer, E.: Psychological disturbances in myasthenia gravis: A predictive study, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 135: 417, 1966.
 121. Foldes, F. F.: Factors which alter effects of muscle relaxants. *Anesthesiology*, 20: 464; 1959.
 122. Hokkanen E.: The aggravating effect of some antibiotic on the neuromuscular blockade in myasthenia gravis *Acta Neurol Scand.*, 40: 346, 1964.
 123. Weisman, S. J.: Masked myasthenia gravis. *J. A. M. A.*, 141: 917; 1949.
 124. Millikan, C. H. and Eaton, L. M.: Clinical evaluation of ACTH and cortisone in myasthenia gravis. *Neurology*, 1: 145; 1951.
 125. Grob, D. and Harvey, A. M.: Effect of adrenocorticotrophic hormone (ACTH) and cortisone administration in patients with myasthenia gravis and report of onset myasthenia gravis during prolonged cortisone administration. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 91: 124; 1952.
 126. Merritt, H. H.: Corticotropin and cortisone in diseases of nervous system. *Yale J. Biol. Med.*, 24: 466; 1952.
 127. Drachman, D. A. and Skom, J. H.: Procainamide a hazard in myasthenia gravis. *Arch. Neurol.*, 13: 316, 1965.
 128. Torda, T. A. G. and Klonymus, D. H.: The regional use of muscle relaxants. *Arch. Surg.*, 94: 199; 1967.
 129. Viets, H. R. and Schwar, R. S.: The diagnosis and treatment of myasthenia gravis. *J. A. M. A.*, 113: 559; 1939.
 130. Osserman, K. E. and Kaplan, L. I.: Rapid diagnostic test for myasthenia gravis: Increased muscle strenght without fasciculation after intravenous administration of edrophonium (Tensilon) chloride. *J.A.M.A.*, 150: 265; 1952.
 131. Bennett, A. E. and Cash, P. T.: Myasthenia gravis. Curare sensitivity; a new diagnostic test and approach to causation. *Arch. Neurol. Psychiat.*, 49: 537; 1943.
 132. Rowland, L. P.; Aranow, H. and Hoefler, P. F. A.: Observations on the curare test in the differential diagnosis of myasthenia gravis, in *Myasthenia Gravis*, edited by Viets, H. R. (The

- Second Internl. Proc.), Springfield, Ill., Thomas, 1961, p. 411.
133. Eaton, L. M.: A warning concerning the use of curare in convulsive shock treatment of patients with psychiatric disorders who may have myasthenia gravis. *Proc. May. Clin.*, 22: 4; 1947.
 134. Edgeworth, H. A.: A report of progress on the use of ephedrine in a case of myasthenia gravis. *J.A.M.A.*, 40: 1136; 1930.
 135. Walker, M. B.: Treatment of myasthenia gravis with physostigmine. *Lancet*, 1: 1200; 1934.
 136. Walker, M. B.: Case showing the effect of prostigmin on myasthenia gravis. *Proc. Roy. Soc. Med.*, 28: 759; 1935.
 137. Murri, A.: Sopra un caso di malattia di Erb, p. 164. *Il Policl.*, Vol. II. M. Fasc. 9. Roma ef. H. Oppenheim, Perlin, Verlag von S. Karger, 1901.
 138. Remen, L.: Zur Pathogenese und Therapie der Myasthenia Gravis Pseudoparalytica. *Deutsch. Z. Nervenheilk.*, 128: 66; 1932.
 139. Takaoka, Y.; Masanori, U.; Harutada, N.; Masami, Y.; Nobuteru, Y. und Toshiyuki, I.: Der Hormonale Einfluss der Paratissdrusen auf den Eiweiisstoffwechsel. II. Mitteilung Paro-tinbehandlung gegen Myasthenia gravis. *Klin. Wschr.*, 33: 156; 1955.
 140. Folds, F. F. and Smith, J. C.: The interaction of human cholinesterases used in the therapy of myasthenia gravis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 135: 287; 1966.
 141. Waser, P. G.: Autoradiographic investigations of curarizing and depolarizing drugs in the motor endplate, in *Isotopes in Experimental Pharmacology*, edited by Roth, L. J. Chicago, Ill., The university of Chicago Press, 1965, p. 99.
 142. Osserman, K. E.: Myasthenia Gravis, New York, Grune and Stratton, 1958, p. 152.
 143. Osserman, K. E.: Myasthenia Gravis, New York, Grune and Stratton, 1958, p. 90.
 144. Schwab, R. S.; Osserman, K. E. and Tether, J. E.: Prolonged action multiple dose neostigmine bromide and mestinon bromide tablets in the treatment of myasthenia gravis. *J.A.M.A.*, 165: 671; 1957.
