

# Miastenia Gravis: Relato de dos Casos y Revisión de la Literatura

Ana Laura Colle Kauling<sup>1</sup>, Maria Cristina Simões de Almeida<sup>2</sup>, Giovani de Figueiredo Locks, TSA<sup>3</sup>,  
Guilherme Muriano Brunharo<sup>1</sup>

**Resumen:** Kauling ALC, Almeida MCS, Locks GF, Brunharo GM – *Miastenia Gravis*: Relato de dos Casos y Revisión de la Literatura.

**Justificativa y objetivos:** La *Miastenia Gravis* (MG), es una enfermedad neurológica autoinmune que afecta la porción postsináptica de la unión neuromuscular. Se trata de un reto para el anestesiólogo en función de la diversidad de las manifestaciones de la enfermedad y por la posibilidad de complicaciones ventilatorias en el postoperatorio. El objetivo de este trabajo es demostrar la importancia de la monitorización adecuada al bloqueo neuromuscular (BNM), en virtud de las múltiples formas de presentación de la MG.

**Contenido:** En este artículo, se describirán dos casos de pacientes con MG: uno que presentó la forma clásica de sensibilidad al bloqueante neuromuscular (BNM), y el otro con una respuesta similar a la de un paciente normal. La revisión de la literatura quedará restringida a las características de la enfermedad, y la descripción de su fisiopatología estará dirigida a las reacciones a los BNM.

**Conclusiones:** Como conclusión, sugerimos que, en función de las múltiples formas de presentación y de tratamiento de la MG, es fundamental usar los monitores de la TNM cuando se usa BNM.

**Descriptores:** ANESTESIA, General; BLOQUEANTE MUSCULAR, Atracurio; ENFERMIDADES, Muscular, *Miastenia Gravis*; MONITORACIÓN; TÉCNICAS DE MEDICIÓN, Eletromiografía.

©2011 Elsevier Editora Ltda. Reservados todos los derechos.

## INTRODUCCIÓN

La *Miastenia Gravis* (MG) es una enfermedad neurológica autoinmune que afecta la porción postsináptica de la neuromuscular (JNM). En los últimos años, la comprensión de la fisiopatología de la transmisión neuromuscular (TNM), y de la naturaleza de la enfermedad, proporcionó un mejor tratamiento con una baja mortalidad, convirtiendo el término MG en algo casi injustificable<sup>1-5</sup>.

El origen preciso de la respuesta inmune no se conoce, pero las anomalías del timo con seguridad desempeñan un papel relevante en la génesis de los anticuerpos contra los receptores nicotínicos de la placa motora. Esas reacciones con los anticuerpos suscitan la activación del sistema del complemento que, en un análisis final, son el resultado de una lesión de la membrana muscular y de los canales de sodio, con un significativo compromiso de la TNM<sup>2-8</sup>.

Pese a las técnicas avanzadas de diagnóstico y tratamiento, la MG todavía es un reto para el anestesiólogo, lo que se justifica por las diversas formas de manifestación de la enfermedad y por la posibilidad de complicaciones ventilatorias graves en el período postoperatorio<sup>9,10</sup>. En este artículo, describiremos dos casos de pacientes con MG que presentaron reacciones diferentes a los bloqueantes neuromusculares (BNM), y la revisión bibliográfica enfocará los aspectos de la enfermedad y de su fisiopatología relacionados con las reacciones a los BNM.

## RELATO DE LOS CASOS

### Caso 1<sup>11</sup>

Paciente masculino, con 55 años, 82 kg, 167 cm de altura, que fue ingresado con historial de MG para ser sometido a una timectomía por vía transternal. Relataba el uso crónico de prednisona 60 mg.día<sup>-1</sup> y de piridostigmina 180 mg.día<sup>-1</sup>, que mejoraban bastante su cuadro clínico. No tenía otras comorbidades. Los exámenes de laboratorio y el electrocardiograma fueron normales. La radiografía y la tomografía de tórax identificaron una imagen compatible con el aumento del timo.

El paciente no recibió medicación preanestésica y fue derivado al quirófano la misma mañana de la operación, sin interrupción de las medicaciones usadas como rutina. En el quirófano, se le monitorizó con ECG en DII y V5, presión

Recibido por la Universidad Federal de Santa Catarina (UFSC), Brasil.

1. Médicos pasantes o en prácticas, del Servicio de Anestesiología del Hospital Universitario de la UFSC

2. Doctor en Medicina por la Johannes Gutenberg Universität Mainz, Alemania; Profesor Adjunto del Departamento de Cirugía de la UFSC

3. Médico Anestesiólogo del Hospital Universitario de la UFSC

Artículo sometido el 29 de septiembre de 2010.

Aprobado para su publicación el 21 de febrero de 2011.

