

ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín de la Escuela de Medicina**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente

vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>

M I A S T E N I A G R A V I S

Dra. Aracelis Amadori G.

La Miastenia Gravis es una enfermedad crónica caracterizada por debilidad muscular progresiva y fatigabilidad de la musculatura estriada.

Fue descrita por primera vez en 1672 por Tomás Willis, médico inglés, pero sólo a fines del siglo pasado cobró más importancia porque se precisaron con mayor exactitud sus síntomas y signos, recibiendo como enfermedad el nombre de MIASTENIA GRAVIS (Jolly-1895). Desde un punto de vista clínico es muy poco lo que en la actualidad puede añadirse a las primeras descripciones clásicas de esta enfermedad que hicieron Willis y otros.

Reviste especial interés para los anesthesiólogos, ya que según se ha podido precisar, la anomalía radica a nivel de la unión neuro-muscular. Los hechos que indujeron a pensar en la unión neuro-muscular como sitio de origen de la enfermedad fueron sus manifestaciones clínicas semejantes a las producidas por el curare y la respuesta favorable de estos enfermos a las drogas anticolinesterásicas.

Hoy por hoy, la Miastenia Gravis se considera como una enfermedad autoinmunitaria por falla de receptores, al igual que un tipo especial de Diabetes (la asociada a Acantosis Nigricans), el Bocio Difuso Hipertiroidico o enfermedad de Graves, y otras endocrinopatías.

En los últimos años se ha podido comprobar que el defecto a nivel de unión neuro-muscular es POST-SI -

NAPTICO, por disminución del número de receptores para la acetilcolina y no PRE-SINAPTICO como se pensaba hasta hace pocos años atrás. Esta disminución de los receptores colinérgicos o nicotínicos de la fibra muscular se debe a que éstos han sido dañados por acción de anticuerpos producidos por el mismo individuo o auto-anticuerpos, por lo cual se considera a la Miastenia Gravis como enfermedad auto-inmunitaria.

Los mecanismos por los cuales un individuo empieza a formar anticuerpos contra sus propios receptores en forma tan específica se desconocen hasta el día de hoy. Se postula una predisposición genética, que no ha sido comprobada para la Miastenia Gravis, siendo raro encontrar esta enfermedad en más de un miembro de la misma familia.

CUADRO CLINICO

1. Es una enfermedad muy poco frecuente. Incidencia : 1 en 30.000.
2. Puede ocurrir a cualquier edad y presentarse en ambos sexos, pero en las mujeres la enfermedad es dos veces más frecuente que en los hombres. El período de mayor incidencia de esta enfermedad es la tercera década de la vida, entre los 20 y 40 años de edad.
3. El comienzo de la enfermedad es generalmente insidioso, pudiendo ser precipitado por cuadro infeccioso o trastorno emocional.
4. Entre los rasgos clínicos destaca la debilidad muscular, que se caracteriza por ser de la musculatura estriada, aumentar con el ejercicio y mejorar con el reposo.

Músculos afectados en la miastenia gravis por orden de mayor a menor frecuencia

- a) Musculatura extrínseca de los ojos.
- b) Elevador del párpado, músculos faciales y de la deglución.
- c) Cuello.
- d) Extremidades.
- e) Tronco.

Se comprometen preferentemente los músculos inervados por pares craneanos y los primeros en hacerlo son los oculares, faciales y los de la deglución. El compromiso muscular se manifiesta por ptosis palpebral, diplopia, oculoparesias, inexpresividad facial, voz nasal y dificultades para tragar, con aspiración no infrecuente de comidas y regurgitación nasal de líquidos. También es frecuente la paresia de la flexión anterior de la cabeza. El compromiso de la musculatura de las extremidades es más tardío, siendo generalmente proximal y mayor en brazos que en piernas. Afortunadamente los músculos respiratorios son los últimos en afectarse, ya que la insuficiencia respiratoria es la complicación más temida y la principal causa de muerte de estos enfermos.

5. La fatiga muscular se manifiesta durante la actividad.
6. Los reflejos ósteo-tendinosos se conservan normales pese a que en los casos de larga duración de la enfermedad existe una moderada atrofia de las fibras musculares.

7. La evolución de la enfermedad es fluctuante con remisiones y exacerbaciones. En las primeras fases es posible observar una remisión, pero ésta casi nunca es permanente.