 145. Glaser, G. H.: Crisis, precrisis and drug resistance in myasthenia gravis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 135: 335; 1966.
 146. Genkins, G.: Discussion. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 135: 348; 1966.
 147. Folds, F. F.; Folds, V. M. and McNall, P. G.: The use of echothiophate in myasthenia gravis. *Clin. Pharm. Therap.*, 7: 620; 1966.
 148. Hoefer, P. F. A.; Aranow, H. and Rowland, L. P.: Longacting compounds, especially BC51, in the treatment of myasthenia gravis, in *Myasthenia Gravis*, edited by Viets, H. R. (The Second Internl. Symp. Proc.), Springfield, Ill., Thomas, 1961, p. 545.
 149. Osserman, K. E.: Myasthenia Gravis, New York, Grune and Stratton, 1958, p. 165.
 150. Herrmann, C., Jr.: Crisis in myasthenia gravis, in *Myasthenia Gravis*, edited by Viets, H. R. (The Second Internl. Symp. Proc.), Springfield, Ill., Thomas, 1961, p. 637.
 151. Laurent, L. P. E. and Walther, W. W.: Influence of large doses of potassium chloride on myasthenia gravis. *Lancet*, 1: 1434; 1935.
 152. Reis, G. von; Liljestrand, A. and Sodersjukhuset, G. M.: Treatment of severe myasthenia gravis, with large doses of ACTH. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 135: 409; 1966.
 153. Grashchenkov, N. and Perelman, L. B.: Some aspects of myasthenia gravis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 135: 398; 1966.
 154. Osserman, K. E. and Genkins, G.: Studies in myasthenia gravis: Shortterm massive adrenocorticotrophic hormone (ACTH) therapy. *J.A.M.A.* To be published.
 155. Lacke, W.; Cavines, V. S., Jr.; Phil, D. and Samaha, F. G.: Treatment of myasthenia gravis with germine diacetate. *New Engl. J. Med.*, 275: 1207; 1966.
 156. Bulbring, E. and Burn, J. H.: Interrelation of prostigmine, adrenaline and ephedrine in skeletal muscle. *J. Physiol.*, 101: 224; 1942.
 157. Krnfevich, K. and Miledi, R.: Some effects produced by adrenaline upon neuromuscular propagation in rats. *J. Physiol.*, 141: 291; 1958.
 158. Klupp, H. and Kraupp, O.: Über die Freisetzung von Kalium aus der Muskulatur unter der Eineivirkung einiger Muskelrelaxation. *Arch. Int. Pharmacod.*, 98: 340, 1954.
 159. Soffer, L. J.; Garrilov, J. L.; Laqueur-Volterra, H. P.; Jacobs, M. and Sussman, M. L.: The effects of anterior pituitary adrenocorticotrophic hormone (ACTH) in myasthenia gravis with tumor of the thymus. *J. Mt. Sinai Hosp.*, 15: 73; 1948.
 160. Torda, C. and Wolff, H. G.: Effects of administration of adrenocorticotrophic hormone (ACTH) on patients with myasthenia gravis. *Arch. Neurol. Psychia.*, 66: 163; 1951.
 161. Schumacher and Roth: Thymektomie bei einem Fall von Morbus Basedowi mit Myasthenie, *Mitt. Grenygeb. Med. Chir.*, 25: 746; 1913.
 162. Blalock, A.; Mason, M. F.; Morgan, H. J. and Riven, S. S.: Myasthenia gravis and tumors of the thymic region. Report of acaseinwhich the tumor was removed. *Ann. Surg.*, 110: 544; 1939.
 163. Viets, H. R. and Schwab, R. S.: Thymectomy for Myasthenia Gravis. Springfield, Ill., Thomas, 1960, p. 117.
 164. Keynes, G.: Results of thymectomy in myasthenia gravis. *Brit. Med. J.*, 2: 611; 1949.
 165. Eaton, L. M. and Clagett, O. T.: Thymectomy in treatment of myasthenia gravis. *J.A.M.A.*, 142: 963; 1950.
 166. Eaton, L. M. and Clagett, O. T.: Present status of thymectomy in treatment of myasthenia gravis. *Amer. J. Med.*, 19: 703; 1955.