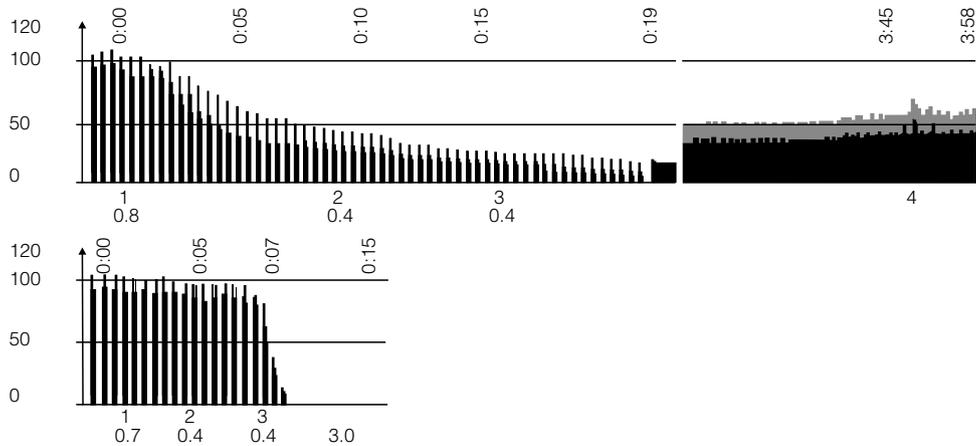
Dirección para correspondencia:

Dra. Ana Laura Colle Kauling

Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 155

05403000 – São Paulo, SP, Brasil

E-mail: analaurakauling@gmail.com



**Figura 1** – Trazado Electromiográfico de la SQE del Músculo Aductor del Pulgar en un Paciente con MG, que Recibió Dosis Fraccionadas de Cisatracurio. El trazado inferior muestra la respuesta de un paciente normal a las mismas dosis fraccionadas de cisatracurio<sup>11</sup>. Con autorización del autor y de la *Sociedade Brasileira de Anestesiologia*.

arterial no invasiva con la comprobación automática, oximetría de pulso, capnografía y electromiografía del músculo aductor del pulgar.

Después de la administración de oxígeno al 100% por máscara facial, recibió propofol 150 mg y alfentanil 1.500  $\mu$ g. Después de la pérdida del reflejo de los párpados, se hizo la electromiografía (Relaxograph<sup>®</sup>) con los electrodos estimuladores colocados en el trayecto del nervio cubital en el puño, y con impulsos supramáximos a cada 20 segundos, con una frecuencia de 2 Hz y una secuencia de cuatro estímulos (SQE) (Figura 1).

Después de un corto período de estabilización del trazado, se inyectó cisatracurio en una dosis de 0,8 mg, registrándose una ostensible disminución de la contracción muscular. Dos dosis adicionales de 0,4 mg se administraron, y entonces se consideró que el paciente estaba en un grado satisfactorio de relajamiento para la intubación traqueal. La anestesia se mantuvo con isoflurano, óxido nitroso y fentanil. Al final del procedimiento de 3 horas y 45 minutos, la relación T4/T1 era de 0,75. Optamos por intentar la reversión farmacológica con neostigmina 0,05 mg.kg<sup>-1</sup>, que se consideró insatisfactoria, a pesar de haber un excelente estándar de ventilación. El paciente fue derivado a la Unidad de Cuidados Intensivos con intubación traqueal y ventilación asistida, donde permaneció por dos horas bajo asistencia ventilatoria. Al final de ese tiempo, y con los estándares considerados satisfactorios de descurarización (T4/T1 > 0,9), el paciente fue desentubado. Evolucionó satisfactoriamente y tuvo alta al sexto día del postoperatorio.

## Caso 2

Paciente del sexo femenino, 55 años, 64 kg y 165 cm, estado físico ASA III, ingresada para ser sometida a una mastectomía por carcinoma de mama. En la evaluación preopera-

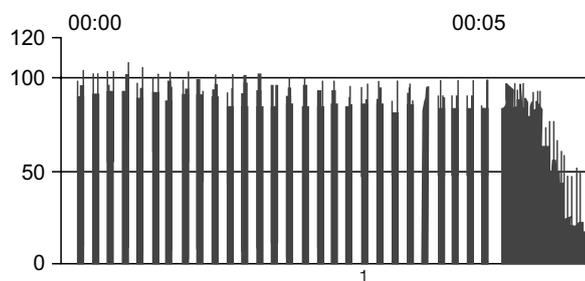
toria, relató historial de diabetes mellitus en tratamiento con insulina, y MG conocida hacía ya cinco años, usando ácido valproico, amitriptilina y prednisona. Sus exámenes de laboratorio, el electrocardiograma y la radiografía de tórax eran normales.

En la mañana de la cirugía, la paciente llegó de la Unidad de Cuidados Intensivos al quirófano lúcida, disneica, con SpO<sub>2</sub> en un 89%, ventilando con la ayuda de máscara facial con oxígeno. La monitorización fue realizada con ECG en DII y V5, presión arterial no invasiva comprobada automáticamente, oximetría de pulso, capnografía, electromiografía (Relaxograph<sup>®</sup>) y acelerometría (TOF Watch<sup>®</sup>) de los músculos aductores del pulgar, siendo instalado un monitor en cada brazo.

Después de la inhalación de oxígeno al 100% por máscara facial durante tres minutos, la paciente recibió fentanil 200  $\mu$ g y propofol 200 mg. La dosis inicial de atracurio fue de 3,5 mg, posteriormente complementada para 0,5 mg.kg<sup>-1</sup> después de cuatro minutos de la dosis inicial. La anestesia se mantuvo con sevofurano, oxígeno y aire al 50%.