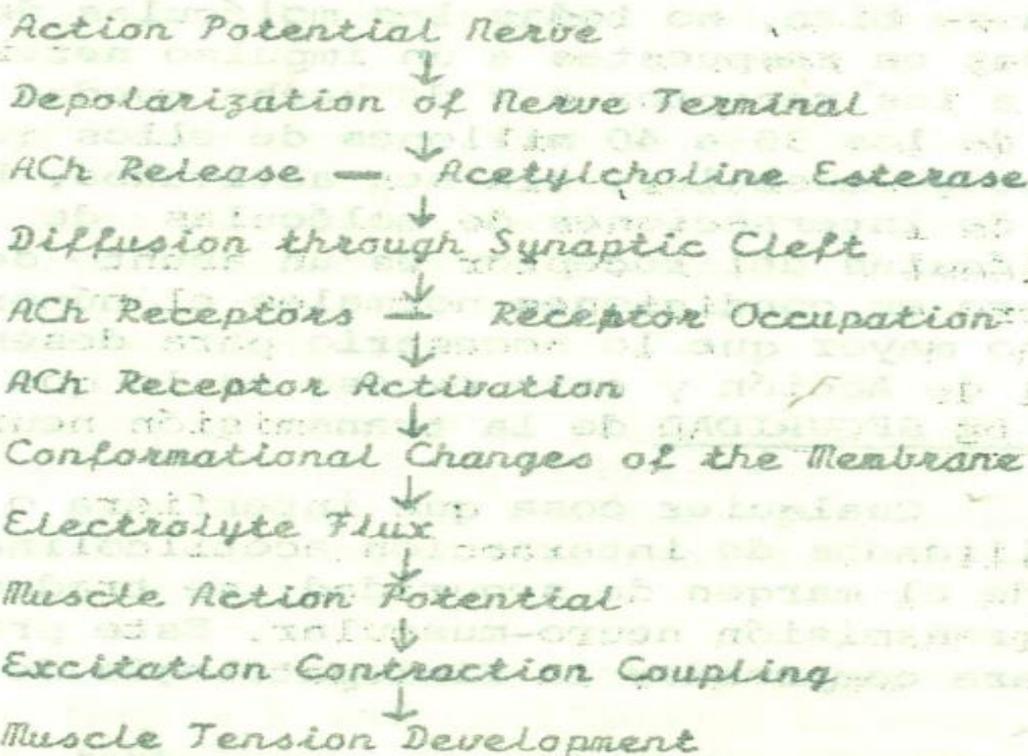
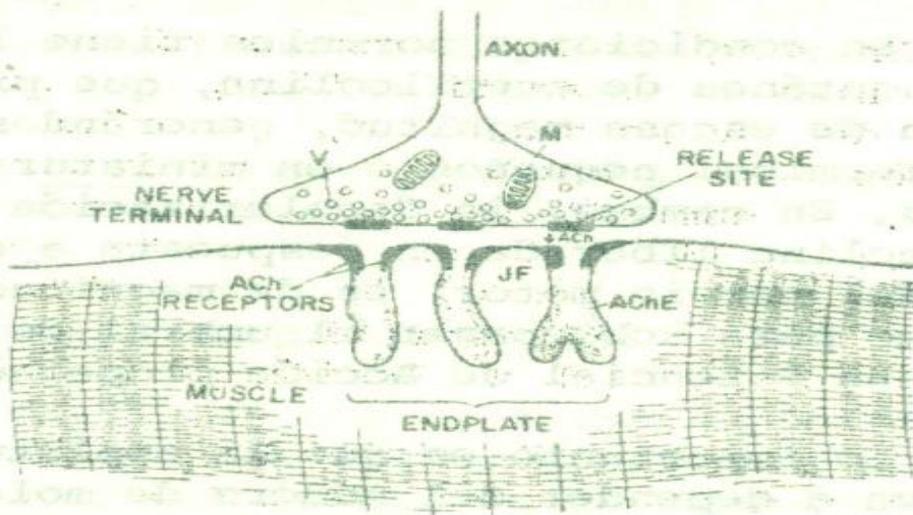
FISIOPATOLOGIA DE LA MIASTENIA GRAVIS.

Para comprender mejor la fisiopatología de esta enfermedad es conveniente repasar los hechos básicos de la transmisión neuro-muscular.

Esta se inicia con la propagación de un Potencial de Acción a lo largo de la fibra nerviosa motora. Cuando la onda de depolarización llega a la terminación nerviosa, tiene lugar la liberación de la acetilcolina o neurotransmisor almacenado en las vesículas presinápticas. Cada vesícula o quantum contiene aproximadamente 10.000 moléculas de acetilcolina. La liberación se hace por un proceso de Exocitosis, que tiene lugar en sitios especiales de liberación o "release-sites" que, como se observa en el diagrama, se sitúan justo frente a las áreas de mayor concentración de receptores colinérgicos de la membrana post-sináptica. Esto tiene por objeto acortar la distancia que debe recorrer la acetilcolina para unirse a su receptor. Cuando la acetilcolina se une a su receptor, tiene lugar la activación de éste, que se traduce por cambios en la permeabilidad de la membrana de la fibra muscular con migración iónica. Entra Sodio, sale Potasio y tiene lugar la depolarización, que es de magnitud más que suficiente como para generar un Potencial de Acción, el que al propagarse por la fibra muscular conduce al acoplamiento de las proteínas contráctiles para producir contracción muscular.

Todo este proceso de la transmisión neuro-muscular es muy rápido, del orden de los milisegundos y se

DIAGRAMA DE LA UNION NEUROMUSCULAR



termina con la hidrólisis de la acetilcolina por acción de la colinesterasa de la unión mioneural.

En condiciones normales tiene lugar una liberación espontánea de acetilcolina, que produce una depolarización de escasa magnitud, generándose Potenciales de Placa Terminal pequeños o en miniatura, que no son propagados. En cambio, la depolarización producida por la acetilcolina liberada en respuesta a estimulación eléctrica del nervio motor, es de magnitud más que suficiente como para sobrepasar el umbral de excitabilidad y generar un Potencial de Acción propagado.

Lo importante es que la amplitud de la depolarización va a depender del número de moléculas de acetilcolina que interaccionan con las moléculas de receptor. Ahora bien, no todas las moléculas de acetilcolina liberadas en respuestas a un impulso nervioso consiguen unirse a los receptores y de hecho quedan muchos receptores, de los 30 a 40 millones de ellos que existen por unión neuro-muscular, sin ser activados. En el fondo, el número de interacciones de moléculas de acetilcolina con moléculas del receptor es un asunto de probabilidades, pero en condiciones normales el número de uniones es mucho mayor que lo necesario para desencadenar un Potencial de Acción y este exceso es lo que se denomina MARGEN DE SEGURIDAD de la transmisión neuro-muscular.

Cualquier cosa que interfiera o disminuya las probabilidades de interacción acetilcolina-receptor, y por ende el margen de seguridad, se traducirá por falla de la transmisión neuro-muscular. Este principio es básico para comprender la fisiopatología de la Miastenia Gravis.