 167. Grob, D.: Myasthenia gravis. Current status of pathogenesis, clinical manifestations, and management. *J. Chron. Dis.*, 8: 536; 1958.
 168. Keynes, G.: Surgery of the thymic gland: Second and third thoughts. *Lancet*, 1: 1197; 1954.

169. Boyd, D. P.; Adams, H. D. and Gerard, F. P.: Tumors of the thymus. *Surg. Clin. N. Amer.*, 41: 667; 1961.
170. Genkins, G.; Kreal, I.; Jacobson, E.; Osserman, K. E. and Baronofsky, I. D.: Studies in myasthenia gravis: Technical care of the thymectomy patient. *Bull. N. Y. Acad. Med.*, 36: 826; 1960.
171. Keynes, G.: Investigations into thymic disease and tumor formation. *Brit. J. Surg.*, 42: 449; 1955.
172. Kennedy, F. S. and Moersch, F. P.: Myasthenia gravis: A clinical review of 87 cases observed between 1915 and the early part of 1932. *Canad. Med. Assoc. J.*, 37: 217, 1937.
173. Grob, D.: Course management of myasthenia gravis. *J. Am. Med. Assoc.*, 153: 529; 1953.
174. Churchill-Davidson, H. C. and Richardson, A. T.: Myasthenia gravis: Therapeutic use of d-tubocurarine. *Lancet*, 1: 1221; 1957.
175. Harvey, A. M.: Actions of procaine on neuromuscular transmission. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 65: 223; 1939.
176. Usubiaga, J. E.; Wikinski, J. A.; Morales, R. L. and Usubiaga, L. E. J.: Interaction of intravenously administered procaine, lidocaine and succinylcholine in anesthetized subjects. *Anesth. Analg.*, 46: 39; 1967.
177. Foldes, F. F.; Kepes, E. R.; Kronfeld, P. P. and Shiffman, H. P.: A rational approach to neuroleptanesthesia. *Anesth. Analg.*, 45: 642; 1966.
178. Bergh, N. P.: Biologic assays in myasthenia gravis for any agents causing a neuromuscular block. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 5: 5; 1953.
179. Foldes, F. F.: Advantages and disadvantages of assisted and controlled respiration during anesthesia. *Proc. Internl. Anesth. Symp.*, Prague, 1965, p. 158.
180. Kreel, I.; Genkins, G.; Osserman, K. E.; Jacobson, E. and Baronofsky, I. D.: Studies in myasthenia gravis. Improved techniques in thymectomy. *Arch. Surg.*, 81: 251; 1960.
181. Bendixen, H. H.; Egbert, L. D.; Hedley-Whyte, J.; Laver, M. B. and Pontoppidan, H.: Respiratory Care, St. Louis, Mosby, 1965, p. 102.
182. Slaughter, D.: Neostigmine and opiate analgesia. *Arch. Internl. Pharmacod.*, 83: 143; 1950.
183. Mathews, W. A. and Derrick, W. S.: Anesthesia in the patient with myasthenia gravis. *Anesthesiology*, 18: 443; 9157.
184. Turner, J. W. A.: Myasthenia gravis. *Brit. Med. J.*, 1: 778; 1959.
185. Osserman, K. E.: Myasthenia Gravis. New York, Grune and Stratton, 1958.
186. Viets, H. R.; Schwab, R. S. and Brazier, M. A. B.: The effect of pregnancy on the course of myasthenia gravis. *J.A.M.A.*, 119: 236; 1942.
187. Harris, L. M. and Schneiler, G. T.: Pregnancy in myasthenia gravis. Review of literature and report of a case. *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 56: 561; 1948.
188. Fraser, D. and Turner, J. W. A.: Myasthenia gravis and pregnancy, *Lancet*, 2: 417; 1953.
189. Goodman, J. S. and Gilman, A.: The Pharmacological Basis of Therapeutics, Second edition, New York, Macmillan, 1957.
190. Riker, W. F., Jr. and Wescoe, W. C.: The direct action of prostigmin on skeletal muscle; its relationship to the choline esters. *J. Pharm. Exp. Ther.*, 88: 58; 1946.
191. Osserman, K. E.: Myasthenia Gravis. New York, Grune and Stratton, 1958, p. 239.
192. Schwab, R. S.: Belladonna drugs in cholinergic poisoning during treatment of myasthenia gravis (Letter to the editor). *J.A.M.A.*, 155: 1445, 1954.
193. Eger, E. I., II.: Atropine, scopolamine, and related compounds. *Anesthesiology*, 23: 365; 1962.