Después de la inducción, la contracción muscular se comprobó por la electromiografía del músculo aductor del pulgar, a través de electrodos estimuladores instalados en el trayecto del nervio cubital en el puño. La contracción evocada fue realizada con impulsos supramáximos a cada 20 segundos, a una frecuencia de 2 Hz, con SQE (Figura 2). Simultáneamente, se registró la fuerza muscular de forma indirecta, con el transductor de aceleración instalado en el pulgar contralateral al que estaba siendo registrado con EMG. Tanto la electromiografía como la acelerometría, realizadas antes de la administración del atracurio, no arrojaron fatiga muscular.

Al final del procedimiento, la paciente recuperó la función muscular espontáneamente y fue desentubada con T4/T1 en 0,9. La SpO<sub>2</sub>, con la paciente lúcida, ventilando con máscara facial con 5l de O<sub>2</sub>, mostraba valores superiores al 90%.



**Figura 2** – Trazado Electromiográfico del Músculo Aductor del Pulgar en un Paciente con MG que Recibió Inicialmente 3,5 mg y Después de Cuatro Minutos, 31,5 mg de Atracurio. El trazado inicial no muestra una fatiga muscular, y el relajamiento muscular solo ocurrió con una dosis de 0,5 mg.kg<sup>-1</sup> de atracurio.

## DISCUSIÓN

La MG es una enfermedad autoinmune crónica, que se manifiesta generalmente en adultos jóvenes o en ancianos y que se caracteriza por la debilidad y el cansancio de los músculos esqueléticos de uso repetitivo<sup>3,4,6,12-14</sup>.

La geoepidemiología de la MG muestra que se trata de una enfermedad rara, de aparición y prevalencia similares en el mundo, excepto para MG infantil, que es más común en Asia<sup>15-17</sup>. El apareamiento aumentó en las últimas décadas, y pasó de 2-5/1.000.000 para 9-21/1.000.000, pero sin que hubiese un aumento proporcional en la mortalidad. La enfermedad afecta, predominantemente, a las mujeres en las terceras y cuartas décadas, en la proporción de 3:2<sup>15</sup>.

Como etiología, se ha sugerido la influencia ambiental y de agentes microbianos, y hay relatos de casos de la asociación de la enfermedad con el virus de la hepatitis C. También se pueden registrar reacciones cruzadas entre los anticuerpos de los pacientes con MG con el virus del herpes simple, además de otras enfermedades virales<sup>18-22</sup>. También es importante la predisposición genética para la enfermedad<sup>23,24</sup>.

No está muy establecido si hay factores precipitantes de la MG pero en algunos casos, la presencia de infección, el estrés emocional, cirugías, traumas, uso de antibióticos o el embarazo, han sido relacionados con el inicio de las manifestaciones de esa enfermedad<sup>1</sup>.

La involuación de los músculos extraoculares y de los párpados es a veces, la única manifestación de la MG, con síntomas de diplopía y ptosis palpebral. Esos músculos presentan particularidades que pueden ser citadas: son resistentes a la fatiga, poseen un elevado flujo sanguíneo para las unidades motoras y poseen un contenido mitocondrial extenso, por tanto, presentan un alto índice metabólico. Las neuronas motoras de esa región son anatómicamente pequeñas y las frecuencias de disparo son altas; algunos músculos poseen inervación múltiple, donde el potencial final de placa, más que el potencial de acción en sí, es el responsable directo de la activación muscular. Eso quiere decir, que cualquier reducción del potencial final de placa repercute directamente en la contracción muscular. El papel de los receptores inma-

duros o fetales en el compromiso de los músculos extraoculares en la MG todavía es controversial, pero un factor que los hace susceptibles en esa enfermedad es sin duda alguna, la baja expresión de los reguladores del sistema del complemento, lo que los hace vulnerables a la lesión de la membrana muscular por ese sistema, activada por la reacción antígeno-anticuerpo<sup>25</sup>. Además del compromiso de los músculos palpebrales, la involuación de los músculos de la cara y bulbares puede ser incapacitante, arriesgando la vida del paciente<sup>3</sup>. El porcentaje de afectación muscular en la MG aparece en la Tabla I.

Aunque muchos aspectos de la MG todavía permanezcan sin explicación convincente, no hay dudas acerca del carácter inmunológico de la enfermedad, comprobado por la ostensible mejoría de los pacientes con la plasmaféresis<sup>26,27</sup>. Los anticuerpos son generalmente del tipo IgG1 e IgG3, capaces de activar el sistema del complemento<sup>2</sup>. La naturaleza de esas inmunoglobulinas indica que son dependientes de linfocitos T, y que células del timo del tipo ED4 ayudan a las células B en su producción<sup>28,29</sup>. Por tanto, y en un elevado porcentaje de pacientes, principalmente los jóvenes, el timo queda anormal<sup>4</sup>. Pese a que existe un número significativo de pacientes con involucramiento del timo, se sugiere la existencia de otros sitios de formación de esos anticuerpos, porque la timectomía mejora clínicamente los pacientes, pero no los cura de la enfermedad<sup>30</sup>.

El foco principal de esos anticuerpos sin duda alguna es la JNM, región de muchas interacciones medicamentosas e intoxicaciones, porque en esa región, no hay una barrera hematológica<sup>31,32</sup>. Por tanto, y secundando el ejemplo de la MG, también ha sido identificada una serie de otras enfermedades autoinmunes que igualmente interfieren en la contracción muscular. Entre ellas, podemos citar la reacción contra los canales de calcio en el síndrome miasténico de Lambert-Eaton y contra los canales de potasio en la neuromiotonía congénita<sup>2</sup>.