RECEPTORES COLINERGICOS

El estudio de éstos ha podido realizarse gracias a toxinas específicas (polipéptidos) obtenidas de veneno de serpientes. Las toxinas que se usan son dos:

1. Alfa-bungarotoxina, que se obtiene de una culebra llamada "Formosan Krait", "Tía Franjas" o BUNGARUS MULTICINCTUS.
2. Alfa-cobratoxina (Cobra-Naja).

La alfa-BGT se une en forma específica y de manera irreversible a los sitios activos de los receptores colinérgicos, por lo que se ha usado para medir el número de éstos. Puede ser marcada con yodo radioactivo y por conteo de radioactividad se determina el número de receptores.

La alfa-cobratoxina también se une en forma específica a los receptores colinérgicos, pero a diferencia de la toxina anterior, esta unión es lentamente reversible. Esta propiedad la ha hecho útil en la purificación del receptor, que se realiza mediante método de Cromatografía de Afinidad.

La principal fuente de receptores colinérgicos la constituyen las anguilas eléctricas, que son organismos con un gran número de uniones neuro-musculares y que cuando se excitan por transmisión colinérgica, generan altos voltajes.

El análisis bioquímico de los receptores obtenidos de esta fuente y así purificados ha demostrado que el receptor colinérgico es una GLICO-PROTEINA con un peso molecular de aproximadamente 300.000 y que estaría formado por 3 a 4 diferentes sub-unidades, depen

diendo de la especie de origen. Por cada molécula de receptor existen uno a dos sitios específicos para la unión de la acetilcolina, que serían los mismos sitios de unión de las alfa-toxinas.

La acetilcolina, al unirse al receptor, le modifica su configuración y por mecanismo ALOSTERICO (del griego, que significa "lejos del sitio activo") se van modificando las diferentes sub-unidades, resultando finalmente en la apertura de un poro o canal, a través del cual tiene lugar la migración de iones.

Durante muchos años se pensó que en la Myasthenia Gravis el defecto era presináptico, postulándose de acuerdo a los trabajos de Elmqvist en 1964 un menor número de moléculas de acetilcolina per quantum. El problema sólo se pudo aclarar con el advenimiento de las toxinas de serpientes, especialmente alfa-BGT marcada con yodo radioactivo, que permitió la medición directa de los receptores colinérgicos, confirmándose que los miasténicos tienen una reducción importante en el número de éstos, del orden del 70 al 89 %. Normal : 100 % de receptores. Miasténico : 11-30 % de receptores.

Los estudios con Microscopía Electrónica también confirmaron que el defecto era post-sináptico. En microfotografías electrónicas de placa motora de pacientes miasténicos se observa una reducción en el número de pliegues y en la profundidad de éstos con menor superficie de contacto nervio-músculo. En cambio, no se ven alteraciones a nivel de las vesículas presinápticas, ni en el número ni en el diámetro de éstas, como tampoco disminución del área mitocondrial de la terminación nerviosa.

Faltaba sólo por aclarar si esta disminución del número de receptores era el defecto básico capaz de

explicar por se las manifestaciones de la Miastenia Gravis o si era sólo un fenómeno secundario. Con este fin se desarrolló un modelo experimental en ratas, que consistió en bloquear con alfa-cobratoxina los receptores colinérgicos, con lo que se consiguió reproducir en ellas totalmente la enfermedad. Las ratas se comportaron electromiográficamente y farmacológicamente como miasténicas. Con esto quedó confirmado que el defecto fundamental de la Miastenia Gravis es una disminución en el número de receptores colinérgicos de la fibra muscular y que esta alteración por sí sola es capaz de explicar todas las manifestaciones clínicas y fisiopatológicas de la enfermedad.

En el miasténico la cantidad de acetilcolina liberada es normal y la sensibilidad de estos pocos receptores al neurotransmisor también es normal.

FUNDAMENTOS PARA PENSAR QUE LA MIASTENIA GRAVIS ES UNA ENFERMEDAD AUTOINMUNE

1. La existencia de Miastenia Gravis Neonatal, que ocurre en aproximadamente 10 a 25 % de los recién nacidos de madres miasténicas, constituye tal vez la mejor evidencia clínica de enfermedad autoinmune. Es transitoria, los síntomas duran días a semanas y se explicarían por paso de anticuerpos maternos al feto a través de la placenta.
2. Durante las exacerbaciones de la enfermedad se han constatado disminuciones de la fracción 3 del complemento. El complemento disminuye cuando tiene lugar la unión antígeno-anticuerpo.
3. Existe patología del Timo en aproximadamente 85 %

de los pacientes miasténicos. La asociación de Miastenia Gravis y Timomas se da en 10 % de los casos y la hiperplasia del Timo se ve en el 75 % restante.

4. Efecto beneficioso de Timectomía, Corticoides y terapia inmunosupresora.
5. Asociación no infrecuente de Miastenia Gravis con otras enfermedades de origen auto-inmunitario como: Lupus Eritematoso, Tiroiditis, Anemia Perniciosa, etc. Fue Simpson, en el año 1960, el primero en llamar la atención sobre lo frecuente de esta asociación, siendo también el primero en postular que existirían anticuerpos contra la proteína de los receptores de acetilcolina de la placa motora.
6. La hipótesis anterior sólo se confirmó 13 años después, cuando se consiguió demostrar que los animales a los que se les inyectaba receptores colinérgicos purificados desarrollaban síntomas miasténicos. Patrick y Lindstrom, en 1973, consiguieron aislar del órgano eléctrico de la anguila (*Electroforus electricus*) los receptores colinérgicos mediante cromatografía de afinidad. Cuando se inyectan estas proteínas en el suero del conejo, inducen formación de anticuerpos que bloquean los receptores de la placa motora provocando un síndrome miasténico en el animal. Este mismo modelo ha sido reproducido en otros animales, incluyendo el mono.
7. Comprobación de disminución de receptores colinérgicos mediante alfa-BGT marcada con yodo radioactivo. La alfa-BGT es un veneno de serpiente con gran afinidad por los receptores colinérgicos, propiedad que la ha hecho útil en el estudio de éstos. El miasténico posee sólo entre 11 a 30 % de receptores, en comparación con el normal, lo que se explicaría por daño inmunológico.

