

34804

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR

FACULTAD DE MEDICINA

T  
016.744  
B734m  
1970  
F. med.  
Ej. 3

# MIASTENIA GRAVE

ANALISIS Y COMENTARIOS SOBRE 9 CASOS TRATADOS  
EN LOS HOSPITALES ROSALES, BLOOM Y MATERNIDAD,  
DURANTE UN PERIODO DE 10 AÑOS.

TESIS DOCTORAL

PRESENTADA POR

MANUEL ENRIQUE BORJA LETONA

PREVIA OPCION AL TITULO DE

DOCTOR EN MEDICINA

JULIO DE 1970



U N I V E R S I D A D   D E   E L   S A L V A D O R

R E C T O R

ARQ. GONZALO YANES DIAZ

SECRETARIO

DR. JOSE RICARDO MARTINEZ



F A C U L T A D   D E   M E D I C I N A

D E C A N O

DRA. MARIA ISABEL RODRIGUEZ

SECRETARIO

DR. JORGE FERRER DENIS

JURADOS QUE PRACTICARON LOS EXAMENES DE  
DOCTORAMIENTO PRIVADO

CLINICA MEDICA:

Presidente: Dr. Donaldo Moreno Bulnes  
Primer Vocal: Dra. Adela C. de Allwood  
Segundo Vocal: Dr. Ricardo A. Cea

CLINICA QUIRURGICA:

Presidente: Dr. Manuel Morán h.  
Primer Vocal: Dr. Carlos A. Jiménez  
Segundo Vocal: Dr. Enrique Muyschondt C.

CLINICA PEDIATRICA:

Presidente: Dr. Guillermo Guillén Alvarez  
Primer Vocal: Dr. Arturo Alvarez Borja  
Segundo Vocal: Dr. Edmundo Avalos Laguardia

CLINICA OBSTETRICA:

Presidente: Dr. Jorge Bustamante  
Primer Vocal: Dr. René Quintanilla Aparicio  
Segundo Vocal: Dr. José Antonio Martínez Sandoval

J U R A D O   D E   T E S I S

Presidente:           Dr. Luis Edmundo Vásquez  
Primer Vocal:         Dr. Ricardo A. Cea  
Segundo Vocal:       Dr. Pedro Ramón Urquilla

A G R A D E C I M I E N T O

Al doctor Mario Romero Alvergue, por su colaboración para elaborar este trabajo.

D E D I C A T O R I A

A la memoria de mi padre,

Manuel Antonio Borja

A mi madre,

Regina Letona de Borja

A mis hermanos.

I N D I C E

Página

1	INTRODUCCION	1
2	DEFINICION	2
3	HISTORIA	2
4	INCIDENCIA	3
5	PATOLOGIA	5
6	FISIOETIOPATOGENIA	7
7	MANIFESTACIONES CLINICAS	12
8	CRISIS MIASTENICAS Y COLINERGICAS	15
9	EVOLUCION	19
10	DIAGNOSTICO	22
11	DIAGNOSTICO DIFERENCIAL	27
12	MIASTENIA Y GLANDULA TIROIDES	28
13	MIASTENIA Y EMBARAZO	29
14	MIASTENIA EN LA INFANCIA	32
15	MIASTENIA NEONATAL	33
16	MIASTENIA CONGENITA	35
17	TRATAMIENTO	36
	a) Farmacología de los anticolinesterásicos	36
	b) Tratamiento con anticolinesterásicos	40
	c) Manejo de las crisis miasténicas	46
	d) Manejo de las crisis colinérgicas	48
	e) Timectomía. Manejo del postoperatorio	50
	f) Irradiación del timo	56
	g) Otros	57
18	CASUISTICA	59

## INTRODUCCION

La miastenia grave es una enfermedad relativamente rara en nuestro país, como lo es en el resto del mundo. Sin embargo, presenta por lo general una sintomatología bastante definida, lo cual, y el empleo de los medicamentos anticolinesterásicos, hace relativamente fácil el diagnóstico.

La etiología permanece aún desconocida, a pesar de varios años de investigación, y por lo tanto el tratamiento curativo no se ha podido establecer.

En este estudio se comentan 9 casos clínicos, todos del sexo femenino, que están siendo o han sido tratados desde hace 10 años en los centros hospitalarios Rosales, Bloom y Maternidad. En dos de los casos la enfermedad se inició durante la infancia; en otros seis en la tercera década de la vida y en el último, en la sexta década. Pudimos controlar a dos pacientes durante sus embarazos, uno de ellos llegado a feliz término durante la preparación de este trabajo. Tendremos así mismo, la oportunidad de comentar los resultados obtenidos después de diferentes tratamientos como el uso de anticolinesterásicos, irradiación del timo, timectomía y denervación del seno carotídeo.

Tuvimos reportes verbales de la existencia de otros tres casos fuera de la clientela hospitalaria, entre ellos uno del sexo masculino, los cuales al presente se encuentran bien controlados de su enfermedad.

## DEFINICION

Miastenia grave es una enfermedad crónica, caracterizada por debilidad y fatiga patológica de los músculos voluntarios después del ejercicio y que se alivia con el reposo prolongado o con el uso de medicamentos anticolinesterásicos.

Se afectan comunmente los músculos inervados por los pares craneales, especialmente los extraoculares.

## HISTORIA

El conocimiento de la enfermedad llamada miastenia grave se extiende casi a 300 años. Fué primeramente descrita en 1672 por Thomas Willis, quien mencionó los principales síntomas cuales son: debilidad y rápida fatiga de los músculos voluntarios durante la actividad, y una recuperación de la fuerza total o parcial, después del reposo.

Pasaron cerca de 200 años antes de que se hicieran nuevos estudios. Al reiniciarse las investigaciones, se suscitaron problemas en el diagnóstico diferencial con otras enfermedades neuromusculares.

En los últimos años del siglo pasado, varios investigadores, en especial en Alemania e Inglaterra, definieron el cuadro clínico y pudieron distinguir la miastenia grave de otras enfermedades orgánicas del sistema nervioso central.

Erb en 1879 y Goldflam en 1893 hicieron una revisión exhaustiva, llamándose por ello algunas veces a esta enfermedad, de Erb-Goldflam. Jolly en 1895 usó por primera vez el término miastenia grave pseudoparalítica. Descubrió la fatiga muscular

por el estímulo repetido con corriente farádica (Test de Jolly) y sugirió que la fisiostigmina la aliviaba. Contribuyeron luego al estudio en forma especial Campbell, Bramwell y Oppenheim. En 1901 Laquer y Weigert señalaron por primera vez la relación entre timo y miastenia grave. En 1930 Edgeworth, quien adolecía de la enfermedad, descubrió por accidente que el sulfato de efedrina la aliviaba. Mary Walker en 1934 la comparó con la intoxicación con curare, y comenzó a tratar la enfermedad con fisiostigmina y luego con neostigmina, con la que obtuvo mejores resultados.

Paralelo a estos hallazgos clínicos y terapéuticos, se hicieron adelantos en los estudios de la transmisión neuromuscular y el papel que en ella desempeña la acetilcolina y la acetilcolinesterasa, con lo cual se aclara cada vez más la etiología de la enfermedad. Así mismo, en el campo reciente de la inmunología se han hecho varios descubrimientos sugestivos de que la enfermedad tenga un origen auto-inmune y que el timo juega importante papel en la producción de la misma. No sería tampoco de extrañar que tuviera un origen hormonal, por las relaciones que existen entre esta enfermedad y las glándulas tiroides y tímica, así mismo por los notables cambios que experimentan muchas pacientes durante sus embarazos y puerperios.

### INCIDENCIA

Aún en los países más adelantados no está bien establecida la incidencia, pues los casos leves no se consultan a facultati-

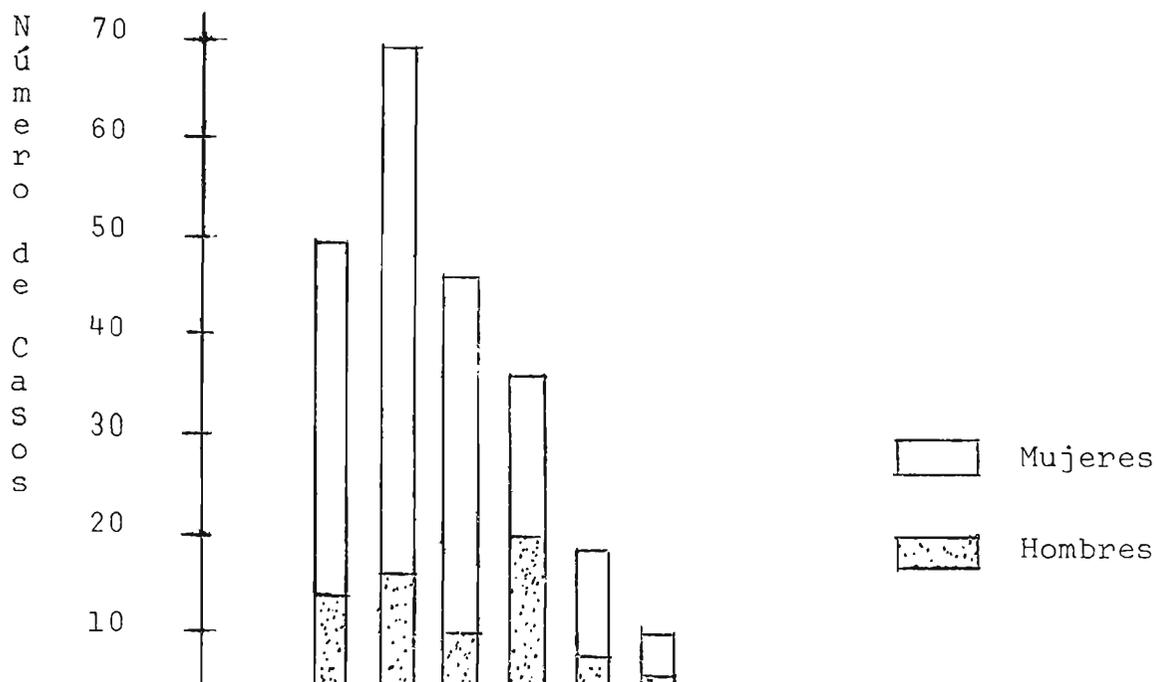
vos. Como medida comparativa, en los Estados Unidos hay aproximadamente 10.000 casos conocidos y se cree que hay de 1 a 2 casos más por cada uno reportado, lo cual eleva la incidencia total entre 20.000 a 30.000 pacientes, dándonos una tasa aproximada de 12 pacientes por 100.000 habitantes.

En nuestro país, conocemos aproximadamente 12 casos, lo cual elevaría la incidencia total entre 24 a 36 pacientes, que para una población total de casi 3,000.000 de habitantes nos daría la presencia de 1 caso por cada 100.000 habitantes.

#### SEXO, EDAD, RAZA Y OCUPACION.

En general es más frecuente en el sexo femenino, el cual agrupa aproximadamente un 60 a 70%, quedando un 30-40% para el masculino.

Se ve en todas las edades, pero en especial la incidencia es alta entre los 25 a 28 años para el sexo femenino y entre los 40 y 42 para el masculino.



Se han reportado casos de la enfermedad entre hermanos - y se han publicado algunos casos, muy raros, de pacientes con padres que adolecían la misma enfermedad.

En cuanto a la raza y ocupación no se han descrito diferencias especiales.

Por nuestra parte, hemos encontrado un notable predominio de la enfermedad en el sexo femenino, y en cuanto a la edad, veremos que la mayoría de los casos coinciden con las estadísticas extranjeras, o sea la manifestación de la enfermedad al final de la tercera década de la vida. Tenemos sin embargo los extremos, o sea casos originados en la infancia y uno que comenzó a la edad de 52 años.

No hemos tenido reportes, en nuestra serie, de herencia - de padres a hijos, ni hemos observado la enfermedad entre hermanos.

#### PATOLOGIA.

No existen cambios patológicos definidos, éstos se limitan a hiperplasia o tumores del timo y a colecciones esparcidas de linfocitos (linforragias) en algunos músculos. Estas se ven aproximadamente en un 50% de los pacientes y no se correlacionan con la gravedad del caso. Se han observado algunas veces cambios severos como necrosis aguda coagulativa, con pérdida de las fibras y miositis. El aspecto macroscópico del músculo es normal, la atrofia que se ve es más bien secundaria a la falta de uso.

Respecto al timo, un 50% de los pacientes tienen una hiperplasia tímica con formación de centros germinativos, un 15 a 20%

tienen timomas, un 10% timo grande normal y un 20 a 25% timo normal o éste no existe. Más de un 50% de pacientes con timo adolecen de miastenia grave, siendo la hiperplasia más frecuente en las mujeres y el timoma en los hombres. Los que adolecen de este último, tienen una forma de miastemia más severa y progresiva. Frecuentemente el tumor es maligno, ascendiendo la mortalidad de éstos a un 70%. El timoma es usual en los niños afectados.

Estudios recientes histológicos e histoquímicos han revelado alteraciones en las terminaciones nerviosas y placas terminales de la unión mioneural.

Se concluye que en esta enfermedad hay anormalidades estructurales en las fibras nerviosas terminales, las placas terminales, el aparato sub-neural y en las fibras musculares.

En la autopsia no se encuentran lesiones específicas. Mueren por fallo respiratorio debido a crisis colinérgicas o miasténicas, con evidencia de neumonía, atelectasia, obstrucción bronquial, congestión pulmonar, edema y encefalopatía anóxica.

El caso de la paciente número VIII de nuestra serie, es el único en que tenemos un estudio anatomopatológico. La paciente murió en el postoperatorio de una timentomía. En el estudio no se reportó lesión específica fuera de hiperplasia linfóide de la médula del timo, caracterizada por proliferación de los centros germinativos. Se reportaron linforragias, así mismo proceso bronconeumónico y edema cerebral.