**Tabla I** – Porcentaje de Afectación Muscular en la MG<sup>1,2,15</sup>

Músculos	Porcentaje de Afectación
<b>Ocular</b>	<b>17%</b>
<b>Ocular y bulbar</b>	<b>13%</b>
Leve/moderado	2%
Moderado/intenso	11%
<b>Ocular y de los miembros</b>	<b>20%</b>
<b>Generalizada</b>	<b>50%</b>
Leve	2%
Moderada	14%
Intensa	15%
Con necesidad de AV.	11%
Muerte pese a la AV.	8%

MG: *Myasthenia Gravis*; AV: asistencia ventilatoria.

La mayoría de los pacientes presenta anticuerpos contra los receptores nicotínicos musculares, y también existen aquellos que están siendo considerados un subgrupo especial de MG. En ellos, se detectan los anticuerpos contra la cinasa específica para los músculos, una molécula localizada en las proximidades del receptor nicotínico muscular y que actúa en el mantenimiento de la integridad anatómica de la JNM<sup>30</sup>. Es interesante observar que los anticuerpos en la MG no agreden, en los receptores nicotínicos, a las subunidades  $\alpha 3$ , ni  $\alpha 4\beta 2$ , lo que explica la ausencia de síntomas autonómicos y sobre el sistema nervioso central<sup>33</sup>. Por último, en un 10% de los pacientes, no detectamos anticuerpos, pero esos responden satisfactoriamente a la plasmaféresis, y a la inyección de plasma en esos pacientes, y en animales de experimentación les induce al apareamiento de MG, lo que indica que, incluso sin la detección de anticuerpos por métodos tradicionales, igualmente debe existir un mecanismo de anticuerpogénesis

que pertenece a esa forma de MG<sup>3,4,13</sup>. La evolución clínica de la enfermedad, la edad, la involucración del antígeno leucocitario humano, la positividad para anticuerpos contra los receptores nicotínicos de la placa motora y de la rianodina, además de la presencia de la enfermedad del timo, ayudan en la clasificación y en la previsión de la evolución de la enfermedad. La clasificación de la MG conforme a los aspectos clínicos y laboratoriales, aparecen en las Tablas II y III, respectivamente.

Para comprender mejor la fisiopatología de la MG y las reacciones a los BNM, es importante, entre otros aspectos, entender las formas de mantenimiento de la integridad anatómica de la JNM y del funcionamiento del receptor nicotínico muscular, cuando se da la ocupación del neurotransmisor.

Didácticamente, podemos exponer básicamente que son dos los mecanismos más importantes que mantienen el trofismo de la nervio músculo. El primero, es la propia actividad

**Tabla II** – Clasificación de la MG según la Escala de Ossermann<sup>34</sup>

Tipo I	Miastenia ocular caracterizada con ptosis y diplopía
Tipo IIa	Inicio lento, frecuentemente ocular, con evolución gradual para musculatura esquelética
Tipo IIb	Inicio lento, con disartria, disfagia y alteraciones de la masticación
Tipo III	Inicio rápido, con fatiga grave de los músculos bulbares y esqueléticos y el compromiso de los músculos de la respiración
Tipo IV	MG grave que se manifiesta en dos años

MG: *Miastenia Gravis*.

**Tabla III** – Clasificación de la MG según los Subgrupos<sup>3,13,15</sup>

Subgrupos	Edad (años)	Asociación con ALH	Enfermedad del Timo	Anticuerpos
MG con Ac RAcol:				
manifestación precoz	< 40	DR3B8	Hiperplasia	RAcol
manifestación tardía	> 40	DR2B7(débil)	Normal para edad	RAcol, Receptor de rianodina y de titina*
Timoma	Variable	Desconocido	Tumor	-RAcol RAcol, Receptor de rianodina y de titina*
Ac con baja afinidad RAcol	Variable	Desconocido	Algunos casos de hiperplasia	Poca afinidad contra RAcol
MG ocular	Variable	Desconocido	Desconocido	RAcol 50% ; RAcol con baja afinidad
CeMu-MG	Variable	DR14DQ5	Normal	CeMu
Ac negativo RAcol/CeMu	Variable	Desconocido	No aclarado	Negativo
SME-L	20-60	DR3B8	No relatado	RCa <sup>++</sup> VD
SME-L con CPcp	> 40	Desconocido	No relatado	RCa <sup>++</sup> VD
Neuromiotonia	20-60	Desconocido	Tal vez timoma	RK <sup>+</sup> VD en 40%

MG: *Miastenia Gravis*. Ac: anticuerpos. RAcol: receptor de acetilcolina. ALH: antígeno leucocitario humano. DR3B8, DR7B7, DR14DQ5: subtipos de antígeno leucocitario humano. \*titina: proteína muscular filamentos gigante, esencial para el desarrollo, estructura y función muscular. CeMu: cinasa específica del músculo. Ag: antígeno. SME-L: Síndrome miasténico de Eaton-Lambert. RCa<sup>++</sup>VD: receptor de calcio voltaje-dependiente. CPcp: carcinoma pulmonar de células pequeñas. RK<sup>+</sup>VD: receptor de potasio voltaje-dependiente.

eléctrica que proviene de la neurona motora, que actúa en toda la superficie del músculo; el segundo, se refiere a la involucración de señales moleculares igualmente de origen axonal<sup>30</sup>.