8. Suero de miasténicos contiene factor que impide unión de alfa-BGT. En 1975 Bender y K. Engel incuban cortes de biopsias musculares humanas con suero de enfermos miasténicos demostrando que existe un factor en dicho suero que impide que la alfa-BGT se una a los receptores colinérgicos de las placas neuro-musculares normales.
9. Reproducción por transferencia pasiva de la Miastenia Gravis del hombre en animales de experimentación (lauchas). Toyka y Drachman, en 1975, por primera vez ponen en evidencia la presencia de un factor circulante en el suero de pacientes con Miastenia Gravis, reproduciendo por transferencia pasiva la enfermedad en animales de experimentación. Inyectaron inmunoglobulinas de suero de pacientes miasténicos en lauchas durante 14 días, consiguiendo en ellas el desarrollo de la enfermedad tanto clínica como neurofisiológica.

Todos los trabajos mencionados parecen probar que en la Miastenia Gravis existe un factor humoral que bloquea los receptores de la unión neuro-muscular, pero aún no está aclarado qué células originan dicho factor y todavía se mantiene el misterio entre la patología del Timo y la Miastenia Gravis.

DIAGNOSTICO DE LA MIASTENIA GRAVIS

1. Cuadro clínico
2. Métodos farmacológicos
3. Electromiografía con inscripción
4. Biopsia muscular

METODOS FARMACOLOGICOS

Edrofonio o Tensilón

Es un anticolinesterásico de acción rápida con mínimos efectos secundarios. Su acción dura entre dos a cinco minutos. Un CC = 10 miligramos. Se recomienda, cuando se usa con fines diagnósticos, administrarlo en forma fraccionada. Se empieza con dos miligramos endovenoso y si no hay respuesta a los 45 segundos se da dosis adicional de 8 miligramos. Se considera positivo el test del Edrofonio cuando se observa remisión clínica de la debilidad muscular. Lo más característico es observar desaparición de la ptosis palpebral que se reinstala al cabo de pocos minutos, una vez finalizado el efecto de la droga.

Para el diagnóstico pediátrico la dosis se utiliza de 0,2 miligramos por kilo de peso (Davenport). Se usa además en la Miastenia Gravis con fines terapéuticos para establecer la dosis correcta en las crisis colinérgicas.

Test de la Prostigmina (Viets y Schwab)

Se considera positivo cuando después de inyectar una dosis de 1 a 2 miligramos de prostigmina con 0.5 miligramos de atropina por vía intramuscular, mejora objetiva y subjetivamente la fuerza muscular (fuerza de mordida y de presión), la deglución y la capacidad vital. Las observaciones conviene repetir las a los 10, 30 y 60 minutos y a las 2, 4, 6 y 8 horas.

Test del Curare

Una nueva técnica es la de Horowitz, que combina la acción regional del curare con la prueba de estímulo

lo-detección. Utilizando electrodos estimuladores y electrodos receptores se registran las respuestas en papel fotográfico especial directamente desde el osciloscopio de la máquina de Electromiografía. La respuesta se consideró positiva cuando los potenciales decrecían en más de un 10 % comparado con el primer potencial. La ventaja de este test neurofisiológico es que carece de resultados falsamente positivos y revela además un compromiso esquelético potencial antes de que se haga clínicamente evidente en formas oculares o bulbares.

Test del Decametonio (Churchill-Davidson y Richardson)

Consiste en inyectar decametonio por vía endovenosa en dosis crecientes, cada dos minutos, apareciendo en el individuo normal fasciculaciones generalizadas a la dosis de 2.5 miligramos y decreciendo el potencial de acción del 100 % al 20 % o menos del valor testigo. La respiración no debe afectarse en ningún momento.

En los sujetos miasténicos rara vez se observan fasciculaciones y a pesar del posible aumento de la debilidad muscular, el potencial de acción registrado en la muñeca en la mayoría de los casos permanece relativamente cerca del valor testigo. En caso de registrarse un descenso considerable en el potencial de acción se va a la segunda parte de la prueba, que consiste en observar la respuesta a la inyección de Edrofonio.

Deseo enfatizar que aunque la Miastenia Gravis pueda parecer clínicamente localizada a un grupo muscular muy pequeño, es en realidad una enfermedad generalizada que hace que todas las placas terminales motoras respondan de forma diferente a lo normal.

No es conveniente realizar ninguna de estas pruebas si no se tiene la seguridad de contar con los implementos necesarios como para asegurar una vía aérea

permeable en cualquier momento y realizar respiración artificial con oxígeno.

ELECTROMIOGRAFIA EN MIASTENIA GRAVIS

1. Amplitud normal o ligeramente reducida de los potenciales de acción a frecuencias lentas de estimulación.
2. Es incapaz de sostener o mantener la contracción muscular con debilitamiento o decrecimiento de los potenciales de acción sucesivos, especialmente a la estimulación repetitiva o tetánica.
3. Facilitación post-tetánica.
4. Agotamiento post-tetánico.

La facilitación post-tetánica es un fenómeno que consiste en que la amplitud del potencial de acción que sigue o viene después de una respuesta muscular a una estimulación tetánica es de mayor magnitud que lo normal o que el potencial que lo precedió.

Después de un período de facilitación post-tetánica de unos 30 segundos de duración, existe en los casos de Miastenia Gravis un período secundario de agotamiento post-tetánico que dura unos 20 minutos o más. Este último fenómeno no se observa en el bloqueo producido por d-tubocurarina.