## FISIOETIOPATOGENIA

### Transmisión neuromuscular normal.

La forma cómo se verifica la transmisión neuromuscular - está todavía en vías de investigación. Varios grupos de investigadores han sugerido, que la transmisión nerviosa motora pre sináptica contiene acetilcolina en cantidades específicas en - sus vesículas sinápticas. Las fibras de músculo estriado en esta do de reposo (polarización), tienen una diferencia de potencial de membrana de aproximadamente 90 mv., siendo la superficie in-terna de esta membrana, negativa con respecto a la exterior. A-parentemente la membrana postsináptica es inexcitable eléctrica-mente, pero sí responde a los estímulos químicos. El impulso ner-vioso en esta hipótesis, libera acetilcolina del nervio terminal, la cual es adsorbida por sustancias receptoras, probablemente pro-teínas o mucopolisacáridos de la placa terminal del músculo, des-pués de lo cual la permeabilidad de esta estructura para el ion sodio y potasio aumenta temporalmente, resultando en un movimien-to de sodio hacia adentro del músculo y una menos marcada salida de iones potásicos. Esto causa el desaparecimiento de la diferen-cia de potencial antedicha, produciendo lo que se llama depolari-zación y generándose así el potencial de placa y luego el poten-cial de acción de las fibras musculares que inicia la contracción del músculo.

En la región de la placa terminal muscular, particularmen-te en el aparato subneural, existe la enzima colinesterasa, la -cual rápidamente después de la depolarización, hidroliza a la -

acetilcolina en acetato y colina, reestableciéndose de nuevo la diferencia de potencial. La enzima colina-acetilaza resintetiza de nuevo a la acetilcolina.

### Diferentes tipos de bloqueo neuromuscular.

Estos bloqueos son el resultado de exceso o defecto de acetilcolina en la unión mioneural, o por enfermedades o drogas que simulen estos efectos. Estos son:

1 - Bloqueo por inhibición de la síntesis o liberación de la acetilcolina.

La droga hemicolinio por ejemplo, inhibe la producción de acetilcolina en la unión mioneural. La toxina botulínica, produce un bloqueo probablemente causado por defecto en la liberación de la misma. Así mismo, concentraciones excesivas de neomicina kanamicina, estreptomycin y magnesio, producen el mismo efecto.

2 - Bloqueo de tipo competitivo.

Es aquél en que otra sustancia por ejemplo el curare, d-tubocurarina, gallamina, etc. compiten con la acetilcolina por ocupar el receptor de la placa motora terminal, elevando luego el umbral excitativo para la misma. Es reversible si se inyecta acetilcolina o inhibidores de la acetilcolinesterasa.

3 - Bloqueo depolarizante.

Una depolarización prolongada y anormal de la placa terminal, produce una larga inexcitabilidad y un bloqueo de tipo depolarizante de la placa terminal. Puede ser producido por exceso de acetilcolina endógena o exógena, por los compuestos anti -

colinesterásicos, por colina, decametonio, succinilcolina, etc. Al administrar acetilcolina este bloqueo se intensifica.

#### 4.- Bloqueo de tipo mixto.

Sucede a veces con el decametonio y la succinilcolina. En estos casos el bloqueo tiene las características de ser de tipo depolarizante y luego competitivo.

#### Bloqueo neuromuscular en miastenia grave.

El defecto, se cree radica en la unión neuromuscular. Hay varios mecanismos posibles, los cuales podrían actuar separadamente o en asociación, explicando así las diversas modalidades clínicas de la enfermedad, así como la variabilidad de las respuestas a los medicamentos anticolinesterásicos.

Estos son:

- 1 - Concentración excesiva de acetilcolinesterasa en la unión mioneural, inhibiendo así a la acetilcolina en una forma rápida e impidiendo, total o parcialmente, la depolarización. No hay por el momento ninguna evidencia, en muchos estudios realizados, de que haya excesiva colinesterasa en el músculo miasténico.
- 2 - Disminución en la síntesis o liberación de acetilcolina, produciéndose así un tipo de bloqueo por falta de ella.

Se pone en duda, pues con los inhibidores de la colinesterasa se produce suficiente cantidad de acetilcolina o sea que hay buena síntesis y liberación. Sin embargo se ha sugerido la existencia de una sustancia como el hemicolinio que inter-

- 3 - Elevación del umbral excitativo de la placa motora terminal a la acetilcolina liberada por el impulso nervioso. Estudios recientes se inclinan por esta teoría. Creen que se debe a un bloqueo de tipo competitivo que podría ser producido por una sustancia curariforme circulante y tal vez producida en el timo, que compita con la acetilcolina por el receptor. Se afirma que puede existir, por los casos de miastenia neonatal hijos de madre con la enfermedad, así mismo, algunos pacientes han mejorado con la hemodiálisis.
- 4 - Bloqueo por insensibilidad a la acetilcolina (por dessensibilización).

Existe un tipo de bloqueo neuromuscular que es caracterizado por no depolarizar a la membrana postsináptica. Es atribuido al desarrollo de refractariedad de la placa motora terminal a la acetilcolina, y se ha llamado bloqueo por "desensibilización". Este por lo general, se ve después de una prolongada depolarización causada por exceso de acetilcolina, o por el uso prolongado de medicamentos anticolinesterásicos. Las placas motoras terminales desarrollan por esto, una insensibilidad a los estímulos de la acetilcolina y ya no responden en su presencia.

Este estado, se puede desarrollar durante una exacerbación de la enfermedad o como dijimos, puede ser el resultado de un progresivo aumento de los anticolinesterásicos. Pacientes que presentan este tipo de bloqueo, responden muy pobremente o nada, a estos compuestos. y si éstos se aumentan pueden: en vez de mejorar la -

situación, aumentar la debilidad. Esto a causa de que probablemente, cada vez más y más placas terminales se van insensibilizando a la acetilcolina.

Este estado de insensibilidad es un gran problema en el manejo de estos enfermos. Es fácil que el médico inexperto lo confunda con crisis miasténica, y continúe aumentando los anticolinesterásicos con el único resultado de llevar al paciente a una crisis colinérgica por exceso de acetilcolina.

La conducta a seguir la expondremos en la sección sobre el manejo de las crisis miasténicas.

#### Papel de la inmunología.

Se ha sugerido que la miastenia grave puede deberse a una respuesta autoinmune del músculo, en el cual un anticuerpo producido por el sistema reticuloendotelial incluyendo al timo actúe sobre las proteínas de la placa terminal. Esta sería esencialmente una sustancia de tipo curariforme específica del individuo, y ocasionalmente el feto de una madre miasténica.

Se sostiene esta teoría por haber encontrado en una fracción de globulina del suero de miasténicos, una sustancia que se combina tanto con el músculo normal como con el miasténico, en la presencia de complemento. Sin embargo no se encuentra siempre y podría ser secundaria al desorden muscular.

Transfusiones de miasténicos a personas sanas, o enfermos en períodos de remisión no han demostrado nada, aunque reportes recientes aseguran haber obtenido debilidad pasajera en algunas personas.

El timo de las personas, miasténicas o no, contiene compuestos de amonio cuaternario que tienen acción bloqueante neuromuscular, pero el papel de estos compuestos y de la glándula permanecen todavía oscuros.

### MANIFESTACIONES CLINICAS.

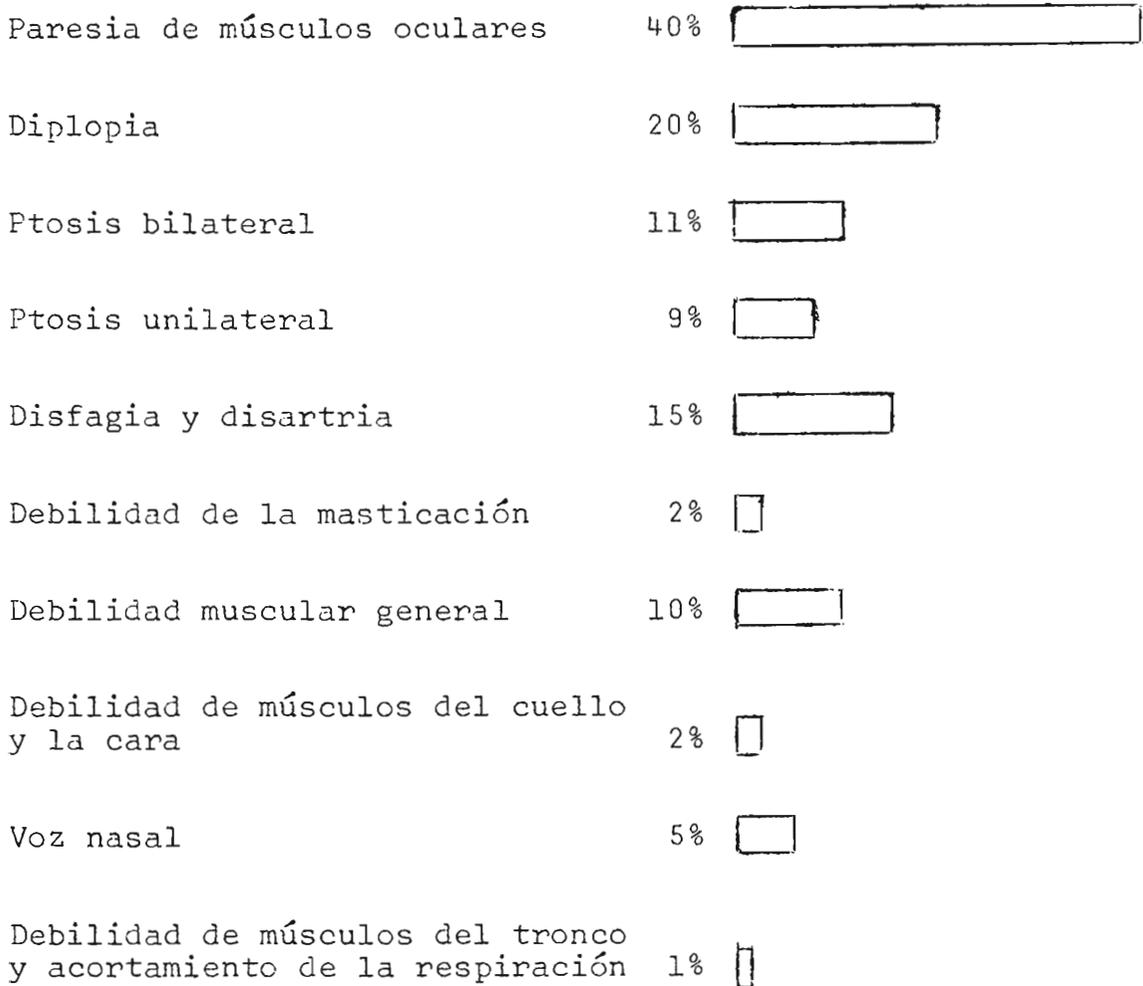
Se trata de una enfermedad que por lo general se inicia en una forma gradual, aunque a veces comienza con debilidad generalizada. Es frecuente que su inicio coincida con el puerperio, crisis nerviosas o infecciones.

En nuestra casuística, la paciente del caso número VII comienza los primeros síntomas 2 meses después de un parto. Las pacientes de los casos números IV y VIII los inician con posterioridad a un proceso respiratorio, y el caso número V a raíz de problemas emocionales. El resto no lo correlacionan con un motivo especial.

Entre los síntomas iniciales más frecuentes tenemos: paresia de los músculos oculares 40%; ptosis bilateral que se ve en un 11% de los casos; ptosis unilateral 9%, siendo ésta causada por debilidad de los músculos elevadores del párpado; diplopia en un 20%, causada por debilidad de los músculos oculares extrínsecos; debilidad de las extremidades en un 31%; fatiga generalizada 10%; dificultad en la deglución y disartria 15%; voz nasal 5%; dificultad para masticar 2%; debilidad de cuello y cara 2% y debilidad en el tronco o acortamiento de la respiración 1%. Otras pacientes comienzan con síntomas vagos, difíciles de catalogar, como son: disminución de la capacidad física para tra

## GRAFICA REPRESENTATIVA DE LOS SINTOMAS INICIALES

(186 casos)



Por nuestra parte las pacientes de los casos números I, II y III inician su sintomatología con problemas en el área ocular, lo cual obligó a las 3 a consultar por dicha sintomatología, haciéndolo una de ellas con un oftalmólogo. Las pacientes de los casos números IV y V notan por primera vez trastornos en el habla y la deglución, respectivamente, o sea problemas en el área faringo-laríngea. Las restantes 4 pacientes comienzan su enfermedad con debilidad en las extremidades y fa-

Los músculos extraoculares se afectan por lo menos durante un período en la enfermedad y pueden preceder varios episodios de debilidad pasajera antes de que la enfermedad sea persistente. Puede ser ptosis uni o bilateral, y cuando es marcada, invariablemente está tomando el orbicular de los párpados, habiendo entonces incapacidad para cerrar con fuerza los mismos. Un rasgo característico es la variabilidad diaria de los fenómenos oculares.

Podemos observar en nuestros casos que la totalidad de las pacientes presentaron ptosis uni o bilateral, siendo éste pues, el signo más frecuente de la enfermedad, y el cual persiste actualmente en la mayoría de las pacientes. La diplopia, debilidad general y debilidad de los músculos faringolaríngeos ha sido también frecuente, al grado de haberlos tenido todos nuestros pacientes en algún momento durante su enfermedad, menos la paciente número I que como veremos más adelante, la enfermedad está localizada al área ocular.

La pupila nunca se altera, tampoco la agudeza ni los campos visuales, y son raros los trastornos en la acomodación. En un 20% de los pacientes, la enfermedad permanece localizada a los músculos extraoculares, a excepción que generalmente envuelven el orbicular de los párpados. En el restante 80% la enfermedad progresa a otros músculos y se generaliza en aproximadamente 2 años.

El caso de la paciente número I se trata al momento de miastenia localizada a los músculos extraoculares. No sabemos

permanecerá al grupo favorecido en el que la enfermedad nunca se disemina.

Al afectar los miembros ataca primero los músculos proximales y luego los distales. Los reflejos osteotendinosos - están normales o levemente disminuídos, en especial en los niños, pero en algunos casos severos pueden llegar a desaparecer, A veces hay dolor muscular sordo. El líquido cefalorraquídeo - es normal.

El cuadro clínico clásico es el de un paciente con ptosis bilateral, imposibilidad para cerrar los párpados, diplejía facial que hace la cara apática, somnolienta e inexpresiva, astenia de los músculos perilabiales y debilidad de los maceteros, lo cual mantiene al paciente con la boca semiabierta y excesiva sialorrea. La voz se va haciendo nasal perdiendo su claridad e intensidad, pudiendo llegar a la afonía. Es difícil la masticación y la deglución, llegando a veces hasta la regurgitación - nasal. Puede haber dificultad para toser, respirar y al afectar se los músculos torácicos hay dificultad para limpiar los bronquios y expulsar las secreciones. Puede haber debilidad en el - cuello que no permita levantar la cabeza y al final se ven obli- gados a guardar cama por debilidad generalizada.