La actividad eléctrica normal que proviene del nervio íntegro inhibe la formación de los receptores de acetilcolina en todos los núcleos musculares, excepto en los núcleos subsinápticos. La consecuencia directa, cuando hay una actividad normal del nervio, es la reducción de la formación de receptores extra neuromusculares y el estímulo a la formación de receptores de la placa motora. En los que se refiere a la involucración de las moléculas en el mantenimiento del trofismo de la placa motora, podemos citar, de acuerdo a su nivel de importancia, las acciones de dos sustancias (agrina y neuregulina), mediadas por la cinasa específica para los músculos, anatómicamente ubicada en las proximidades de los receptores nicotínicos musculares. Las dos primeras moléculas provienen del nervio y se conectan a la lámina basal<sup>35-37</sup>. Algunas otras formas de agrina similares a la encontrada en la placa motora, como las de los vasos sanguíneos, riñones y músculos, no conllevan a la formación, ni al agrupamiento de receptores de acetilcolina en la JNM<sup>30</sup>. Un estudio en laboratorio<sup>38</sup> indica que la agrina neuronal regula tanto la diferenciación de la región presináptica como la región subsináptica muscular. Esa molécula actúa en el núcleo subsináptico del músculo e induce tanto la expresión de receptores de acetilcolina como el respectivo agrupamiento de esos receptores en la superficie de la membrana muscular en las proximidades del terminal axónico. También es importante en ese mecanismo la presencia de la rapsina. El segundo mecanismo de involucración de la cinasa específica para los músculos es sobre los receptores de cinasas y neuregulina, que también interfieren tanto en la formación de los receptores de acetilcolina y de su expresión en la membrana muscular, como en los receptores de sodio<sup>3,39-44</sup>. En la MG, la presencia de anticuerpos contra la cinasa específica para los músculos altera todos esos mecanismos complejos de mantenimiento del trofismo y, como resultado, aparece una disminución de los receptores de acetilcolina en las uniones neuromusculares y un aumento de los receptores de acetilcolina fuera de las uniones neuromusculares<sup>45</sup>, mecanismo similar al que ocurre en los pacientes cuya actividad eléctrica del binomio nervio-músculo está interrumpida<sup>30</sup>.

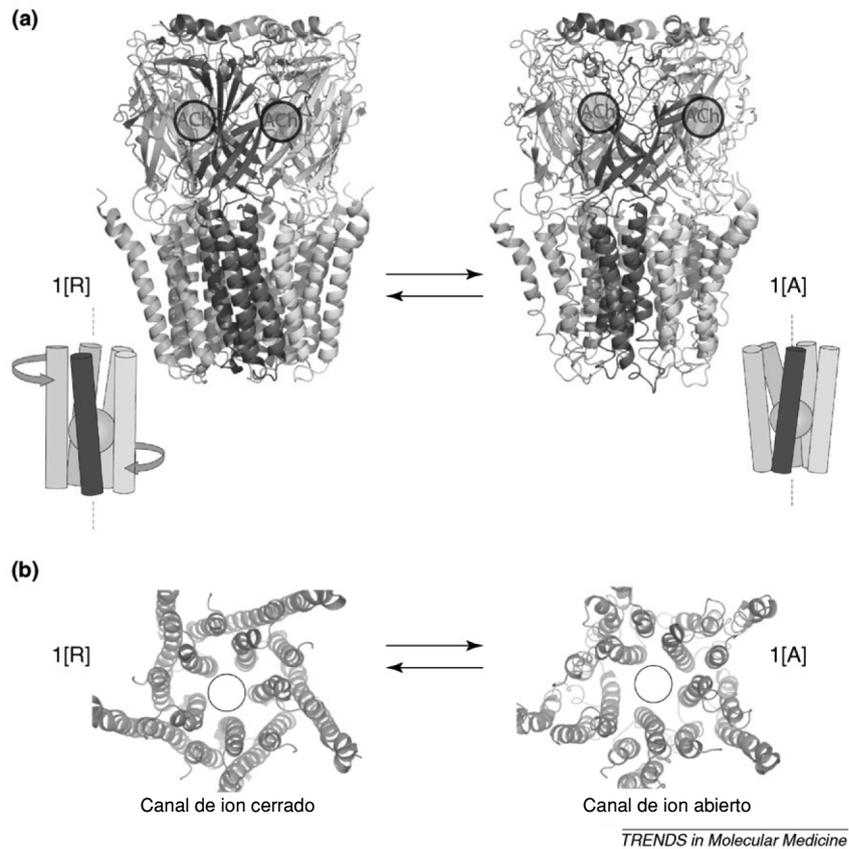
La JNM es una sinapsis compleja, que presenta tres componentes distintos: el terminal axónico presináptico (local de síntesis y almacenaje de la acetilcolina), la hendidura sináptica y la membrana postsináptica, donde se ubican los receptores nicotínicos y la acetilcolinesterasa<sup>30</sup>. La TNM normal se inicia cuando un potencial de acción nervioso llega al terminal axónico presináptico, generando un influjo de calcio que penetra en el axonio a través de canales de calcio específicos del tipo P y Q, llamados voltaje-dependientes. Así, ellos quedan abiertos cuando hay alteraciones del voltaje de la membrana<sup>43</sup>. El calcio penetra en el axón y al actuar sobre la calmodulina, libera las vesículas de acetilcolina del citoesqueleto celular. Las vesículas libres se mueven y se dirigen a la periferia del axón, en la porción presináptica de la placa motora. A través de mecanismos que involucran a las moléculas ligadas a la