Desafortunadamente los signos E.M.G. clásicos no son demostrables en todos los casos de Miastenia. Al parecer sólo se observarían cuando los músculos sometidos a la prueba se encuentran en fase clínica de debilidad miasténica.

BIOPSIA MUSCULAR EN MIASTENIA GRAVIS

El estudio de la biopsia muscular se hace utilizando tres técnicas : microscopía de luz, microscopía electrónica e inmunofluorescencia.

Mediante inmunofluorescencia se han encontrado anticuerpos anti-fibra muscular en los enfermos con Miastenia Gravis, que aparecen en un 95 % de los casos con Timoma y en el 30 % de los casos en que no existe una tumoración tímica.

TRATAMIENTO DE LA MIASTENIA GRAVIS

1. Drogas anticolinesterásicas
2. Terapia con corticoides
3. Timectomía
4. Drogas inmunosupresoras
5. Plasmaféresis

El tratamiento se inicia con drogas anticolinesterásicas consideradas como medicamentos de primera elección para la Miastenia Gravis.

Se prefiere la Piridostigmina (R) por tener menos acciones muscarínicas que la Neostigmina, por lo que no necesita darse asociada a atropina; es mejor absorbida por vía oral y también por ser de acción más prolongada que la Neostigmina. Empieza a actuar a los 10 a 30 minutos; alcanza su máxima acción a las dos horas y a las 4 horas el efecto ya empieza a declinar.

Lo ideal sería poder graduar la dosis de Piri-dostigmina de acuerdo a los niveles sanguíneos que alcanza la droga en cada individuo, para así poder anticiparse con el medicamento y prevenir los períodos de mayor debilidad muscular en el curso del día.

El problema de los anticolinesterásicos es que con el tiempo los enfermos se hacen insensibles a estas drogas. La aparición de resistencia a estos fármacos es uno de los problemas básicos del tratamiento de la Miastenia Gravis y sólo puede superarse suspendiéndolos durante un período, con el fin de darle reposo a la placa motora y conseguir la resensibilización de los receptores a la sustancia transmisora.

Cuando los resultados con drogas anticolinesterásicas no son satisfactorios conviene no insistir, por peligro de crisis colinérgica, siendo preferible plantear el tratamiento corticoidal.

El valor terapéutico de la timectomía parece en el momento actual indiscutible y el pronóstico es mejor cuanto más precoz se haga la intervención. En Chile, de acuerdo a una estadística del Servicio de Neurología del Hospital Salvador, se han operado en los últimos 5 años sobre 50 casos de Miastenia Gravis, con una remisión total o parcial de aproximadamente un 70 %. Las estadísticas demuestran que la evolución de la enfermedad, sólo en base a tratamiento médico incluido los corticoides, da una remisión total o parcial de un 28 %.

Lo más importante en el momento actual pareciera ser indicar precozmente la operación. También se recomienda indicarla en las formas oculomotoras puras, ya que eventualmente se generalizarán.

En cuanto a implicancia pronóstica de otros factores, como edad y sexo, la información que se tiene

es contradictoria. Para algunos estos factores no influirían en el pronóstico de la Timectomía ; en cambio, otros no concuerdan con esta afirmación e informan mejores resultados en mujeres y jóvenes. En relación a la histología de la glándula se dice que la presencia de centros germinales en el timo iría asociada a un peor pronóstico después de Timectomía.

La cirugía de los pacientes portadores de Miastenia Gravis debe hacerse en centros hospitalarios que cuenten con servicios apropiados para una buena vigilancia post-operatoria del enfermo.

El uso de drogas inmunosupresoras se reserva para casos graves y avanzados de la enfermedad en que, pese a Timectomía y corticoides, no se han conseguido resultados satisfactorios. El gran riesgo es la depresión medular.

La Plasmaféresis tiene por objeto depletar al individuo de anticuerpos anti-receptor de acetilcolina. Sólo se plantea como medida de emergencia ante crisis miasténica grave. En casos severos de la enfermedad, la plasmaféresis ha demostrado ser útil, lo que constituye otro argumento más para demostrar que efectivamente la Miastenia Gravis es una enfermedad autoinmune por un factor circulante humoral.

MANEJO ANESTESICO DE LA MIASTENIA GRAVIS

Estos enfermos llegan a pabellón para someterse a Timectomía o por cualquier otra eventualidad quirúrgica.

Si se trata de cirugía electiva, lo ideal es operar en los períodos de remisión de la enfermedad.

La evaluación pre-operatoria del enfermo debe ser lo más cuidadosa posible. Además de los exámenes de rutina debe solicitarse estudio completo de la función respiratoria, que incluya radiografía de tórax, determinación de gases en sangre arterial y, lo que es más importante, una Espirometría. También es conveniente solicitar un Electrocardiograma, ya que se han descrito alteraciones miocárdicas de índole degenerativo en esta enfermedad. Evaluar además el estado nutritivo, que puede ser no del todo satisfactorio como consecuencia del compromiso de los músculos masticatorios y de la deglución. Los pacientes miasténicos por este motivo hacen con más frecuencia fenómenos de regurgitación y neumonitis aspirativa, lo que conviene tener presente en el curso de la anestesia, especialmente en el momento de la intubación.

En relación a implicancias anestésicas de las distintas drogas que se usarán, conviene tener presente que cualquier sustancia capaz de disminuir la cantidad de acetilcolina liberada, ya sea por bloqueo de la síntesis, de la liberación propiamente tal o por impedir la unión de la acetilcolina con su receptor, o bien por modificar la sensibilidad de éste al neuro-transmisor, agravará el defecto neuro-muscular y a su vez cualquier droga que aumente la cantidad de acetilcolina a nivel de la placa motora mejorará la transmisión neuro-muscular.