#### CRISIS MIASTENICAS Y COLINERGICAS

El miasténico puede entrar en dos tipos diferentes de crisis, una es la llamada miasténica y la otra colinérgica. Se entiende por crisis, el fallo respiratorio que requiere atención - de emergencia, para mantener la vía aérea libre. y dar respira

La miasténica se debe a una inadecuada dosificación anticolinesterásica, y se caracteriza por un aumento de la debilidad de los músculos afectados, depresión de la respiración debida a una parálisis progresiva del diafragma y de los músculos intercostales, obstrucción de la vía aérea por parálisis de los músculos laríngeos, faríngeos y de la lengua, excesiva secreción salival e imposibilidad para poderla eliminar, debilidad general, un aumento progresivo en los requerimientos de anticolinesterásicos y una disminución en la respuesta. Todo ésto conduce a la muerte por asfixia o a neumonías y atelectasias. Estas crisis son desencadenadas por supresión de la medicación, infecciones en especial respiratorias, emociones, menstruación, embarazo, postparto, cirugía, administración accidental de curare, quinina, quinidina, neomicina u otros de los medicamentos contraindicados, que al darlos, requerirían un aumento de la medicación anticolinesterásica, o pueden simplemente provocar una resistencia a los efectos de las mismas. En muchas ocasiones estas crisis son desencadenadas por causas desconocidas. La frecuencia actual es de un 11% y la mortalidad que durante ella se ve es de un 17%.

En nuestra serie las pacientes números VI y VIII han tenido crisis miasténicas desencadenadas por la suspensión de los anticolinesterásicos, más un proceso respiratorio sobreagregado en el caso número VI. Es obvio que la mayoría del total de la casuística han tenido acentuamiento de los síntomas miasténicos antes de consultar por primera vez, o los han tenido posteriormente al diagnóstico de la enfermedad.

Las crisis colinérgicas se desencadenan por sobredosificación de medicamentos anticolinesterásicos, usualmente por administrarlos de rutina con anticolinérgicos, lo cual oscurece los síntomas muscarínicos secundarios que se presentan primero y que harían ponerse en alerta tanto al paciente como al médico. Estas se ven más frecuentemente en pacientes que tienen una remisión espontánea no reconocida y que continúan con igual dosis de anticolinesterásicos. Al suceder esto aumenta la acetilcolina endógena y entra en un bloqueo depolarizante por exceso de ésta, sobreviniendo así la crisis. Estas son usuales, también, en pacientes en los cuales se aumentan progresivamente los anticolinesterásicos por no mejorar la debilidad, cuando en realidad padecen de un estado de insensibilidad a la acetilcolina.

La crisis se caracteriza por similar sintomatología a la miasténica, más síntomas de intoxicación colinérgica. Mueren también por fallo respiratorio y según los últimos reportes la frecuencia es de un 3% ascendiendo la mortalidad entre ellos a un 22%.

Están predispuestos a este tipo de crisis los pacientes con un tipo de miastenia inestable o frágil, que son aquellos que tienen un margen estrecho entre las dosis terapéuticas y las dosis intoxicantes, y que en este pequeño margen responden mal o sólo parcialmente a la medicación. Esta crisis es más frecuente cuando se usan organofosforados y compuestos de amonio cuaternario de larga acción como la bis neostigmina y la bis piridostigmina.

El diagnóstico entre crisis miasténica y colinérgica puede ser muy difícil pues a veces sólo se manifiesta por un aumento en la debilidad, ya que los síntomas muscarínicos pueden estar oscurecidos, como dijimos, por el uso de los anticolinérgicos. Es importante la historia que nos inclinaría a pensar en crisis miasténicas como, antecedentes de parto, infecciones o alguna de las otras causas antes mencionadas. En general debe sospecharse crisis miasténica si hay aumento en la - psotis, pupilas normales o grandes, ausencia de fasciculaciones musculares, debilidad de la mandíbula e imposibilidad para sostener la cabeza, voz nasal, ausencia de síntomas muscarínicos y dificultad para respirar, toser y tragar.

Se sospecha crisis colinérgica si hay síntomas muscarínicos como anorexia, náusea, vómitos, diarrea, dolor abdominal, - peristaltismo aumentado, diaforesis, sialorrea, miosis, etc.; síntomas nicotínicos como fatiga, disfagia, calambres, fasciculaciones, debilidad muscular; o síntomas del sistema nervioso central como ansiedad, insomnio, agitación, cefalea, confusión, estupor, coma y convulsiones.

El diagnóstico se establece primero suspendiendo toda medicación y dando respiración artificial. Se observa por corto tiempo el resultado, y luego, si persiste la duda, el diagnóstico se confirma con el uso de 1 a 2 mg. I.V. de tensilón, administrados rápidamente. Se da esta dosis baja pues si es crisis colinérgica puede empeorar y dar apnea. Si no sucede ésto en un minuto, se aumenta la dosis a 10 mg. Puede repetirse de nuevo 2 -

minutos después, si no hay respuesta. Si el paciente mejora no tabalemente se diagnostica crisis miasténica y si empeora o no sucede nada, crisis colinérgica, o puede sospecharse el estado de insensibilidad a la acetilcolina. La presencia de crisis colinérgica se puede así mismo confirmar, observando los resultados con la administración de una oxima como el P.A.M. ó el D.-A.M. que son reactivadores de la colinesterasa. Se dan 500 mg. I.V. y habrá mejoría si es crisis colinérgica o empeorará si es miasténica. Los pacientes que responden pobremente a los anti - colinesterásicos, probablemente por el estado de insensibilidad a la acetilcolina, la oxima puede no tener efecto. Las pruebas con Tensilón y oximas deben de practicarse siempre frente a un respirador artificial y teniendo todas las facilidades para una rápida intubación.

Por nuestra parte no hemos reportado crisis colinérgicas. La mayoría de las 8 pacientes que están vivas, están siendo tratadas actualmente con dosis relativamente bajas de anticolinesterásicos, y ninguna de ellas utiliza anticolinérgicos de rutina, lo cual posiblemente ha ayudado a evitar estas crisis. El - único caso es el número VIII, de la paciente que murió a raíz - de la timectomía. Es seguro que en el postoperatorio entró en crisis colinérgicas y miasténicas alternas que no se diagnosticaron, y por lo tanto no se pudieron tratar adecuadamente, lo - cual la llevó a la muerte.

### EVOLUCION

El curso de esta enfermedad es muy variable. Por lo gene -

ral hay una extensión gradual hacia una debilidad más o menos estable, pero que puede variar por épocas. Esto se alcanza en un promedio de 1 a 3 años, siendo frecuentemente alcanzado en 1. Los síntomas varían día a día y pueden haber remisiones - hasta de varios años, siendo la debilidad ocular la última en desaparecer y la primera en aparecer en las recaídas. En los pacientes con miastenia severa el intervalo entre el comienzo de la enfermedad y la primera crisis grave, es de aproximadamente 8 meses. La enfermedad tiende a ser más corta y rápidamente progresiva en el hombre.

Aproximadamente un 25% de los pacientes tiene remisiones totales o parciales y por períodos muy variables que por lo general no son mayores de 6 meses. El promedio es de 4.6 años pero se han observado hasta por 18 años. Los factores asociados a las nuevas exacerbaciones son similares a los relacionados con el apareamiento de las crisis miasténicas y con el inicio de la enfermedad. Por lo general las mujeres empeoran sus síntomas antes y durante la menstruación, mejorando después.

En un estudio de 350 pacientes con miastenia grave generalizada seguidos por 10 años en los Estados Unidos, un 30% murieron de la enfermedad en un promedio de 4.9 años, variando entre 3 meses hasta 25 años después del inicio de la enfermedad; un 85% de éstos murieron entre 3 a 6 años. Un 13% está en remisión total o parcial, un 25% ha presentado cierta mejoría en la fuerza muscular y la dosis necesaria de anticolinesterásicos es menor y mejor la respuesta, un 21% no han cambiado y un 10% han

La mortalidad antes del uso de las drogas anticolinesterásicas era de un 90%, y ahora en los centros especializados es de un 10% en un período de 10 años desde el inicio de la enfermedad.

En nuestros casos, con excepción de las pacientes números I y VIII que no obtuvieron mayor beneficio con los anticolinesterásicos y la número IX que no se pudo volver a controlar, las restantes se puede decir que están bien controladas por el momento, ya que la mayoría presentan solamente ptosis leve o moderada, o voz nasal como único síntoma. Claro está que al suspender la medicación, algunas de ellas empeorarían su sintomatología. Otras necesitan poca dosis de medicamento y aún lo suspenden por períodos sin notar empeoramiento. Por lo tanto podría considerarse que unas de ellas están en remisión parcial.

La paciente número VI tuvo una remisión total después de la primera irradiación del timo, y la número VII está actualmente asintomática, como lo ha estado durante sus últimos dos embarazos.

En algunas de nuestras pacientes reaparecen o empeoran sus síntomas durante sus menstruaciones, otras lo hacen con procesos gripales o con trastornos emocionales. Ninguno de los primeros 7 casos ha empeorado notablemente, a pesar de tener algunas como la paciente número V, 17 años de evolución.

Las pacientes números VI y VIII han sido los casos que han evolucionado rápidamente, teniendo crisis miasténicas tempranas. Por ello, el pronóstico no es tan halagueño para la primera. La

## DIAGNOSTICO

El diagnóstico se verifica basándose en una historia cuidadosa, una detallada observación del paciente, pruebas diagnósticas mecánicas y otras más específicas, con el uso de los medicamentos anticolinesterásicos.

Un diagnóstico presuntivo se verifica en un 80% de los casos basándose en la historia, examen físico y pruebas mecánicas. El diagnóstico confirmativo se verifica con las pruebas farmacológicas.

### Pruebas mecánicas:

Algunas de estas pruebas que se pueden verificar en el consultorio externo son las siguientes: abrir y cerrar los ojos repetida y rápidamente, y observaremos así que la ptosis se acentúa; contar o leer rápido y veremos que a medida que la paciente habla la voz se va apagando hasta casi desaparecer; mantener los brazos extendidos, y veremos que éstos se van cayendo; apretar el puño repetidamente contra una resistencia (prueba del dinamómetro); ver hacia arriba sin parpadear durante un minuto, cosa que resiste bien una persona normal, pero el miasténico a los 30 segundos tiene tendencia a dejar caer los párpados, en 45 segundos los mismos han caído hasta la pupila y al minuto la ptosis es evidente. Esto sirve también como medio de evaluar el tratamiento. Otras pruebas más complicadas serían determinar la capacidad respiratoria máxima, medir la amplitud de los movimientos oculares en las cuatro dimensiones cardinales, etc. Es importante el verificar una radiografía del tórax en to

dos los casos en que se presente esta enfermedad, aunque muchas veces es negativa aún en presencia de patología tímica.

#### Pruebas farmacológicas:

Estas se verifican con algunos de los medicamentos anti colinesterásicos o con medicamentos inhibidos de la transmisión mioneural.

Con el uso de los anticolinesterásicos a veces la mejoría es incompleta aún después de administrar dosis totales, pero por lo general es suficiente para confirmar el diagnóstico en un 85% a 90% de los casos, en los cuales mejora la debilidad del músculo miasténico. Esto se observa mejor, midiendo la apertura de la fisura palpebral, grado de movimiento del globo ocular en sus 4 dimensiones, aumento de la fuerza muscular en músculos de la cabeza, brazos y piernas; alivio de la disfagia, lo cual se comprueba por medio de la fluoroscopia, etc. En personas sanas no tienen efecto, pero a veces pueden producir fasciculaciones en especial en cara y cuello, pero nunca cambio en la fuerza muscular. Estas fasciculaciones no suceden en los miasténicos, excepto en aquellos músculos que no están tomados como sucede frecuentemente con los de las extremidades. Se aconseja usar primero un placebo como solución salina o uno que tenga reacciones generalizadas no específicas, como el ácido nicotínico, para así descartar cierto tipo de enfermedades siconeuróticas.

#### Prueba con neostigmina.-

Se inyecta intramuscularmente metilsulfato de neostigmina a dosis de 1 mg. por 45 kg. de peso. Se da también sulfato de -

0.6 mg. por 45 kg. de peso, para limitar los efectos muscarínicos de la neostigmina en el músculo liso, cardíaco y glándulas secretorias. El paciente mejora su fuerza muscular en 10 a 30 minutos, y su efecto dura de 3 a 4 horas. Se examina el paciente cada 5 a 10 minutos, y si mejora en una hora, la prueba es positiva. Si la respuesta es incierta, se repite la misma - otro día, con dosis de neostigmina de 1.5 mg. por 45 kg. de peso y 0.7 mg. de atropina por 45 kg. de peso. Puede practicarse la prueba intravenosamente con 0.5 mg. de neostigmina y dará - una respuesta positiva en 1 a 2 minutos, pero no son raras las falsas negativas por la relativamente pequeña cantidad de droga usada, y las falsas positivas en individuos sensibles, en los que la droga causa una sobre depolarización y así debilidad. Puede usarse también bromuro de neostigmina en forma oral, con dosis de 15 mg. 4 veces al día y un período de observación de varios días. Por lo general se alternan placebos en día intermedios.

Prueba con cloruro de edrofonio. Este medicamento es de rápida acción y efecto breve, teniendo además alguna acción depolarizante directa sobre el músculo. Da frecuentemente reacciones colinérgicas, pero éstas son breves, por lo que no se acostumbra dar atropina. La prueba se verifica inyectando intravenosamente 2 mg. en 15 segundos, si no ocurre nada en 30 segundos se inyectan 8 mg. más, completando así 1 cc. Si ocurriera una reacción colinérgica severa después de inyectar los primeros 2 mg. se detiene la prueba y se da de 0.5 a 1 mg. intramuscular de atropina. La prueba puede repetirse de media a una ho-

La respuesta es por lo general en un minuto, aliviando definitivamente la debilidad, y su efecto dura de 1 a 7 minutos. Puede darse también 1 ml. intramuscular, y la respuesta será - en 2 a 10 minutos y durará de 5 a 20 minutos. En ciertos casos hay respuestas falsas con estas drogas, como por ejemplo en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica que tienen disfagia, la cual mejora debido a que aumentan la salivación y facilita - así la deglución. El neurótico mejora con la atropina o el placebo inyectando antes del anticolinesterásico.