membrana del axón, ocurre la fusión de la membrana de la vesícula con la membrana axonal y exocitosis de acetilcolina, todos siendo mecanismos calcio-dependientes. En la hendidura sináptica, está también la membrana basal. En esa estructura, existen proteínas como el colágeno, la laminina, fibronectina y el perlecan, importantes componentes para una eficiente TNM. El ejemplo característico de una sustancia vinculada a la membrana basal y fundamental en el mecanismo de la TNM, es la *ColQ*, una molécula similar al colágeno, que se mantiene ligada a la acetilcolinesterasa<sup>46</sup>.

Una vez liberadas en la hendidura sináptica, las moléculas de acetilcolina ocupan los receptores de acetilcolina musculares, además de otros neuronales y, en situaciones especiales, los receptores extra neuromusculares. Con el objetivo de aumentar el área de contacto, la membrana postsináptica forma una serie de invaginaciones para el interior de la célula muscular, donde los receptores nicotínicos se encajan y permanecen en sus cristas, mientras que los canales de sodio asumen las porciones más profundas de ellas<sup>43,47</sup>.

Los elementos clave de la región postsináptica son, sin lugar a dudas, el receptor muscular de acetilcolina y las moléculas de calcio. Una vez que las moléculas de acetilcolina se conectan entre las subunidades  $\alpha 1$  y  $\epsilon$  y  $\alpha 1$  y  $\delta$  en la porción extracelular del receptor, provocan fisiológicamente un movimiento de torsión de aproximadamente 10 grados, principalmente de las subunidades  $\alpha$ , lo que trae como consecuencia una modificación anatómica del poro, ubicado en la porción transmembránica. A través del poro central, ahora con un diámetro mayor, entran los iones de sodio que, alterando la polaridad de la membrana, inician un potencial de acción en la región postsináptica, también conocido como "potencial de placa"<sup>36,44,48,49</sup>. Ese potencial, en los adultos normales, es mucho mayor que lo necesario para la generación de potencial de acción en la célula muscular, y eso fue concebido como un "factor de seguridad de la TNM". El término del efecto de la acetilcolina se da por la acción de la acetilcolinesterasa<sup>3,30,42</sup>. Los sitios fisiológicos de conexión de la acetilcolina en el receptor nicotínico muscular y su movimiento, y como resultado la apertura del poro central, aparecen en la Figura 3.

La gran dificultad de los científicos en determinar las mutaciones de los receptores colinérgicos musculares es que 17 genes codifican esos receptores<sup>46</sup>. Así, algunas funciones son reguladas por más de un gen, y diferentes mutaciones pueden resultar en enfermedades con el mismo fenotipo. Eso está ejemplificado como mínimo, por 56 mutaciones que causan los denominados Síndromes Miasténicos Congénitos, como son agrupadas esas enfermedades que cursan con alteraciones de la TNM<sup>46</sup>. Ellas fueron clasificadas en presinápticas, sinápticas y postsinápticas. Las primeras fueron descritas en niños, que mostraron una placa motora normal, pero con las vesículas de acetilcolina de tamaño reducido. En ese grupo incluso, están las entidades que cursan con la reducción del número de moléculas de acetilcolina liberadas cuando ocurre la exocitosis<sup>46</sup>. Las denominadas sinápticas están relacionadas con la deficiencia de acetilcolinesterasa. Ése es un defecto genético de la *ColQ*, ya anteriormente citada. En la deficiencia crónica por mutación genética de esa



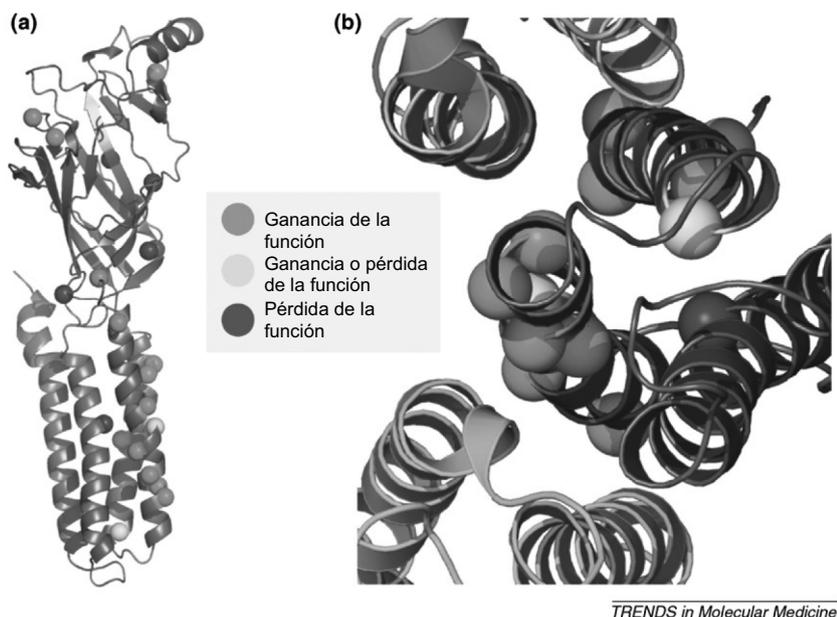
**Figura 3** – El Receptor Nicotínico: Modelo de Transición Alostérica, Denominado “Modelo cuaternario torcido”. En (a): el modelo del receptor en estado de reposo y en estado activo en una visión lateral. Una representación esquemática de la estructura cuaternaria en movimiento está igualmente representada en forma de cilindros. En (b): el área transmembránica de los modelos en reposo y en el estado activo, como ejemplo de lo ya demostrado en (a). Reproducido de Changeux JP<sup>44</sup> con autorización del autor y de la editorial.