La visita pre-anestésica tiene mucha importancia, por cuanto estos enfermos son emocionalmente muy lábiles y están muy conscientes de los riesgos que implica su enfermedad. Por esto es imprescindible que se les explique bien el procedimiento al que serán sometidos y la posibilidad de que necesiten asistencia ventilatoria en el post-operatorio.

Previo al acto quirúrgico es conveniente se-

darlos. Preferir los tranquilizantes menores o benzodiazepinas, recordando que algunos por se dan un cierto grado de relajación muscular, pudiendo acentuar la ya existente. La clorpromazina, que es un fenotiazínico, intensifica el efecto de la d-tubocurarina y gallamina, que son relajantes musculares no depolarizantes que, como se verá más adelante, están contraindicados en forma relativa en esta enfermedad, pudiendo usarse sólo en casos muy necesarios, pero en dosis pequeñas y fraccionadas.

Si el enfermo está en tratamiento con Piridostigmina, ésta no se suspende ; incluso se recomienda que reciba su dosis de la mañana. Los corticoides tampoco se suspenden si el enfermo los ha estado recibiendo previamente, ya que la corteza suprarrenal estará bloqueada, siendo incapaz de responder ante el stress quirúrgico , por lo que debe continuarse con la administración exógena de ellos. La dosis es de 200 a 300 miligramos de hidrocortisona ese día, calculada en base a la máxima producción de corticoides de la corteza suprarrenal. Se recomienda el siguiente esquema para su administración :

- 100 miligramos de hidrocortisona endovenosa en un bolus pre-operatorio.
- 100 miligramos más en el curso de la operación, a pasar en aproximadamente 8 horas.
- Y finalmente entre 50 a 100 miligramos en el período post-operatorio inmediato.

Atropina

Algunos recomiendan dar una dosis de 0.4 a 0.6 miligramos intramuscular 1 hora antes de la operación, argumentando a favor de su uso que antagonizaría los efectos muscarínicos de la acetilcolina, lo que es útil

sobre todo en pacientes que han estado recibiendo previamente anticolinesterásicos. Los que no lo usan es porque podría enmascarar los efectos colinérgicos de una sobredosis de drogas anticolinesterásicas y además porque produce espesamiento de las secreciones tráqueo-bronquiales, dificultando su eliminación. Conviene tener presente que la atropina en altas dosis no sólo antagoniza las acciones muscarínicas de la acetilcolina, sino que también actuaría a nivel de los receptores nicotínicos. Si en el curso de la operación aparece una bradicardia, no habría problema en combatirla usando atropina, pero en pequeñas dosis.

Pentotal

El tiopental sódico puede usarse para inducir la anestesia, pero teniendo presente que en los pacientes miasténicos dosis sobre 4 a 5 miligramos por kilo de peso hacen que la membrana post-sináptica se haga insensible a la acetilcolina. Se recomienda continuar inmediatamente después del pentotal con administración de Halotano o Enflurano, más protóxido y oxígeno administrados con mascarilla durante algunos minutos antes de intentar la intubación.

RELAJANTES MUSCULARES

Se dice que en estos pacientes no sería necesario el uso de relajantes musculares para intubar, sobre todo si se ha hecho previamente una buena anestesia tópica orofaríngea. Recordar que debido al compromiso muscular propio de la enfermedad son más propensos a hacer fenómenos aspirativos, luego en el momento de la intubación conviene tomar precauciones, como podría ser la maniobra de Sellick, que consiste en comprimir el cartílago cri-

coides, con el fin de ocluir el esófago. De no ser posible la intubación, puede recurrirse al uso de succinilcolina, pero en dosis menores que lo habitual, 0.4 a 0.6 miligramos por kilo de peso. Al usar succinilcolina hay que tener presente que la duración de su efecto será mayor, pudiendo observarse apnea prolongada en pacientes en tratamiento previo con anticolinesterásicos. Estas drogas no sólo bloquean la colinesterasa de la unión mio neural, sino que también la colinesterasa plasmática que hidroliza a la succinilcolina. Recordar también que la succinilcolina puede producir bradicardia por su acción colinomimética y que este efecto puede potenciarse o agravarse por el tono vagal de por sí ya aumentado en estos enfermos por administración de anticolinesterásicos. Se describe en el miasténico una resistencia o antagonismo inicial a los relajantes musculares depolarizantes; en cambio presenta una sensibilidad aumentada a los no depolarizantes, por lo que no deberían usarse, salvo en casos especiales como cirugía abdominal o torácica, en que se necesita mucha relajación, pero en dosis muy pequeñas y fraccionadas y por supuesto con decurarización al final de la operación.

ANESTESICOS GENERALES

No habría problema en usar Halotano combinado con Oxido Nitroso y Oxígeno, pero mejor que el Halotano sería el Enflorano o Ethrane, que de por sí da una mayor relajación muscular permitiendo prescindir del uso de los relajantes musculares.

El Eter estaría contraindicado, por ser irritante del árbol tráqueo-bronquial produciendo gran aumento de secreciones bronquiales de por sí ya aumentadas por el tratamiento anticolinesterásico previo. Además se le describe un efecto semejante al curare a nivel de la unión mioneural.

En lo posible preferir técnicas de Anestesia Regional con empleo de anestésicos locales tipo amida. Los anestésicos locales tipo éster también son metabolizados por colinesterasa plasmática, enzima que se encuentra inhibida en enfermos en tratamiento con Piri - dostigmina.

NARCOTICOS

Todos los narcóticos deprimen en el centro respiratorio y este efecto se potencia por los anticolinérgicos, hecho que conviene tener muy presente cuando se usan con fines analgésicos. En caso de usarlos, tener a mano un antagonista de ellos tipo Naloxone o Narcan (R). Viene en ampollas de 0.4 miligramos para uso intravenoso, intramuscular o subcutáneo. Es un antagonista específico de los opiáceos que, a diferencia del Levalorfan (Lorfan) y de la N-allilmorfina (Nalline), no tiene efecto opiáceo y según la propaganda médica antagonizaría sólo el efecto depresor respiratorio, persistiendo el efecto analgésico.