Prueba con neostigmina intrarterial. Aquellos pacientes en los cuales no se establece el diagnóstico con las pruebas anterior es y que tengan afectado el miembro superior, se puede administrar intraarterialmente 0.5 a 1 mg. de neostigmina y se - verá notable mejoría en dicho brazo.

Prueba con drogas inhibitoras: Hay casos en los cuales el diagnóstico es incierto y difícil de establecer. En estos casos y en los cuales se careciera de anticolinesterásicos, se usan - sustancias que inhiben o deprimen la actividad en la unión neuromuscular. Los pacientes con miastenia grave son muy sensibles a estas drogas, y por lo tanto las pruebas son muy peligrosas. - Pueden precipitar una severa crisis respiratoria, por lo cual - se debe estar prevenido con todos los aparatos de recuperación. Se usa la quinina, el curare y el decametonio.

Prueba con quinina: Se da oralmente 0.3 gramos cada 2 a 3 horas durante 3 días, hasta que aparecen los síntomas miasténicos. Esta sustancia disminuye la excitabilidad neuromuscular y produ-

pacientes que han tenido o pueden tener dificultad respiratoria.

Prueba con curare: Se usa la  $\alpha$ -tubocurarina cuyo uso es - problemático pero útil en ciertos casos de duda diagnóstica.- Se debe practicar siempre en un hospital con todas las facilidades para poder practicar una traqueostomía y dar respiración artificial. Se dan 0.1 ml. por 18 kilos de peso (la solución - trae 3 mg. por ml.) La dosis de prueba se diluye en 4 ml. de - solución salina y se da 0.5 ml. intravenosos cada 2 minutos. Es ta dosis es bastante segura y la respuesta positiva es debilidad muscular. Al finalizar la prueba se inyectan 15 a 20 mg.- de edrofonio y 0.5 mg. de atropina.

Prueba con decametonio. El decametonio tiene uso limitado; pero también es muy valioso en los casos que son problema de diagnóstico. Se hace durante la estimulación de los músculos - de la región hipotenar a través del nervio ulnar, y grabando - en un registro las amplitudes de potencial, así como la fuerza voluntaria por medio de la ergometría. Se inyectan 2.5 mg. in- travenosos en dosis divididas hasta obtener debilidad. Al final siempre se inyectan 10 mg. de edrofonio.

En nuestras pacientes, el diagnóstico se ha sospechado en - todos los casos por la historia y examen físico, confirmándose luego por medio de la inyección intramuscular de prostigmina. En algunos casos el diagnóstico ha sido temprano y en otros como - en el de la paciente número V, éste se verificó 11 años después de haberse iniciado su sintomatología.

## DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Hay varias enfermedades neuromusculares que pueden producir debilidad en los músculos craneales o apendiculares.-Entre ellas tenemos: poliomielitis en especial bulbar, esclerosis lateral amiotrófica, parálisis pseudobulbar, neuropatía craneal infecciosa, poliradiculoneuritis, oftalmoplejía nuclear progresiva, distrofia muscular progresiva en especial la localizada en los músculos oculares, múltiples esclerosis, estados postencefálicos, parálisis familiar progresiva, miopatía tirotóxica, poliomiocitis, miopatía carcinomatosa en especial las asociadas con un síndrome parecido a la miastenia, hipoadrenalismo, depleción de potasio . Así mismo otras enfermedades del área nasofaringolaríngea, siconeurosis, etc.

Como dijimos en la sección anterior, el diagnóstico definitivo se basa en las pruebas con anticolinesterásicos. Sin embargo hay casos en donde es indispensable ayudarnos a descartar estas enfermedades por medio de una cuidadosa observación clínica y otras pruebas de laboratorio. Investigaremos por ejemplo presencia de atrofia, trastornos en la sensibilidad, signos de hipertensión intracraneana, presencia de parálisis, etc. Del laboratorio y gabinete obtendremos siempre una serología, estudio del LCR, estudios sanguíneos completos, rayos X del cráneo, biopsias musculares, etc. Todo esto será negativo en caso de miastenia grave.

En este sentido nuestras pacientes números V y VII se les diagnosticó inicialmente trastornos funcionales y luego la pri

mera de ellas fué catalogada como adoleciendo de espasmos esofágicos y posteriormente angina de pecho. El caso de la paciente número III se creyó al inicio, cuando solamente tenía ptosis unilateral, que se trataba de una oftalmoplegía, siendo luego referida al otorrinolaringólogo para descartar patología en la región nasolaríngea.

### MIASTENIA Y GLANDULA TIROIDES

Hay un porcentaje de miasténicos que varía entre 3 a 5% que adolecen de hipertiroidismo. Algunos solo presentan exoftalmos sin enfermedad tiroidea. En cambio, de 100 hipertiroideos aproximadamente 1% adolece miastenia. En aproximadamente un 68% el hipertiroidismo aparece antes o al mismo tiempo que la miastenia y en el resto ésta es primero. La miastenia puede comenzar durante una actividad tiroidea elevada o después del tratamiento cuando el paciente está eutiroideo, y aún después de la tiroideotomía. Con el tratamiento del hipertiroidismo la miastenia puede empeorar o mejorar. En general el tratamiento de ambas enfermedades no es satisfactorio y es de difícil control. La mortalidad es aproximadamente de un 40%. Se aconseja más el uso de yodo 131 que la tiroidectomía.

En nuestra serie no se ha observado ningún caso de hipertiroidismo, sin embargo, en los casos número IV, V y VII se ha encontrado la glándula tiroidea un poco aumentada en tamaño y se ha diagnosticado bocio coloide. Han sido tratados con Proloid con lo cual la paciente número IV ha reducido notablemente el bocio, no

la número V, quien no ha seguido bien el tratamiento por producirle dicho medicamento efectos secundarios. La paciente número VII no ha sido tratada.

### MIASTENIA Y EMBARAZO

Miastenia grave asociada con embarazo es otra entidad también poco frecuente. El efecto del embarazo en el curso de la enfermedad es muy variable. En muchos casos no hay cambios, en otros mejora, en especial al final del mismo, y en otros empeora como a veces se ve en los primeros meses de gestación o del puerperio.

La paciente puede llevar su embarazo sin problema especial, necesitando algunas veces aumentar la dosis de anticolinesterásicos en los primeros 3 meses. Nunca hay indicación de aborto terapéutico y se espera un trabajo de parto normal.

En el postparto en especial en las primeras 3 semanas, puede haber un empeoramiento, cosa que se ve en aproximadamente la mitad de las pacientes, y motivo por el cual éstas deben permanecer hospitalizadas por lo menos un mes después del mismo.

En cuanto al diagnóstico, es similar al de la paciente no embarazada, con la única inconveniencia de que el edrofonio u otro anticolinesterásico no deben ser usados por la vía intravenosa, pues pueden producir irritación uterina y pérdida del embarazo. Puede usarse neostigmina intramuscular y comenzar la observación a los 30 minutos.

El curso de la enfermedad varía de una paciente a otra, y aún evoluciona diferente en la misma mujer en distintos embarazos.

El manejo durante el embarazo es igual al de la paciente no embarazada. Tal vez, como mencionamos anteriormente, en algunos casos habrá necesidad de aumentar la medicación durante los primeros meses.

#### Manejo durante el trabajo de parto.

Al ingresar la paciente, ésta se prepara localmente y se administra con cuidado un pequeño enema salino, ya que las pacientes son sensibles a ellos y se han reportado muertes después de su aplicación. Se evalúa el estado de la paciente y se instruye al personal de enfermería y de anestesia. Narcóticos y sedantes también se usan con cuidado, pues estas pacientes son sensibles a ellos pudiendo acentuarse los síntomas. Puede darse al inicio 50 mg. orales de fenobarbital sódico si hay indicación, y si al cabo de media hora no hay efectos secundarios se puede repetir la dosis. Se dan narcóticos al estar el trabajo adelantado y haber fuertes dolores, pudiendo darse 25 mg. intramusculares de Demerol, y si éste es bien tolerado pueden darse luego dosis indicadas de 50 mg. No son recomendables los tranquilizantes. La medicación anticolinesterásica deberá ser intramuscular y cuando ésta se necesite, no se administrará en forma oral para evitar así irritación gástrica y sobredosificación. Estas medicinas se darán si hay un aumento en la debilidad, si la paciente lo pide o si hay dificultad respiratoria.

#### Manejo durante el parto.

El parto se verifica por vía vaginal, aplicando forceps - bajo profiláctico y amplia episiotomía al estar la cabeza en el

Si hay necesidad de anestesia se prefiere la regional, aunque puede darse caudal y aún general con óxido nitroso, y si se necesita un plano más profundo se añade ciclopropano. Puede darse también pentotal, pero se contraíndica el éter. Si hay necesidad de verificar una cesárea puede darse cualquiera de los mencionados, y durante el período que la paciente esté dormida no se darán anticolinesterásicos sino solamente respiración asistida.

#### Manejo durante el postparto.

Se observa muy de cerca a la paciente, pues no son raras las crisis. El manejo de ellas se expondrá en la sección del tratamiento general. Cuando se reinicia la alimentación oral se darán de nuevo anticolinesterásicos según el cuadro clínico y la prueba introvenosa con Tensilón. Se prefiere un supositorio en vez de enema, y una pronta deambulaci3n. La leche materna es normal, no se hallan anticolinesterásicos, pero no se recomienda el amamantamiento pues es necesario el reposo prolongado.

En nuestra casuística pudimos controlar a dos pacientes durante sus embarazos. La paciente número VI fué controlada además durante el parto y puerperio. Esta paciente experimentó durante su embarazo una notable mejoría de su sintomatología, así mismo gran disminuci3n en los requerimientos diarios de anticolinesterásicos. Durante el parto, a pesar de no tomarse la mayoría de indicaciones que se recomiendan en este trabajo, no tuvo ningún problema. El puerperio fué normal, pero al final de éste se reacentuaron los sntomas, teniendo que aumentar de nuevo los anti-

salir embarazada.

La paciente número VII pudo ser controlada solamente durante su embarazo. Desde el inicio de su enfermedad, 2 meses después del octavo parto, ha estado embarazada en 3 ocasiones más. Durante los 9 meses que duran los embarazos, entra en remisión total, como lo está actualmente. Dos a tres meses después de sus partos reinicia la sintomatología miasténica, la cual dura hasta el próximo embarazo.

Esto nos hizo pensar que este tipo de paciente pudiera obtener remisiones similares a las de sus embarazos, con el uso de anticonceptivos orales, y así la paciente número VI ha iniciado a tomarlos desde hace un mes, pero sin obtener hasta la fecha ningún resultado positivo.

Las demás pacientes han tenido partos, y aún abortos, la mayoría antes de aparecer la enfermedad. Ninguna relata haber tenido problemas especiales a excepción de la número V quien refirió un notable acentuamiento de sus síntomas durante el puerperio temprano de su último parto.

#### MIASTENIA EN LA INFANCIA.

Cuando aparece la enfermedad durante la infancia, ésta se hace aparente después de la lactancia. En un 10% de adultos enfermos la miastenia se inició en esta época. En general es rara antes de los 5 años y la incidencia aumenta al acercarse la adolescencia, siendo siempre más frecuente en las niñas que en los niños.

Los signos y síntomas aparecen en semanas a meses, siendo la ptosis el signo más frecuente. Por lo general se desencadena por emociones e infecciones. La enfermedad puede coexistir en especial con tirototoxicosis, atrofia muscular atípica, migraña y trastornos emocionales. Casi sin excepción son hijos de madres libres de esta enfermedad.

En este sentido, los casos de nuestras enfermas números I y II se iniciaron durante la infancia. En ninguna de las dos - hay historia familiar positiva ni coexiste la miastenia con ninguna otra enfermedad. La paciente número I inició su sintomatología al final de la lactancia, pero con la suerte de permanecer ésta localizada hasta el momento, en los músculos extraoculares y por tanto la paciente lleva una vida normal. En cambio la paciente número II inició su enfermedad en la preadolescencia y ésta se generalizó rápidamente al resto del organismo.

#### MIASTENIA NEONATAL.

Se trata de una condición temporal, caracterizada por una debilidad general, que se ve en aproximadamente un 20% de los hijos nacidos de madres miasténicas. Su inicio es entre el nacimiento y los primeros 10 días de vida, pudiendo durar de horas a semanas. No existe relación aparente con la duración, gravedad o tratamiento del estado de la madre. La timectomía en la madre tampoco influye en el cuadro del hijo. Los movimientos fetales durante el embarazo son normales. Se ha sugerido la existencia de una sustancia curariforme que se transmite por la placenta y que cause así la sintomatología, aunque contra esto es-

se debe a un defecto placentario que permite el paso de dicha sustancia.

Los síntomas por lo general son debilidad muscular, llanto suave, succión pobre, disfagia, parálisis ocular, dificultad respiratoria, etc., lo cual nos presenta un niño flácido, inactivo, con la boca abierta y cara inmóvil.

El diagnóstico se verifica primero con la historia materna y se corrobora con el uso de 1 mg. intramuscular de Tensilón con lo cual aumentará la fuerza. Puede darse también metilsulfato de neostigmina a dosis de 0.25 mg. intramusculares.

El tratamiento consiste en aspirar bien al niño, colocarlo de lado, mantener la respiración y dar sustancias anticolinesterásicas, según los requerimientos de cada uno. En general se da neostigmina intramuscular, a dosis de 0.02 a 0.04 mg., o piridostigmina 0.08 a 0.16 mg. cada 2 a 3 horas, de preferencia 30 minutos antes de cada fórmula. Puede darse en forma oral por sonda nasogástrica, dando la dosis 20 a 30 minutos antes de la alimentación. De neostigmina se da 0.05 mg. y de piridostigmina 2 mg. por ml. de solución que se va a administrar. Se adaptan luego las dosis según los efectos secundarios parasimpáticos. No se aconseja el uso de atropina de rutina, sólo que esta droga fuere necesaria. El tratamiento se termina en forma gradual.

El pronóstico es bastante bueno si son adecuadamente tratados, aunque hay casos en que el niño ha salido sin necesidad de tratamiento, de este estado pasajero. La recuperación es total, y las pruebas para diagnóstico de miastenia son negativas -

posteriormente. Se conoce sólo un caso de recaída a los 2 años tratándose probablemente de un caso de miastenia congénita.

Como dijimos, por nuestra parte no obtuvimos datos de ninguna madre, sugestivos de miastenia neonatal.