molécula, precisamente en el *locus 3p24.2*, se da la reducción de la biodisponibilidad de la acetilcolinesterasa en la hendidura, y por ende, el exceso de acetilcolina. Entonces ocurre una estimulación repetitiva y persistente del músculo, que resulta, finalmente, en la desensibilización de los receptores nicotínicos de la placa motora. Se trata de una enfermedad muy rara, con solamente 17 casos descritos en la literatura<sup>50</sup>. Los Síndromes Miasténicos Congénitos clasificados como post-sinápticos, se relacionan con las anomalías del receptor nicotínico muscular<sup>46</sup>. Las principales mutaciones registradas están ubicadas en las subunidades  $\alpha 1$ ,  $\beta 1$  y  $\epsilon$ <sup>46</sup>, de forma que el receptor anormal no responde con el movimiento fisiológico cuando se da la conexión de las moléculas de acetilcolina, y el poro central no permite el paso adecuado de moléculas de sodio<sup>44</sup>.

En dependencia de las mutaciones observadas en la MG, se describen tres comportamientos distintos del receptor nicotínico muscular. El primero fue denominado de “ganancia de función”, donde las mutaciones acaban como un cierre lento del poro central y una mayor afinidad del receptor por la acetilcolina. También se les conoce como “síndromes del canal lento”<sup>51</sup>. La neurotransmisión está comprometida por la carga excesiva de cationes, que conlleva a la destrucción

de las invaginaciones musculares de la placa motora, a la desensibilización del receptor y al bloqueo motor por despolarización<sup>46</sup>. Es la forma más común de la enfermedad. La segunda disfunción es denominada “pérdida de la función”. En esa situación, ocurre el mecanismo inverso, o sea, el poro se cierra rápidamente. Esa forma de MG recibió el nombre de “síndrome del canal rápido”. La respuesta a la acetilcolina está muy reducida, pese al aumento del *quantum* de acetilcolina liberado por el axón. Y por último, hay situaciones en que ambas alteraciones están presentes<sup>46</sup>. En todas las tres disfunciones, se observa un compromiso significativo de la TNM<sup>43</sup>. Para esas tres modalidades de reacción del receptor, hay diferentes abordajes y respuestas farmacológicas en el tratamiento de la MG<sup>44</sup>. En la Figura 4, están representadas gráficamente las mutaciones en la MG en la subunidad  $\alpha 1$ .

En la MG, además de la disfunción de canal, también está comprometida la arquitectura de la membrana del músculo, principalmente por una acción del sistema del complemento<sup>3,4,52</sup>. La consecuencia inmediata es la alteración de la calidad y de la velocidad del “potencial de placa”, conllevando a una disfunción de los canales de sodio voltaje-dependientes. El resultado final, es la pérdida del “Factor de seguridad de la TNM”, provocando una fatiga y la debilidad musculares<sup>5</sup>. Un



**Figura 4** – Distribución de las Mutaciones en la MG. En (a) las mutaciones con ganancia y pérdida de función están distribuidas difusamente en el área extracelular y transmembránica del receptor. En (b), la representación de esas mutaciones patológicas están a tono con el “Modelo cuaternario torcido”, y ubicadas entre las subunidades y áreas rígidas del receptor. Reproducido de Changeux JP<sup>44</sup> con la autorización del autor y de la editorial.

estudio reciente sugiere que, además de las alteraciones en la placa motora, también existe el compromiso más distante, precisamente en el sistema actina-miosina de excitación/contracción muscular. Eso se observa, particularmente, en los pacientes con la forma generalizada de la enfermedad, que acostumbran a presentarse con timoma, lo que puede ser un factor más que contribuye para la sintomatología de la enfermedad<sup>53</sup>.

La timectomía es la situación característica en que el paciente será sometido a una anestesia. Los cuidados con el paciente portador de MG están básicamente centrados en el uso de medicaciones anticolinesterásicos en el preoperatorio, en la reacción a los BNM y en posibles interacciones medicamentosas en el período transoperatorio<sup>54,55</sup>. Igualmente importantes son los factores que pueden conllevar a la necesidad de asistencia ventilatoria en el postoperatorio<sup>56,57</sup>. Por eso sugerimos que la terapia con los anticolinesterásicos no debe ser interrumpida antes de la operación, y la anestesia regional debe ser preferida siempre que sea posible<sup>9</sup>.