DROGAS ANTIARRITMICAS

No sería raro tener que recurrir a ellas, ya que las arritmias no son infrecuentes en estos pacientes, ya sea por compromiso miocárdico propio de la enfermedad o por patología cardíaca asociada.

Están contraindicadas la Quinina y la Quinidina, por retardar la depolarización de la fibra muscular, y la Procainamida o Pronestyl, por interferir con la liberación de acetilcolina tanto a nivel ganglionar como neuro-muscular, agravando de esta forma la debilidad muscular que caracteriza a la Miastenia Gravis.

Los digitáticos, la difenilhidantoína y la lidocaína pueden ser usados sin problemas.

ELECTROLITOS PLASMATICOS

La Hiponatremia, Hipocalcemia e Hiper magnesemia interfieren con la liberación de acetilcolina.

DIURETICOS

Producen depleción de potasio, que acentúa la debilidad muscular.

ANTIHIPERTENSIVOS

La Guanetidina y los inhibidores de la monoaminooxidasa potencian los efectos de los relajantes musculares depolarizantes ; lo mismo sucede con el sulfato de magnesio, que se utiliza en Obstetricia para tratamiento de la hipertensión que acompaña a la Eclampsia.

ANTIBIOTICOS Y PLACA MOTORA

Se conocen actualmente tres grupos de antibióticos que obran a nivel de la placa motora. Dentro del primer grupo se ubican los Aminoglicósidos (Kanamicina, Gentamicina, Estreptomina, Neomicina, etc.). Se postula que actúan a nivel pre-sináptico impidiendo la liberación de acetilcolina, como también en forma post-sináptica deprimiendo la sensibilidad del receptor.

El segundo grupo es el de la Polimixina y Colistin, cuyo mecanismo de acción bloqueadora no se conoce.

El tercer grupo corresponde a las tetraciclinas, siendo el mecanismo de acción también desconocido.

La Lincomicina es un antibiótico que no puede ser clasificado en ninguno de los tres grupos anteriores. Su mecanismo de depresión de la función neuro-muscular no se conoce.

EXTUBACION

Se recomienda hacerla con el enfermo despierto y con la certeza absoluta de que está respirando en forma correcta y espontáneamente. Conviene objetivar esto con un ventilómetro ; de lo contrario se envía intubado a la sala de recuperación respirando oxígeno 100%. Podría ser necesario tener que conectarlo a respirador. En el período post-operatorio la complicación más temida es la Insuficiencia Respiratoria.

CRISIS COLINERGICA

Constituye otra complicación de la Miastenia Gravis. Conviene tener presente para poder diagnosticar la que la debilidad muscular, producto de la enfermedad, también puede ser ocasionada por un exceso terapéutico de fármacos anticolinesterásicos. A este proceso se le denomina crisis colinérgica. Clínicamente es muy semejante a la crisis miasténica. Se debe a que una cantidad excesiva de anticolinesterásicos provoca un exceso de acetilcolina a la cual el organismo no responde ; en cambio, la crisis miasténica es por falta de medicamentos. La administración de Edrofonio o Tensilón ayuda a hacer el diagnóstico diferencial, por cuanto mejora la crisis miasténica y no la colinérgica. En caso de crisis colinérgica la administración de Edrofonio en dosis de 10 miligramos produce una disminución de la potencia

muscular, junto con efectos colaterales colinérgicos como lagrimeo, diaforesis, salivación, calambres, vómitos, diarrea, etc.

El tratamiento consiste en suspender los anti colinesterásicos, para que la placa motora repose esperando se resensibilice al neuro-transmisor, que en este caso es la acetilcolina. Durante este lapso, de ser necesario, los enfermos quedan conectados a respirador y con alimentación parenteral.

SINDROME DE EATON-LAMBERT

Es una asociación de debilidad muscular periférica o neuropatía motora con Carcinoma Bronquial de células pequeñas. Este síndrome, al igual que la Miastenia Gravis, representa un estado patológico que muestra hipersensibilidad a los relajantes musculares, por lo que es útil para nosotros conocerlo.

Afecta preferentemente a los varones en edad geriátrica y cursa con parálisis precoz de las extremidades, que se extiende posteriormente a otras regiones. Los síntomas de origen bulbar no son tan frecuentes como en la Miastenia Gravis y por electromiografía y pruebas farmacológicas es posible establecer el diagnóstico diferencial en estas dos enfermedades.

MIASTENIA GRAVIS

SINDROME DE EATON-

LAMBERT

Sexo Dos veces más frecuentes en mujeres

Casi exclusivamente en hombres

Edad de inicio Corrientemente 20-24 años

Corrientemente 50 - 70 años

Signos de pre-sentación Debilidad de los músculos oculares externos, bulbares y faciales

Debilidad y fatigabilidad de los músculos proximales de las piernas (mayor en las piernas que en los brazos)

Otros signos Debilidad de las extremidades, generalmente proximal, como signo tardío (mayor en brazos que en piernas)

Es infrecuente la debilidad de los músculos oculares y bulbares

Otros rasgos clínicos Fatiga durante la actividad

La fatiga va precedida de un aumento de la fuerza durante la actividad

MIASTENIA GRAVIS

SINDROME DE EATON-

LAMBERT

Otros rasgos
clínicos

Son raros los dolores mus-
culares

Dolores musculares fre-
cuentes

Reflejos tendinosos norma-
les

Reflejos tendinosos dis-
minuídos o ausentes

Buena respuesta a la neo-
stigmina

Mala respuesta a la neo-
stigmina

Respuesta a
los relajan-
tes muscula-
res

Sensibilidad aumentada a
los relajantes no despo-
larizantes en los músculos
clínicamente débiles