#### MIASTENIA CONGENITA.

Este estado miasténico existe desde el nacimiento y es persistente. A diferencia de la miastenia neonatal es de difícil diagnóstico, pues la madre rara vez o nunca es miasténica, pero por lo general hay casos en la familia, a menudo lejanos.

La madre ha experimentado durante su embarazo, pocos movimientos fetales. No hay predilección sexual. Hay síntomas oculares y bulbares en especial ptosis, llanto débil y dificultad para alimentarse, pero es rara la debilidad general y la dificultad respiratoria. El diagnóstico se verifica entre los 2 y 8 meses, y es difícil el diagnóstico diferencial con retardo mental, amiotonía, síndrome de moebius, distrofia muscular progresiva, ptosis congénita y tumor cerebral. El diagnóstico se verifica con Tensilón o neostigmina. Las pruebas para miastenia en la madre son negativas.

## T R A T A M I E N T O

### A) FARMACOLOGIA DE LOS ANTICOLINESTERASICOS

Los medicamentos colinérgicos pueden dividirse en dos - grandes grupos cuales son: 1) los que actúan directamente sobre los receptores colinérgicos muscarínicos o nicotínicos, y 2) los inhibidores de la acetilcolinesterasa. Nos ocuparemos en esta ocasión de los segundos, ya que son los medicamentos usados en el tratamiento de la miastenia grave. Estos compuestos son considerados como parasimpaticomiméticos por su acción sobre las estructuras inervadas por nervios colinérgicos. Los inhibidores de la acetilcolinesterasa impiden la destrucción de la acetilcolina, produciendo así altas concentraciones de ella en los lugares donde es liberada. En medicina se usan para tratar la miastenia grave y el glaucoma, habiéndose también obtenido con ellos insecticidad de alto poder toxicológico para el hombre. Se dividen en inhibidores reversibles competitivos y en inhibidores irreversibles no competitivos.

#### Inhibidores reversibles competitivos.

Fisiostigmina (Eserina). Se obtiene de las semillas del Physos tigma venenosum o haba de calabaz o del juicio. Es una amina terciaria y un antagonista del curare y su única aplicación actual es como miótico en oftalmología. Al principio se usó en miastenia grave pero se ha dejado por tener grandes efectos muscarínicos secundarios.

Neostigmina (Prostigmina).- Este es un compuesto de amonio cua-

mioneural, además de inhibir reversiblemente a la colinesterasa. Tiene pues una doble acción y de ésto se ha sugerido que las acciones muscarínicas son producidas por la inhibición de la colinesterasa, y las acciones nicotínicas, por lo menos a nivel neuromuscular dependen en gran parte de su efecto directo. Se usa desde 1935 siendo la atropina el antídoto para las acciones nicotínicas. Se cree es destruída por el hígado y eliminada por el riñón.

Usos en miastenia grave: Cualquiera que sea la base fisiopatológica de la miastenia, ya sea reducción en la síntesis o liberación de la acetilcolina en la unión mioneural, o una sustancia curariforme circulante o producida localmente que eleve el umbral de la placa mioneural para la acetilcolina liberada, la neostigmina mejora esta situación.

Se expende como sal bromurada en tabletas de 15 mg., y en solución para uso parenteral como metilsulfato de neostigmina a concentraciones de 1/1000, 1/2000 y 1/4000. La relación entre dosis oral y parenteral es de 1 a 30. Oralmente se da la mayor dosis pues es en parte inactivada en el tubo digestivo. La dosis total diaria varía generalmente entre 15 y 375 mg., pudiéndose aumentar mucho más en ciertos casos. El tratamiento parenteral se reserva para casos graves y los que no mejoran, con el tratamiento oral. Si se excede de la dosis en algunos pacientes, puede dar crisis colinérgica, así mismo acostumbramiento y el paciente necesita cada vez más, hasta que ya no responde por haberse vuelto insensible, muriendo así, si no se toman

minutos, durando de 1 a 3 horas y en unos 5 a 10 minutos si se da intravenosamente.

Piridostigmina (Mestinón). Es un sustituto de la neostigmina con las siguientes ventajas: duración más larga, de 3 a 5 horas, menos efectos secundarios gastrointestinales, eficacia mayor en músculos bulbares pequeños. Un inconveniente es que por sus efectos secundarios menores, es más fácil que el paciente entre sin darse cuenta en una crisis colinérgica.

Se expende como bromuro en tabletas de 60 mg. y en ampollas de 5 cc. que contienen 2 mg. por cc. Hay tabletas de acción retardada como el Timespán Mestinón de 180 mg. que se usa sobre todo por las noches. Estas se absorben lentamente y tienen acción más regular y menos efectos secundarios. Se utiliza sólo en pacientes bien controlados. Hay también jara-be de Mestinón con 60 mg. por 5 cc. que se usa en lactantes, niños y en pacientes disfágicos.

Cloruro de Ambenomio (Mytelase).- Este tiene todavía menos efectos secundarios y más larga acción. Se absorbe por el tubo digestivo apareciendo su efecto rápidamente. Se expende en tabletas de 10 y 35 mg. 5 mg. de él equivalen a 60 mg. de Mestinón y 15 mg. de Prostigmina.

Cloruro de Edrofonio (Tensilón). Es una sal fenólica de amonio cuaternario que se usa como anticurárico y para el diagnóstico y regulación de la miastenia grave. Su acción es muy breve y sus efectos secundarios pasajeros. Se expende en diales de 10 cm. que tienen 10 mg. porcc., y en ampollas de 1 cm. de

### Inhibidores Irreversibles no competitivos:

Compuestos de fósforo orgánico: Estos son poderosos insecticidas y que se han usado en la guerra química. Su efectura de semanas a meses a no ser que se de un reactivador de la acetilcolinesterasa. Actúan combinándose con la colinesterasa, fosforilándola y formando así un compuesto estable que no hidroliza y es inactivo contra la acetilcolina. Por tanto la actividad enzimática queda disminuída hasta que se resintetiza nueva colinesterasa.

El cuadro de intoxicación que se presenta es de tipo colinérgico con sus repercusiones sobre el sistema nervioso central. La atropina protege de los efectos muscarínicos, y el P. A.M. de las fasciculaciones y de la debilidad de los músculos esqueléticos.

Entre ellos tenemos al di-isopropilfluorofosfato (D.F.P.) tetraetilpirofosfato (T.E.P.P.), Mecotihofato (fosfolina), ocotametilpirofosforamida (O.M.P.A.), exaethyltetrafosfato (H.E.P.P.), etc. Al descubrir el D.F.P., se creyó que iba a ser la solución para el paciente miasténico, pero resultó que tiene muchos efectos secundarios. Sin embargo se usa como coadyuvante de la Prostigmina, necesitándose así dosis menores de ésta. Se administra a dosis de 2 a 3 mg. intramusculares una a dos veces por semana. El O.M.P.A. se da en dosis progresivas hasta llegar a 30 mg. diarios, dándolo siempre con atropina.

El antídoto es la Pralidoxima (metiyoduro de piridín 2 - Aldoxima) o P.A.M. que es reactivador de la colinesterasa. Se

da intravenoso lentamente a dosis de 50 mg. por kilo de peso - en un litro de solución salina. Siempre se da atropina para aliviar los efectos muscarínicos.

#### B) TRATAMIENTO CON ANTICOLINESTERICOS.

Se debe de dejar claro que los medicamentos anticolíneros - terásicos usados en el tratamiento de la miastenia grave se usan para mejorar los síntomas del paciente, pero no solucionan el - problema básico específico de la enfermedad. Solamente un tercio de los pacientes puede estar bien balanceado con un tratamiento cuidadoso, otra tercera parte tienen un buen alivio de sus sínto - mas y el último tercio obtiene solamente ayuda parcial o no la - tiene en absoluto.

Es importante explicarle al paciente la índole de la en - fermedad, es decir sus peligros, remisiones, y lo que el trata - miento persigue. Lo ideal es que el mismo paciente conozca tan - bien su enfermedad que él mismo pueda autoregular sus dosis para así prevenir las crisis. Los medicamentos usados son los enumera - dos en la sección anterior, difiriendo éstos entre sí, en cuanto a la duración de su acción en la siguiente forma: Órganos fosfo - rados  $\triangleright$  piridostigmina  $\triangleright$  ambenonio  $\triangleright$  neostigmina, y en la - gravedad de sus efectos secundarios parasimpáticos, así: Órganos fosforados  $\triangleright$  neostigmina  $\triangleright$  piridostigmina  $\triangleright$  ambenomio. La máxima fuerza de todos los compuestos es similar. Todos estos compuestos aumentan la fuerza muscular, pero en algunos casos graves en un grado muy inferior a lo normal.

La acetilcolina no se usa en el tratamiento por ser rápidamente hidrolizada, además de tener efectos secundarios muscarínicos marcados.

Para iniciar el tratamiento es aconsejable comenzar con neostigmina, pues es el compuesto que más efectos secundarios muscarínicos da, y es fácil así diagnosticar una sobredosificación en los pacientes que comienzan a conocer estas drogas. La dosis óptima se obtiene, probando la fuerza máxima que el paciente puede alcanzar con una inyección intramuscular de 1.5 mg. de neostigmina, acompañados de 0.5 mg. de atropina por 45 kg. de peso. Luego se da la neostigmina oral, 15 mg. cada 2 horas, aumentando poco a poco la dosis hasta obtener la fuerza máxima como la obtenida con la prueba intramuscular. Al dar más droga ya no mejorará la fuerza pero sí puede llevarlos a una crisis colinérgica. Algunas veces, si el caso es moderado, se comienza con 15 mg. de neostigmina, ó 120 mg. de piridostigmina, ó 10 mg. de ambenomio orales cada 4 horas durante el período activo, ó 1 mg. de neostigmina intramuscular cada 2 a 3 horas si el caso es severo. La dosis se aumenta lentamente cada 2 a 3 días para así evitar sobredosificación, hasta que observamos que ya no mejora la fuerza, pero el intervalo entre dosis y dosis puede bajarse a 1 hora si es necesario. Al llegar a una dosis en la cual ya no se observa mejoría se pasa a la anterior para darla de mantenimiento. Si el caso es leve, puede iniciarse con dosis de neostigmina de 20 a 25 mg. diarios o en su vez piridostigmina 5 mg. 3 veces al día, siempre aumentando la dosis lentamente cada 3 días.

lón 2 mg. intravenosos cada vez. Si mejora la fuerza se sigue aumentando la dosis oral. Si hay ya sobredosis, la fuerza muscular disminuye y a veces se presentan fasciculaciones y signos muscarínicos. Si no ocurre nada, se supone que el paciente está cerca de la dosis óptima, aunque a veces pacientes sobredosificados no presentan cambios.

Existe el problema que en un mismo paciente, unos músculos necesitan mayor cantidad de medicamento para alcanzar la fuerza máxima. Los músculos del cuello, masticación y deglución a menudo presentan signos de sobredosificación primero, luego se afectan los músculos del hombro y extremidad superior, siendo los de la extremidad inferior y los extraoculares los más resistentes a la intoxicación. Pueden permanecer inalterados cuando los otros presentan ya debilidad por sobredosis.

La dosificación es muy variable de paciente a paciente y aún en el mismo en épocas y situaciones diferentes, así unos necesitan 15 mg. de neostigmina 4 veces al día, otros 45 mg. - cada 2 a 3 horas hasta llegar a algunos que ingieren 2 gr. en 24 horas. Esta droga se usa no sólo para iniciar el tratamiento, sino también en aquellos pacientes con miastenia leve que requieren pequeñas dosis diariamente.

El bromuro de piridostigmina es más efectivo que la neostigmina en aliviar la debilidad de los músculos inervados por los pares craneales. Las tabletas de acción retardada se administran por la noche en pacientes que presentan sintomatología durante ella. El efecto de éstas es de 6 a 8 horas. dándose una tableta

cada 8 y nunca en un lapso menor de 6 horas.

La piridostigmina y el ambenomio son drogas intermedias en su duración de acción y en el peligro de sobredosis. La mayoría de los pacientes se regulan satisfactoriamente con 120 a 300 mg. de piridostigmina ó 10 a 30 mg. de ambenomio orales cada 3 ó 4 horas de actividad. La fuerza alcanzada por estos 2 últimos es similar a la de la neostigmina, pero tienen menos efectos residuales por la noche y el amanecer. Algunos pacientes graves logran mayor mejoría dando pequeñas dosis de neostigmina una hora después de cada dosis de piridostigmina-ambenomio ú órganos fosforados. Si hay problema con la deglución o la masticación se dan 45 minutos antes de las comidas. En los que no tienen este problema es preferible darlos después, pues así se retarda la absorción y se reducen los efectos colaterales muscarínicos. Si el paciente está muy débil se da neostigmina intramuscular 1 a 2 mg. cada 1 a 3 horas, y en emergencias se puede dar hasta 1 mg. intravenoso acompañado de 0.4 mg. de atropina.

Los órganofosforados, tienen la desventaja de tener muy cerca la dosis terapéutica de la dosis tóxica, siendo por lo tanto de difícil control. Uno de los menos activos es el O.M. P.A. Su actividad dura 1 semana, y pudiera ser ideal para los miasténicos que tienen una enfermedad estable, pero es un gran peligro para los que no la tienen. Se usa casi exclusivamente en pacientes hospitalizados. El ecotiofato alcanza su máxima acción en 4 a 6 horas, manteniéndola por 8 a 12 horas, por lo

que también es recomendable usarlo siempre con el paciente hospitalizado.

#### Otros medicamentos.

Desde hace varios años se han reportado mejorías en aproximadamente una tercera parte de los pacientes miasténicos al añadir al tratamiento anticolinesterásico otros medicamentos como el sulfato de efedrina, el cual se da a dosis de 25 mg. - orales 3 veces al día. No está claro cómo actúa la efedrina en la unión neuromuscular, pero sí mejora la transmisión en algunos de los casos, por lo que se usa a veces como coadyuvante en el tratamiento. Se cree que esta droga impide la destrucción de la epinefrina, y ésta, parece, potencializa los efectos de la acetilcolina en el músculo esquelético.

Algunos han reportado mejorías con el cloruro de potasio 2 gr. orales 4 veces al día, otros lo han hecho con el hidrocioruro de guanidina, espirolatona, mostaza nitrogenada, pero con resultados variables. El ACTH ha tenido buenos resultados cuando se da a grandes dosis, como lo veremos en el manejo de las crisis miasténicas.

#### Uso de anticolinérgicos.

La atropina se da oral o intramuscularmente para prevenir o suprimir los efectos secundarios muscarínicos de los anticolinesterásicos. Los miasténicos, tienen un umbral más alto para desarrollar estos efectos que las personas sanas. Durante los primeros períodos de regulación de los anticolinesterásicos, la atropina se da sólo cuando se necesita para aminorar los efectos

tos colaterales, y así poder diagnosticar temprano la sobredosificación. Un aumento rápido de los efectos secundarios, pone en alerta al médico para investigar otros efectos más serios como lo es el acentuamiento de la debilidad muscular. Cuando se ha llegado a la dosis ideal, algunos la continúan dando de rutina, pero la mayoría la indica sólo que sea necesario para suprimir efectos secundarios. Pueden darse dosis de 0.6 mg. orales o intramusculares cada 4 a 8 horas. Otros pacientes prefieren usar Pro-Banthine 15 mg. orales o intramusculares cada 6 horas.

Todas las pacientes de nuestra serie, han sido tratadas casi exclusivamente con neostigmina oral y efedrina, con resultados variables aunque buenos en general. Algunas de ellas recurren a la neostigmina intramuscular, al tener procesos infecciosos, o al aumentar simplemente la debilidad. Otras han usado Mestinón, por las noches y por períodos relativamente cortos.

El inicio del tratamiento ha sido generalmente con 1 a 2 tabletas orales de neostigmina cada 2 horas, dosis que luego se han ido modificando según las respuestas, tanto por el médico como por las mismas pacientes. Muchas de ellas se autoregulan bastante bien como sucede con nuestros casos números II, III y VI.

Hay pacientes como la número I que no ha obtenido ninguna mejoría con el tratamiento anticolinesterásico, pero debido a su edad y a la localización de la enfermedad no permite emplear otros métodos terapéuticos por el momento. Las pacientes VI y

VIII también respondieron mal, por lo que se irradió el timo de la primera y se practicó timectomía en la segunda.

En la paciente número II, se experimentó usar mostaza ni-trogenada I.V., con resultados negativos.

Nuestro único reporte de paciente que ha tomado esteroides es la número III, quien al inicio de la enfermedad, el oftalmólogo la trató durante varios meses con Deltacortef, y la paciente dice haber obtenido remisión completa de su ptosis.

Ninguna de las pacientes usa anticolinérgicos de rutina, haciéndolo solamente si aparecen síntomas muscarínicos. Esto como lo hemos mencionado, posiblemente ha ayudado a evitar crisis colinérgicas.

#### Drogas contraindicadas o de uso cauteloso.

Las siguientes drogas se contraindican o pueden administrarse con mucha precaución: curare, quinina, quinidina, morfina, tiroides, sedantes, tranquilizantes, d-tubocurarina, decametonio, succinilcolina, sulfato de magnesio, estreptomycin, neomicina, kanamicina, polimixina B, colistina, tetraciclinas intravenosas, éter, cloroformo y esteroides. La aspirina a veces parece desencadenar crisis colinérgicas al darla junto con anticolinesterásicos. Se contraindica el alcohol, pues se cree que aumenta la absorción de dichas drogas.

#### C) MANEJO DE LAS CRISIS MIASTENICAS.

Para el manejo de estas crisis lo primero que hay que lograr es mantener la respiración y esto se hace manteniendo la vía aérea libre y dando respiración artificial boca a boca y

luego con aparatos. Si hay cianosis se introduce un catéter - endotraqueal, pues al inicio el paciente puede estar tan débil que no resista el colocar intubación, y ésto debe hacerse hasta unas horas después, o puede verificarse entonces una traqueostomía bajo anestesia local. Si el paciente está predispuesto a - neumonías o atelectasias, algunos recomiendan dar penicilina profilácticamente, y si hay muchas ~~s~~ecreciones puede darse atropina de 1 a 2 mg. parenteralmente cada 15 minutos, lo cual las disminuye y no aumenta la debilidad. A veces es hasta recomendable el verificar una broncoscopía para extraer tapones mucosos de - los bronquios.

Al inicio la alimentación es parenteral. Luego, aproximadamente al tercer día, se da por medio de sonda nasogástrica, aumentando la cantidad poco a poco y aspirando antes el estómago para ver si hay retención gástrica que pudiera originar vómitos y aspiración bronquial. Si hay ansiedad puede darse Demerol en - pequeñas dosis.

En cuanto a los anticolinesterásicos, en los casos en que - el paciente los ha suspendido voluntaria o involuntariamente, o es obvio que los requerimientos han aumentado por infección, trauma, etc., se administran de nuevo y a dosis mayores que las que - originalmente estaba tomando. Puede darse 1 mg. I.V. de neostigmina, y repetirlo según las respuestas, pero sin sobrepasar de 4-5 mg. por hora. Esto será suficiente para que el paciente salga de la crisis. Si éste había estado bien controlado, y no mejora al - aumentar la dosis de los medicamentos, éstos se reducen, estando

el paciente en el respirador artificial, y si es necesario hasta se suspenden del todo por algunos días (aproximadamente una semana). Esto, o reducirla, puede ser en especial beneficioso en pacientes que han estado recibiendo grandes dosis y que han disminuído su capacidad de respuesta, presumiblemente debido - ésto al desarrollo del estado antes dicho de insensibilidad a la acetilcolina, que sucede en las placas motoras terminales por la alta y prolongada exposición a la acetilcolina endógena. Al reducirlas así, hay una mejor respuesta posterior, y aún mayor frecuencia de remisiones. Otros, aún dan d-tubocurarina y respiración artificial para dar mayor reposo a las placas terminales. Otros pacientes mejoran con cloruro de potasio o reduciendo la temperatura corporal. Estos últimos procedimientos sólo se hacen en pacientes graves por ser muy arriesgados.

En algunos casos se han administrado altas dosis de A.C. T.H., 1000 UI, por 6 a 12 días. Al inicio se ve un empeoramiento de los síntomas, pero al suspenderlos hay remisión, que en la mayoría de los casos es de un promedio de 7 meses de duración.

#### D) MANEJO DE LAS CRISIS COLINERGICAS.

La crisis colinérgica se trata básicamente en una forma similar a la miasténica, o sea dando respiración artificial, aspirando mucosidades, alimentación parenteral y por supuesto - suspendiendo la medicación anticolinesterásica. Se da atropina para contrarrestar los efectos muscarínicos, y oximas para mejorar la debilidad. La atropina se da a dosis de 1 a 2 mg. intra -

venosos, repitiéndolos cuantas veces sea necesario hasta que aparezcan signos de sobredosificación, ya que estas manifestaciones no son corregidas por las oximas. Si se carece de estas últimas, los músculos recuperan por sí mismos en aproximadamente unas 72 horas.

Cuando hay debilidad por sobredosis de anticolinesterásicos y las placas terminales responden bien a estas drogas, la fuerza muscular mejora o se aumenta dando P.A.M. o D.A.M. cautelosamente y en forma intravenosa. Puede darse 1 gr. de éstos, lo cual, por lo general revierte los efectos nicotínicos de las crisis. No es aconsejable repetir la dosis ya que luego no aumenta la fuerza pero sí se puede producir una nueva debilidad y meternos en una crisis miasténica. Por eso se dan de 50 a 250 mg. intravenosos inicialmente y luego 50 mg. cada 5 a 10 minutos, lentamente, hasta obtener la fuerza que tenía originalmente el paciente con sus drogas anticolinesterásicas. No tienen, como dijimos, ningún efecto en pacientes con un estado de insensibilidad a la acetilcolina, en cuyo caso lo único que se puede hacer es dar respiración artificial. Son frecuentes las remisiones totales después de estas crisis.

Nuestras enfermas que han sufrido crisis miasténicas, éstas han sido desencadenadas, como mencionamos, por procesos infecciosos y supresión del tratamiento anticolinesterásico. No han sido muy severas y han salido del cuadro con dar de nuevo la medicación, y en algunos casos han requerido oxígeno.

E) TIMECTOMIA.

La relación entre timo y miastenia grave no se puso de manifiesto sino hasta en 1901 cuando Weigert encontró un tumor - tímico en un paciente que murió de la enfermedad. En 1939 Blalock observó que los pacientes mejoraban después de la timectomía. Desde entonces se han venido practicando más y más operaciones con resultados todavía inciertos y variables en distintos centros especializados. En general, el pronóstico y la falta de resultados definidos es peor en el sexo masculino, debiéndose ésto a que la incidencia en ellos es menor y por tanto han habido menos timectomías.

Por lo general se practica timectomía en pacientes con timomas, teniendo éstos un pobre pronóstico, pues en aproximadamente un 75% de los pacientes es maligno, en comparación a un 20% de malignidad en pacientes sin miastenia grave.

Para obtener resultados favorables la timectomía debe de practicarse en pacientes entre los 12 y 40 años, con hiperplasia tímica, con historia de la enfermedad menor de 5 años de evolución, con síntomas severos, mala respuesta a la medicación o un incremento rápido de ella, en pacientes con pérdida de peso por disfagia, imposibilidad para trabajar o ir a la escuela o frecuentes crisis respiratorias. En este grupo de pacientes se obtiene cerca del triple de buenas remisiones, baja mortalidad y larga longevidad que en otros grupos.

Se hace de preferencia en un período de relativa estabilidad de la enfermedad, y con el paciente libre de otras enferme-

dades. Se aconseja que sea de tipo electivo y nunca de urgencia.

Preoperatorio.- Primero se verifica una buena evaluación muscular y un estudio respiratorio completo. Se dan los anticolinesterásicos en forma oral, y en cantidad suficiente para mantener confortable al paciente y no a su máxima fuerza. Una hora antes de la operación se comienza a dar, de preferencia, piridostigmina parenteralmente. No se recomienda dar barbitúricos ni sedantes. Muchos hacen traqueostomía de rutina, otros sólo que la capacidad vital respiratoria preoperatoria sea menor de 1.800 cc., o si hay debilidad de los músculos de la faringe, si han habido complicaciones respiratorias o han tenido crisis. Pueden darse pequeñas dosis de succinilcolina o curare como relajantes musculares si es necesario, y anestesia general con pentotal sódico, óxido nitroso y fluothane.

Operatorio.- Se recomienda una esternotomía media y diseccionar el timo extrapleuralmente, extrayéndolo así. Si se trata de un timoma, se abren ambas cavidades pleurales para ver bien las relaciones del tumor con los nervios frénicos, sus metástasis y extensión. Se extirpa todo el tumor con sus adherencias a las estructuras vecinas en un solo bloque. Son frecuentes las metástasis en la cavidad torácica las cuales hay que extirparlas, pero son raras en otras partes del cuerpo.

Postoperatorio.- El postoperatorio es frecuentemente similar en la mayoría de los pacientes. Por un corto período todos tienen una remisión dramática de sus síntomas y no necesitan medicación alguna. Esto dura unas 24 horas oscilando entre 4 horas

a 5 días. El dolor es poco pero sí hay ansiedad.

Luego viene un período inestable que se caracteriza por broncorrea y reaparecimiento de los síntomas miasténicos, lo cual dura de 2 a 7 días con un promedio de 5. Esto se asocia con un progresivo aumento en la necesidad de drogas anticolinesterásicas y con respuestas impredecibles. Está muy cerca el margen de dosis terapéutica y sobredosis, por lo tanto hay un gran peligro de pasar rápidamente de crisis miasténicas a colinérgicas. Luego de esto, el paciente entra en un período de estabilización con respuesta a las drogas más predecible, pudiendo usarse ya drogas de larga acción, y en varios meses va mejorando poco a poco, disminuyendo los requerimientos de anticolinesterásicos.

Ultimamente las crisis y la mortalidad postoperatoria son casi nulas por el conocimiento que se tiene de la enfermedad y un adecuado postoperatorio. Este se logra con un personal especializado, traqueostomía con todas las reglas de higiene, respiración artificial durante varios días, tomando rayos X del tórax a diario para buscar atelectasias, drenaje postural cada 6 horas desde el primer día, buen cuidado del balance hidroelectrolítico, una pronta deambulaci3n, y retardando lo más posible el inicio de la medicaci3n anticolinesterásica, la cual no es indispensable mientras se mantenga al paciente en el respirador artificial. Estas drogas se comienzan a dar hasta que el paciente tenga muchos síntomas miasténicos. El test con edrofonio es de rutina, siendo éste por lo

general positivo. Se dan entonces anticolinesterásicos intravenosos y a pequeñas dosis, generalmente la mitad de la dosis preoperatoria, y se aumenta según las respuestas día a día. Se evalúa para este aumento la respuesta de los músculos respiratorios y no la de otros músculos. De preferencia se da pirodostigmina 1 mg. intravenoso cada 6 horas, pudiéndose aumentar paulatinamente hasta 7.5 mg. intravenosos cada 4 horas. Si hay efectos colinérgicos secundarios o no hay respuesta, se retiran de nuevo las drogas y se da respiración artificial por otros 2 a 4 días, volviendo luego a probar.

Al reaparecer la motilidad gastrointestinal se coloca la sonda nasogástrica y se da la medicina por vía oral. Se retira la sonda al estar fuertes los músculos de la deglución. Pueden darse pequeñas dosis de atropina de 0.1 a 0.4 mg. para reducir las secreciones profusas. La respiración artificial se retira paulatinamente en el transcurso de varios días.

Resultados.- En general los resultados en varias investigaciones extranjeras, y en pacientes con hiperplasia tímica son así: remisiones del 17 al 25%, mejorías del 25 al 45%, sin efecto del 17 al 25%, empeoraron o murieron del 12 al 34%. Los pacientes de los grupos controles obtuvieron resultados un poco menos halagüeños, hubieron menos remisiones y mayor mortalidad. Se han obtenido remisiones hasta por 18 años.

El valor de la timectomía no ha sido demostrado completamente, y no hay criterios definidos ya que la miastenia es una enfermedad muy variable. No se sabe con certeza si la mejoría -

se debe a la operación o a otros factores desconocidos, tal vez emocionales. Pacientes con timomas responden generalmente mal a la timectomía. En la mayoría de los casos la enfermedad se ha iniciado en forma brusca y con síntomas severos y un curso más virulento. En ellos se aconseja irradiar el timo con 3.000 R. - previamente a la timectomía.

Por nuestra parte, la paciente número VIII de nuestra casuística, reunía casi todas las indicaciones para una timectomía ideal. Era una paciente joven con evolución menor de 5 años, historia de 2 crisis miasténicas, presencia de hiperplasia tímica - y mala respuesta a los anticolinesterásicos. Se decide practicar la timectomía la cual se verificó sin problemas fuera de la ruptura pleural. Como era de esperarse, el problema comenzó en el postoperatorio cuando la paciente probablemente entró en crisis alternas colinérgicas y miasténicas, teniendo además un proceso bronconeumónico sobreagregado.