Accentuada sensibilidad a
los relajantes no despo-
larizantes, incluso en
los músculos relativamen-
te inafectados

Resistencia a los relajan-
tes despolarizantes

Sensibilidad a los rela-
jantes despolarizantes

Rasgos elec-
tromiográfi-
cos

Amplitud normal o ligera-
mente reducida del poten-
cial de acción o frecuen-
cias lentas de estimulación

Potencial de acción muy
bajo y debilitamiento a
las frecuencias lentas
de estimulación

Debilitamiento de potencia
les sucesivos, especialmen-
te a la estimulación tetá-
nica

Manifiesta acentuación
de potenciales a la es-
timulación tetánica

MIASTENIA GRAVIS

SINDROME DE EATON-

LAMBERT

Rasgos electromiográficos

Facilitación post-tetánica y agotamiento post-tetánico

Facilitación post-tetánica

Estados patológicos

Timoma en el 25 % de los pacientes

Siempre hay carcinoma bronquial de pequeñas células

Placas terminales motoras anormalmente alargadas y ramificación desusada de los nervios distales

Proceso degenerativo inespecífico de las fibras nerviosas y las placas terminales

Pronóstico Bueno frecuentemente

Deterioro rápido y muerte

B I B L I O G R A F I A

1. WYLIE, CHURCHILL, DAVIDSON : Libro de Anestesiología. Salvat Editores S.A., 2a. Ed., 1974.
2. DRIPPS, ECKENHOFF, VANDAM : Introduction to anesthesia. W.B. Saunders Co., 5th. Ed., 1977.
3. GOODMAN, GILMAN : The pharmacological basis of therapeutics. McMillan Publ.Co., New York, 5th.Ed., 1975.
4. KARIS J.H.:The interaction of relaxants with disease especially Myasthenia Gravis. 28th Annual Refresher Course Lectures. American Society of Anesthesiologists, USA, 217 : 1-5, 1977.
5. DRACHMAN D.B.: Myasthenia Gravis (1st of two parts), N.Engl.J.Med. 298 : 136-142, 1978.
6. DRACHMAN D.B.: Myasthenia Gravis (2nd of two parts), N.Engl.J.Med. 298 : 186-193, 1978.
7. HAVARD C.W.: Progress in Myasthenia Gravis. Brit.Med.J. 2 : 1008-1011, 1977.
8. RAFF M.C.: Cell-surface immunology. Scient.American 234 (5) : 30-39, 1976.
9. FOLDES F.F., McNALL P.G.: Myasthenia Gravis. A guide for anesthesiologists. Anesthesiology 23 : 837-869, 1962.

10. AHARONOV A., ABRAMSKY O., TARRAB-HAZDAI R., FUCHS S.: Humoral antibodies to acetylcholine receptors in patients with Myasthenia Gravis. The Lancet 11 (7930) : 340-342, 1975.
11. BENDER A.N., RINGEL S.P., ENGEL W.K., DANIELS M.P., VOGEL Z.: Myasthenia Gravis : a serum factor blocking acetylcholine receptors of the human neuro-muscular junction. The Lancet 1 (7907) : 607-608, 1975.
12. CARNEGIE P.R., MCKAY J.R.: Vulnerability of cell-surface receptors to autoimmune reactions. The Lancet 11 (7937) : 684-686, 1975.
13. FAMBROUGH D.M., DRACHMAN D.B., SATYAMURTI S.: Neuromuscular junction in Myasthenia Gravis : decreased acetylcholine receptors. Science 182 : 293-295, 1973.
14. CUNNINGHAM J.N., CARTER N.W., RECTOR F.C., SELDIN D.W.: Resting transmembrane potential difference of skeletal muscle in normal subjects and severely ill patients. J.Clin.Invest. 50 : 49-59, 1975.
15. WOLF S.M., ROWLAND L.P., SCHOTLAND D.L., MCKINNEY A.S., HOEFER P.F., ARANOW H.: Myasthenia as an autoimmune disease. Annals New York Academy of Sciences 136 : 517-531, 1966.
16. GIRNAR D.S., WEINREICH A.I.: Anesthesia for trans-cervical thymectomy in Myasthenia Gravis. Anesthesia and Analgesia 50 (1) : 13-17, 1976.

17. DRACHMAN D.A., SKOM J.H.: Procainamide, a hazard in Myasthenia Gravis.
Arch. Neurology 13 : 316-320, 1965.
18. LOPEZ-GUERRERO A.J. y cols : Anestesia en la timec-
tomía por Miastenia Gravis.
Rev.Española de Anestesia y Reanimación 24 : 517-528,
1977.
19. FERRER, HAMMERSLEY, STUARDO : Test de curare regio-
nal en Miastenia Gravis.
Rev.Méd.Chile 106 (4) : 250-258, 1978.
20. PATRICK J., LINDSTROM J.: Autoimmune response to a-
cetylcholine receptor.
Science 180 : 871-872, 1973.
21. ALMAN R.R., ANDREW C.C., APPEL S.M.: Serum globulin
in Myasthenia Gravis. Inhibition of alpha-bungaroto-
xin binding to acetylcholine receptors.
Science 186 : 55-57, 1974.
22. FERRER S., STUARDO A., LIRA E., FERNANDEZ F.: Timec-
tomía en el tratamiento de la Miastenia Gravis : re-
sultado en 24 enfermos.
Rev.Méd. Chile 103 (6) : 391-397, 1975.
23. MORGADO E.: Farmacología de la unión neuromuscular.
Conferencia Curso Enfermedades Neuromuscular, 1976.