En realidad no se tenían las condiciones, ni cerca de ideales, para poder practicar una operación de este tipo. Empezando por la ausencia de Tensilón, por lo que se administraron al azar anticolinérgicos y anticolinesterásicos. No se practicó traqueostomía ni se dió respiración artificial desde el inicio y los cuidados de enfermería dejaron mucho que desear. El desenlace fatal obtenido fué pues, lo esperado.

Tuvimos referencia verbal, que al paciente del sexo masculino se le practicó timectomía, en el extranjero, por presencia de un timoma y los resultados han sido excelentes.

De nuestras pacientes, la número VII podría ser candidata para practicar timectomía, pues reúne varias de las indicaciones para obtener buenos resultados. Sin embargo, por ahora, no es recomendable el practicarla en nuestro medio.

#### F) IRRADIACION DEL TIMO.

En pacientes con timomas muchos aconsejan una radiación profunda del timo en vez de cirugía, pues estos tumores son muy radiosensibles y la agravación de los síntomas es más rara que después de la cirugía. La radiación disminuye el tamaño y la actividad de esta glándula, habiéndose observado buenas remisiones totales o parciales en aproximadamente un 50% de los casos. Si vuelven los síntomas pueden darse nuevas aplicaciones y se observan nuevas remisiones ( se han hecho hasta 3 tratamientos). No se sabe todavía qué peligros resultarán en el futuro por el exceso de rayos.

La radiación se usa también en pacientes ancianos y en los que no se puede practicar cirugía por presencia de otras enfermedades concomitantes, pero no se recomiendan en niños. Se han dado desde 600 R. hasta 4.000 R. en 10 a 12 dosis repartidas durante un tratamiento.

Su valor tampoco se ha establecido, pero en comparación a grupos controles la mejoría es ligeramente superior. Después de irradiar el timo, no es aconsejable la timectomía por la presencia de adherencias.

En nuestra serie han sido radiadas total o parcialmente -

con 600 R. a la edad de 9 años, y según refiere la paciente - no obtuvo ninguna mejoría, más bien continuó empeorando. Creo que esta paciente no debió haber sido radiada en esa época - por su edad.

Los casos de las pacientes III y IV fueron comenzadas a irradiar, suspendiéndose luego el tratamiento por haber aumentado la debilidad. Esto se reporta a veces como normal al inicio del tratamiento, mejorando con posterioridad.

La paciente número V fué radiada totalmente y desde entonces ha sentido una notable mejoría de sus síntomas (lleva ya 5 años). Sin embargo toma 150 mg. diarios de prostigmina.

La paciente número VI ha sido radiada en 2 ocasiones.- Después de la primera obtuvo una remisión total, no obstante haber estado tomando antes de ella más de 1 gr. diario de neostigmina. La remisión aludida fué breve, reapareciendo los síntomas a los 6 meses y sufriendo su primera crisis miasténica - un año después. Posteriormente a la segunda irradiación los resultados no fueron tan halagüeños como en la primera vez, sin embargo obtuvo notable mejoría.

La radiación es la conducta a seguir para cualquiera de nuestras pacientes que llegaron a tener mala respuesta a los - anticolinesterásicos, menos para la número I por su edad.- Tampoco sería recomendable para la paciente número VI por haber sido radiada ya en 2 ocasiones.

#### G - O T R O S

Algunos han practicado la denervación del seno carotídeo

con resultados muy variables. Otros han verificado paratiroidectomía con resultados inciertos.

En nuestra paciente número III se practicó denervación bilateral del seno carotídeo, refiriendo ella no haber obtenido ningún alivio. A pesar de ello suspendió a los pocos meses la medicación anticolinesterásica, y 6 meses después de la operación tuvo un notable acentuamiento de sus síntomas.

Pueden verificarse gastrostomías para la alimentación si el paciente tiene mucha disfagia. Esta se cierra luego, al mejorar aquélla o si entran en remisión.

C A S U I S T I C A

## CASO I

M.L.G. Edad 4 A. 10 m. Sexo F. Origen Depto. de Usulután. Domicilio Hacienda Miravalle, Depto. de Sonsonate.- Rg.# 13309-67.

Refiere la madre, que al cumplir su hija 20 meses de edad, comienza a notar que por las mañanas amanecía con ligera ptosis bilateral, la cual se acentuaba durante el día hasta llegar a ser, por el atardecer, casi total.

Consulta al Hospital Bloom en Junio de 1967 por "estar mal de la vista". Al examen le encuentran ptosis bilateral más acentuada en el ojo izquierdo, siendo negativo el resto del examen físico. Se sospecha miastenia grave, diagnosticándose esta enfermedad, al obtener gran mejoría de la ptosis después de la inyección intramuscular de 0.5 mg. de neostigmina al 1/2000. Todos los exámenes practicados fueron negativos, incluyendo las radiografías del tórax. Se le da el alta a los pocos días con tratamiento oral de 15 mg. de neostigmina 4 veces al día y solución de efedrina al 0.5%, X gotas 2 veces al día.

Estado actual.- La ptosis no ha tenido mayor mejoría después de 2 años y medio de tratamiento, así mismo tampoco ha presentado ninguna otra sintomatología. En dos ocasiones ha suspendido la medicación, aún por varios meses sin notar empeoramiento. Tampoco lo hace si la paciente tiene procesos infecciosos, ni aún con el ejercicio excesivo.

La historia familiar es negativa y tiene 4 hermanos libres de la enfermedad. La miastenia no coexiste con ninguna otra enfermedad y la madre durante el embarazo notó movimientos fetales normales.

## CASO II

P.P. Edad 18 a. Sexo F. Origen Depto. de San Salvador. Domicilio Mejicanos, Depto. de San Salvador. Rg. #C-16938.

Esta paciente remonta sus padecimientos al año de 1960, cuando tenía 8 años de edad. Comienza a notar ligera ptosis del ojo izquierdo que a los pocos meses se vuelve bilateral. Luego nota visión borrosa y comienza a sentir debilidad generalizada que se acentuaba con el transcurso del día. Consulta al Hospital Bloom en donde le diagnostican miastenia grave y le dan neostigmina, media tableta 3 veces al día, con lo cual dice no obtuvo mejoría. Se decide entonces, teniendo la paciente 9 años y medio, irradiar el timo con 600 R., con lo cual tampoco recuerdan haber tenido alivio de su sintomatología, sino más bien continuó empeorando. A la edad de 10 años es ingresada al Hospital Rosales por acentuamiento de sus síntomas. Al examen se encontró paciente con ptosis bilateral moderada, leve nistagmus y debilidad general. Los exámenes que se tomaron fueron todos negativos, incluyendo la radiografía del tórax. Esta vez sí obtuvo mejoría con la neostigmina oral y ha estado así desde entonces. Ocasionalmente, con sus menstruaciones, procesos

infecciosos y emociones reaparece la debilidad y aún dificultad para masticar y deglutir. Al suceder ésto, aumenta la dosis de anticolinesterásicos según la respuesta.

En 1968 le ponen Diclorén (Mostaza nitrogenada), 10 mg.-intravenosos en dextrosa al 5%, con lo cual dice empeoró.

La historia familiar es negativa y su enfermedad no coexiste con otras. Actualmente persiste ligera ptosis bilateral. Se mantiene con 40 mg. de neostigmina después de desayuno y después de almuerzo.

### CASO III

G.Y. de F. Edad 38 a. Sexo F. Origen Depto. de La Paz. Domicilio Departamento de San Salvador. Rg. #35374-66.

G II, P I, A I, V I -

Paciente quien inicia su sintomatología en Julio de 1958, a la edad de 26 años, cinco meses después de haber dado a luz a su único hijo. Refiere que amanece un día con diplopía, y una semana después aparece ptosis en el ojo derecho. Consulta a un oftalmólogo, quien le receta antibióticos y esteroides con lo cual dice obtuvo completa mejoría durante 6 meses. Reaparece luego igual sintomatología, no cediendo esta vez con tratamiento a base B12 y "estímulos eléctricos". Pasó así un año, al final del cual comienza a aparecer progresivamente: sialorrea, disfagia, voz nasal, tos, regurgitación líquida y debilidad en brazos y piernas. Consulta esta vez a un otorrinolaringólogo, quien

encuentra paresia del velo del paladar, faringe y esófago. Es remitida luego a un internista, quien diagnostica la enfermedad a finales de 1959. Fué tratada con Mestinón y luego con neostigmina oral, 45 mg. cada 2 horas. Mejoró notablemente y en 1961 le dan 3 aplicaciones de rayos X suspendiéndolas luego por haber empeorado un poco los síntomas. En 1962, con anestesia local, le practican denervación bilateral del seno carotídeo, refiriendo no haber obtenido ninguna mejoría. A mediados de ese mismo año tuvo un acentuamiento de sus síntomas, desencadenado por la suspensión de los medicamentos anticolinesterásicos más un proceso gripal sobreagregado. A pesar de ello ha suspendido en varias ocasiones sus medicamentos y a veces hasta por varios meses, sin volver a recaer. Empeora al aspirar insecticidas, al tener infecciones respiratorias y tensión emocional. Sus menstruaciones le vienen sin ningún problema. Al notar empeoramiento ella misma aumenta su dosis oral y hasta se inyecta neostigmina intramuscular, si lo amerita la debilidad. Todos los exámenes tomados son negativos, incluyendo la radiografía del tórax. Hace 3 años tuvo un aborto sin ninguna repercusión sobre su enfermedad. La historia familiar es negativa y la enfermedad no coexiste con otras. Actualmente lleva una vida normal, asintomática, fuera de moderada ptosis bilateral. El tratamiento actual es de 45 mg. de neostigmina 3 veces al día.

## CASO IV

R.D.R. Edad 39 a. S. Sexo F. Origen Depto. de La Libertad. Domicilio Quezaltepeque, Depto. de La Libertad. Rg. #27062-67. G III, P III, A O, V III.

Refiere la paciente que en el año de 1959, a la edad de 28 años, un año 3 meses después de su último parto, tuvo un proceso gripal prolongado, quedando luego con voz nasal. A los pocos meses nota ptosis bilateral, dificultad para masticar, hablar y deglutir, debilidad en miembros, en especial superiores, y luego debilidad del cuello y cara, llegando al grado que tenía que sostenerse la mandíbula para que la boca no se le abriera. Consulta entonces en enero de 1961 al Hospital Rosales, encontrándose el examen físico ptosis bilateral, voz nasal que se hacía más débil al hablar, hasta desaparecer, parálisis del velo del paladar y el tiroides un poco aumentado de tamaño. Los exámenes tomados fueron negativos, incluyendo la radiografía del tórax. Sin embargo se encontró el I -131 un poco elevado. Se diagnosticó miastenia grave y bocio coloide, por lo que se trató con tiroides 60 mg. 3 veces al día, neostigmina 30 mg. cada 2 horas y Mestinón 60 mg. por las noches. A los pocos meses, dice le aplicaron 3 dosis de cobalto, siendo luego suspendidas por haberle aumentado la debilidad. Nota que empeora si tiene procesos gripales, emociones y al venirle su menstruación. En 4 ocasiones le ha aumentado la debilidad, ha -

cultad respiratoria. En Septiembre de 1969 le extirpan quiste del canal del ligamento redondo, bajo anestesia general, sin ocasionarle por ello problemas.

Actualmente persiste voz nasal como única sintomatología. Le aparece ptosis y diplopia durante largas horas de trabajo - en costura. Así mismo empeora si suspende la medicación. Toma por ahora, 30 mg. de neostigmina cada 2 horas, de 6 am. a 6 pm.

#### CASO V

E. M. F. Edad 44 años, Sexo F. Origen Depto. de Morazán. Domicilio San Salvador. Rg. #29984-68.

G VII, P IV, A III, V II.

Paciente quien en 1953, a la edad de 27 años, y a raíz de problemas familiares, se le inicia un día dolor retroesternal, opresión torácica, sensación de asfixia, sialorrea y posteriormente disfagia. Notaba que empeoraba a medida que transcurría - el día, a pesar de amanecer bastante bien. Consulta al Hospital Rosales siendo catalogada en varias ocasiones distintas como - adoleciendo de neurosis, y espasmos esofágicos. A los pocos meses aparece ptosis bilateral, voz apagada y debilidad que se le acentuaban también por las tardes. Se le imposibilita hasta el verificar los oficios domésticos. 11 años después luego de varias consultas al Hospital, es referida a cardiología con diagnóstico de angina de pecho, diagnosticándose allí por primera vez miastenia grave. Fué tratada con neostigmina oral. Todos sus

problemas solamente con el último parto, cuando en el puerperio temprano se le acentuaron los síntomas, al grado de casi no poder moverse, deglutir ni amamantar. Rápidamente salió de este cuadro. Sus hijos al parecer no adolecieron de miastenia neonatal. Nota que empeora con la tensión, gripe y sus menstruaciones. Los exámenes practicados fueron negativos, incluyendo la radiografía del tórax. Se encontró bocio simple para el cual le recetaron Proloid, el cual no toma por sentir que le aumenta la debilidad y darle sensación de asfixia.

En 1965 le dan irradiación del timo con 4.000 R. por no obtener mejoría con los medicamentos. Sintió desde entonces notable mejoría, la cual aún mantiene. En la actualidad persiste ligera ptosis bilateral y el tratamiento que ahora emplea consiste en 30 mg. de neostigmina después de desayuno, 30 mg. antes y 30 mg. después de almuerzo y de cena. Efedrina XX gotas 2 veces al día.

## CASO VI

Z.Y.A. Edad 30 a. . Sexo F. Origen Depto. de San Salvador, domicilio Santa Tecla, Depto. de La Libertad. Rg. #E24545.

G IV, P II, A II, V II.

Paciente quien remonta sus padecimientos a abril de 1964, teniendo entonces 24 años de edad, cuando nota por primera vez debilidad en miembros superiores y luego en inferiores. Posteriormente le aparece dificultad para el habla, ptosis bilateral, disfagia, regurgitación líquida, y se acentúa la debilidad al grado de tener dificultad para mantener la cabeza erecta. Nota que empeoraba con el transcurso del día. Consulta al Hospital - Rosales en donde se sospecha la enfermedad y se diagnostica ésta con neostigmina intramuscular. Se da tratamiento con Prostigmina oral 15 mg. cada 2 horas y Mestinón 60 mg. por las noches. Fué empeorando rápidamente, al grado de llegar a tomar más de 70 tabletas diarias de neostigmina. No obteniendo mejoría, recibe la primera aplicación de rayos X en clínica particular a mediados de 1965. Al finalizar el tratamiento fué tan notable la mejoría, que suspendió por completo la medicación oral durante 6 meses, al final de los cuales reaparece la debilidad y consulta esta vez a curanderos. En Diciembre de 1966, a raíz de un proceso gripal, presenta crisis miasténica severa, la cual fué tratada en el Hospital de Santa Tecla con neostigmina intramuscular y oxígeno. Salió del cuadro pero recae a los pocos días - por bronconeumonía sobreagregada. Esta vez fué ingresada al Hos

pital Rosales, dándosele el alta cuando se encontraba mejorada y con tratamiento de neostigmina de 15 mg. cada 2 horas. - Los exámenes practicados fueron negativos, incluyendo la radiografía del tórax. En Junio de 1967 se le da el segundo tratamiento de radiación con 4.000 R., después del cual ha sentido de nuevo mejoría, aunque no como la primera vez, y continuó tomando neostigmina 30 mg. cada 2 a 3 horas; y solución de efedrina.

Durante la preparación de este trabajo la paciente estuvo embarazada, pudiéndose seguir el curso del embarazo, parto y puerperio. Durante el embarazo experimentó notable mejoría de sus síntomas, que ella la compara a la experimentada después de la primera irradiación del timo. Ha venido disminuyendo el uso de neostigmina hasta tomar solamente de 60 a 75 mg. diarios. Los movimientos fetales fueron normales. El parto fué inducido 4 días después de la fecha probable, no teniendo problemas durante él. El niño nació con APGAR 10. No se usó forceps ni episiotomía. Antes del parto se inyectaron 0.5 mg. intramusculares de neostigmina, y en el postparto una ampolla intravenosa. Un mes después del parto, de nuevo comienzan a acentuarse los síntomas, al grado de tomar actualmente hasta 300 mg. diarios de neostigmina para mantenerse bien.

Empeora con los procesos gripales y con las tensiones emocionales, no así con sus reglas. La historia familiar es negativa y la miastenia no coexiste con ninguna otra enfermedad. Actualmente persiste ptosis bilateral moderada.

Desde hace un mes está tomando anovulatorios orales, sin notar ninguna mejoría por el momento.

#### CASO VII

A.M.O. Edad 30 a.. Sexo F. Origen San Salvador. Domicilio Bo. - Candelaria, San Salvador. Rg. #4820-66.

Refiere la paciente que, en febrero de 1966, a la edad - de 26 años, 2 meses después de un parto, comienza a notar debilidad en piernas y brazos. A los pocos días aparece diplopia, - ligera ptosis, dificultad para deglutir, regurgitación nasal - y tenía que sostener la mandíbula para que ésta no cayera.- Decide consultar al Hospital Rosales, en donde se le diagnostica trastorno funcional. A los pocos meses sale de nuevo embarazada, desapareciendo por completo su sintomatología. Vuelve a - consultar de nuevo, en Julio de 1968 por reaparecimiento de la debilidad, 3 meses después de haber nacido el hijo. Esta vez - se diagnostica la enfermedad, siendo tratada con neostigmina - 30 mg. 3 veces al día y solución de efedrina. Se diagnostica - también bocio simple, el cual no ha sido tratado. Los exámenes practicados han sido negativos, incluyendo la radiografía del tórax. Desde hace 8 meses está de nuevo embarazada, habiendo entrado desde el inicio de su gestación en un nuevo período de remisión total de su sintomatología. Durante sus 3 últimos embarazos no ha necesitado tomar medicamento alguno, pero a los 2 a 3 meses después del parto la sintomatología se reinicia, controlándose entonces con 45 mg. de neostigmina 3 veces al día y 75 mg.

tas de efedrina al 0.5% 2 veces al día. Sus hijos han sido todos sanos y la historia familiar es negativa.

#### CASO VIII

B.A.R. Murió en Febrero de 1967 a los 31 a. Sexo F. Origen Departamento de Usulután. Rg. #9776-64.

G IV, P IV, A O, V I.

Paciente quien consulta por primera vez en abril de 1964 dando historia que a la edad de 27 años, después de un proceso gripal, comienza a sentir debilidad general que se acentuaba durante el transcurso del día. Pasó así un año, apareciendo luego ptosis, diplopia, voz nasal, dificultad para masticar y tragar, pérdida de peso y acentuamiento de la debilidad al grado de dificultársele la deambulación, Ingresa al Hospital de Zacatecoluca en donde se le diagnostica la enfermedad y es remitida al Hospital Rosales. Al examen físico se encuentra una paciente con ptosis bilateral, hipotonía muscular, voz nasal, dificultad respiratoria y reflejos osteotendinosos un poco disminuídos. Los exámenes practicados fueron negativos, incluyendo la radiografía del tórax. Fué tratada con neostigmina intramuscular y luego oral 15 mg. cada 2 horas, y solución de efedrina al 0.5% XV gotas 3 veces al día. Se le da el alta con notable mejoría. Consulta de nuevo, un año después, con nueva crisis miasténica a raíz de haber suspendido la medicación por un mes. Sale del cuadro y se le da igual tratamiento que la vez anterior pero esta vez no obtuvo mayor mejoría. Ingresa por terce

ra y última vez en enero de 1967, para evaluar timectomía por mala respuesta a los anticolinesterásicos. Se practica la operación bajo anestesia general con óxido nitroso, fluothane y surital. Se practicó esternotomía media llegando a cavidad.- Se extirpó el timo, aparentemente aumentado de tamaño, y accidentalmente se abre la cavidad pleural derecha, por lo que se colocaron tubos de succión. En el postoperatorio se indicó neostigmina 1/2 mg. intramuscular cada 4 horas, antibióticos, analgésicos y sueros. A las pocas horas presenta secreciones excesivas, calambres y ansiedad, por lo que se administra atropina 0.25 mg. intramuscular cada 6 horas. Al siguiente día presenta dificultad respiratoria, por lo que se practica traqueostomía y se da respiración asistida, pero el aparato dejó de funcionar muriendo la paciente 3 días después de la intervención.

La historia familiar fué negativa, y sus hijos libres de la enfermedad.

Diagnóstico Anatomopatológico: 1) Miastenia grave, 2) Hiperplasia del timo 15 gr., y 7.6 cm. de mayor diámetro. Había hiperplasia linfoide de la médula caracterizada por proliferación de los centros germinativos, 3) Hiperplasia esplénica, 4) Infiltración linfocitaria del hígado y suprarrenales, 5) Hiperplasia folicular intestinal, discreta, 6) Bronconeumonía, 7) Edema cerebral, 8) Derrame pleural derecho 300 cc., 9) Traqueostomía. - Músculo: Normal. Tiroides: Normal, con ligera inflamación aguda.

## CASO IX

F. V. de D. Edad 56 a. Sexo F. Domicilio Depto. de Cuscatlán, Rg. # 1702-70.

Se trata de una paciente quien ingresa al Hospital Rosales en Enero del presente año remitida del Hospital de Maternidad por prolapso genital grado III y para descartar miastenia-grave e hipotiroidismo. No se pudieron obtener datos claros por la debilidad que presentaba la paciente, y tampoco se pudo controlar posteriormente. Daba historia de 3 años de debilidad general. Ptosis bilateral desde hace 3 meses y dificultad para hablar y masticar desde hacía un mes.

Los exámenes fueron negativos, incluyendo la radiografía del tórax, y se le da el alta mejorada con tratamiento de neostigmina 30 mg. 3 veces al día y efedrina al 0.5% XV gotas 3 veces al día.

C O N C L U S I O N E S .

- 1 En nuestro país la incidencia de miastenia grave es notablemente más elevada en el sexo femenino.
- 2 La edad de mayor frecuencia para este sexo, es al final de la tercera década de la vida.
- 3 La herencia de padres a hijos y la presencia de la enfermedad entre hermanos no se ha reportado en ninguno de los casos. Así mismo no tuvimos reportes de miastenia neonatal.
- 4 Es frecuente en nuestro medio, que la sintomatología se inicie en el área de los músculos extraoculares; así mismo con debilidad progresiva en las cuatro extremidades.
- 5 No es raro que el inicio de la enfermedad, recaídas y crisis coincidan con infecciones respiratorias, tensión emocional y puerperio.
- 6 Las crisis miasténicas han sido relativamente raras y poco severas en la mayoría de nuestras pacientes y las colinérgicas solamente se ha sospechado la existencia en una de las pacientes de nuestra serie.
- 7 La mayoría de nuestras pacientes ha evolucionado en una forma bastante benigna, hasta el momento, fuera de la que murió a raíz de la timectomía.
- 8 Dos pacientes han tenido remisiones totales, una de ellas después de irradiación del timo, y la otra, las ha tenido durante sus 3 últimos embarazos. Otras han tenido remisio-

- 9 Es de hacer notar que la enfermedad asociada con bocio coloide ha sido frecuente, y las pacientes bien controladas. No he encontrado reportes de esta asociación en las publicaciones revisadas.
- 10 El embarazo, parto y puerperio tienen una evolución incierta, sin embargo muchas de nuestras pacientes han mejorado durante el embarazo y empeorado durante el puerperio.
- 11 La miastenia en la infancia no es tan rara para el total de los casos reportados. Hemos observado 2 casos, uno de aparecimiento muy temprano y localizada a los músculos extraoculares y el otro de inicio tardío y generalizada.
- 12 Las pacientes han sido bastante bien controladas con la medicación anticolinesterásica en la mayoría de los casos y muchas de ellas se autoregulan adecuadamente.
- 13 No podemos sacar conclusiones de la timectomía, radiación del timo ni denervación del seno carotídeo, por haber sido tan escasos los casos tratados en esta forma. Sin embargo, 2 de los casos obtuvieron remisiones totales o parciales y por períodos variables después de la irradiación. La timectomía sólo debe volverse a practicar tomando todas las precauciones ya establecidas.
- 14 Se sugiere continuar probando el uso de anticonceptivos orales en las pacientes de edad reproductiva, en vista de la mejoría que muchas obtienen durante el embarazo.

RECOMENDACIONES.

- 1 Todo médico, en especial el oftalmólogo, otorrinolarinólogo e internista, debe de tener presente la enfermedad en pacientes de cualquier sexo y edad, que presenten debilidad, problemas oculares o perioculares y en el habla.
- 2 Darle a los pacientes amplios conocimientos de su enfermedad para facilitar así el tratamiento y reducir al mínimo el apareamiento de las crisis.
- 3 Nunca dar anticolinérgicos de rutina sólo que éstos sean necesarios por la presencia de efectos secundarios muscarínicos.
- 4 Investigar bocio en toda paciente con miastenia, así mismo investigar miastenia en pacientes con bocio que tengan síntomas o signos sugestivos de la enfermedad.
- 5 Vigilar el puerperio muy de cerca, pues durante él se reportan muchas crisis o empeoramientos de la enfermedad.
- 6 Irradiar el timo, como único camino seguro que por ahora existe en nuestro medio, en todas aquellas pacientes de edad adecuada, en las cuales no se obtenga buena respuesta a los anticolinesterásicos.
- 7 En el futuro practicar timectomía con todas las precauciones que hasta el momento se conocen.
- 8 Introducir el uso del cloruro de edrofonio al país, para facilitar el diagnóstico y el manejo de las crisis, en es

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

- 1 BUCKBERG, G. et al: A further evaluation of thymectomy for myasthenia gravis. J. Thoracic. Cardiov. Surg. - 53:401, 1967.
- 2 CECIL, R.L. and LOEB: Tratado de Medicina Interna, 11a.ed. México, Interamericana, 1964. V.2, 1440-1445 p.
- 3 CLARK, H.: The thyroid gland in relation to neuromuscular diseases. Arch. Intern. Med. 92(1): 5, 1953.
- 4 CONN, H.: Terapéutica 1966, 9a. Ed. España, SALvat Ed.1966. 733-40 p.
- 5 FRASER, D.: Myasthenia gravis and Pregnancy. Lancet. 2:417, 1953.
- 6 GLASER, G.H.: Pharmacological considerations in the treatment of myasthenia gravis. Advances Pharmacol. - 2: 113, 1963.
- 7 GOÑI, A.R.: Myasthenia gravis. Buenos Aires, Universidad - de Buenos Aires, Facultad de Medicina, 1944. 134p. (Tesis doctoral).
- 8 GOODMAN, L.S.: The Pharmacological basis of therapeutics, 3a. Ed. New York, MacMillan, 1965, 1785 p.
- 9 GOTH, A.: Farmacología Médica, 3a. ed. México, Interamericana, 1966, 53-69 p.
- 10 GROB, D.: Myasthenia gravis. A review of pathogenesis and treatment. Arch. Intern. Med. 108: 615, 1961.
- 11 KATZ, B.: A study of the "Desensitization" produce by acetylcholine at the motor and plate. J.Phisiol.138: 63, 1957.
- 12 KIBRICK, S.: Myasthenia gravis in the New Borne. Pediatrics 14: 365, 1954.
- 13 KOTT, S.: Crisis in Myasthenia gravis. Med. Clin. N. Amer. 53: 285, 1969.
- 14 KRELL, I. et al: Role of thimectomy in the management of mvasthenia gravis. Ann. Surg. 165:111.1967.

- 15 MACRAE, D.: Myasthenia gravis in the early childhood. Pediatrics. 13:511, 1954.
- 16 Mc Nail, P.: Management of myasthenia gravis in the obstetrical patient. Amer. J. Obstet. Gynec. 92:518, 1965.
- 17 NELSON, E.W.: Tratado de Pediatría, 5a. Ed. España, Salvat Ed. 1965 V. 2, 1645-48 p.
- 18 OSSERMAN, K.: Thymectomy for myasthenia gravis. Ann. Int. Med. 69: 398, 1968.
- 19 ROBINS, S.: Tratado de Patología 2a. Ed. México, Intera-mericana, 1963, 1060 p.
- 20 SCHWAB, R.: Problems in the diagnosis and treatment of myasthenia gravis. Med. Clin. N. Amer. 47: 1511, 1963.
- 21 SHEID, W.: Tratado de Neurología, 2a. Ed. España, Alhambra S.A. 1968, 809-819 p.