Cuando la anestesia general es la opción, los cuidados adicionales deben ser tenidos en cuenta con la inyección de BNM. Generalmente, podemos decir, que la reacción a los relajantes musculares en el paciente con MG es imprevisible. En lo que se refiere a la succinilcolina, en la mayoría de los casos, los pacientes son resistentes, exigiendo dosis mayores para obtener un bloqueo máximo<sup>58</sup>. La explicación se basa en el número reducido de receptores, lo que resulta en una dificultad para que el fármaco despolarice con efectividad la placa motora. Sin embargo, no siempre la reacción es de resistencia y pacientes que utilizan anticolinesterásicos o que llegaron a la plasmaféresis en el preoperatorio, pueden pre-

sentar un efecto de potenciación de la succinilcolina<sup>9,55,57,59-64</sup>. Los autores indican que los efectos son inversamente proporcionales a la actividad de la colinesterasa plasmática<sup>64</sup>.

La mayoría de los pacientes seropositivos o no para MG muestran una sensibilidad aumentada a los BNM adespolarizantes<sup>9,56,60</sup>. Por tanto, el estándar de monitoreo de la TNM antes de la inyección del BNM es generalmente de fatiga muscular y los pacientes necesitan dosis muy pequeñas para mantener un relajamiento máximo. Ese fue el ejemplo del Caso N° 1 (Figura 1). Pero los autores observaron que, si antes de la inyección de BNM el paciente no presenta el estándar de fatiga a la estimulación evocada, la respuesta y las dosis de BNM serán iguales a las de un paciente normal<sup>12</sup>. Esa ausencia de fatiga fue registrada por electromiografía del músculo aductor del pulgar en el Caso N° 2, en que la respuesta al BNM secundó el estándar de un paciente normal (Figura 2).

Por tanto sugerimos que, por la variedad de respuestas a los BNM, desde una extrema sensibilidad hasta una respuesta convencional, similar a la observada en pacientes sin MG, es un imperativo el monitoreo de la TNM en la MG, que debe ser siempre iniciado antes de la inyección del relajante. Recomendamos, para tanto, el uso de un estímulo de fuerte intensidad, como SQE (*TOF: train-of-four*)<sup>12,65</sup>. Además de la información del comportamiento del paciente frente al BNM elegido por el anestesiólogo, esa forma de neuroestimulación es igualmente útil en la detección del bloqueo residual al final del procedimiento.

Recientemente, algunos autores registraron en pacientes con MG, un éxito en la reversión del bloqueo inducido por rocuronio con el sugammadex<sup>66,67</sup>. La gran ventaja en el uso de

ese nuevo antagonista, es la constancia en la reversión del bloqueo motor en los pacientes con MG, porque no depende de las interacciones con los anticolinesterásicos usados en el tratamiento preoperatorio<sup>68</sup>.

Concluyendo, podemos decir que la MG queda definida como una enfermedad neurológica autoinmune, que afecta a la porción postsináptica de la JNM, cursando, en la mayoría de los casos, con la involucración del timo. Como resultado de las múltiples formas de presentación, de tratamiento y de evolución de la enfermedad, y como forma de prever la reacción al BNM y su satisfactoria reversión, sugerimos en la anestesia, el monitoreo de la TNM con la SQE, y la comprobación de la respuesta muscular antes de la inyección del BNM.

## REFERENCIAS

- Grob D, Brunner N, Namba T et al. – Lifetime course of myasthenia gravis. *Muscle Nerve*, 2008;37:141-149.
- Meriggioli MN, Sanders DB – Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. *Lancet Neurol*, 2009;8:475-490.
- Vincent A – Autoimmune disorders of the neuromuscular junction. *Neurol India*, 2008;56:305-313.
- Lang B, Vincent A – Autoimmune disorders of the neuromuscular junction. *Curr Opin Pharmacol*, 2009;9:336-340.
- Ruff RL, Lennon VA – How myasthenia gravis alters the safety factor for neuromuscular transmission. *J Neuroimmunol*, 2008;201-202:13-20.
- Lang B, Vincent A – Autoantibodies to ion channels at the neuromuscular junction. *Autoimmun Rev*, 2003;2:94-100.
- Pasnoor M, Wolfe GI, Nations S et al. – Clinical findings in MuSK-antibody positive myasthenia gravis: a U.S. experience. *Muscle Nerve*, 2009;41:370-374.
- Provenzano C, Marino M, Scuderi F et al. – Anti-acetylcholinesterase antibodies associate with ocular myasthenia gravis. *J Neuroimmunol*, 2009;218:102-106.
- Blobner M, Mann R – Anesthesia in patients with myasthenia gravis. *Anaesthesist*, 2001;50:484-493.
- Souza Neto D, Módolo N – Miastenia Gravis: implicações anestésicas. *Rev Bras Anestesiologia*, 1993;43:373-382.
- Almeida MCS – Uso de Bloqueadores Neuromusculares em Pacientes com Miastenia Gravis. Relato de dois casos. *Rev Bras Anestesiologia*, 2001;51:133-140.
- Mann R, Blobner M, Jelen-Esselborn S et al. – Preanesthetic train-of-four fade predicts the atracurium requirement of myasthenia gravis patients. *Anesthesiology*, 2000;93:346-350.
- Romi F, Gilhus NE, Aarli JA – Myasthenia gravis: clinical, immunological, and therapeutic advances. *Acta Neurol Scand*, 2005;111:134-141.
- Meriggioli MN – Myasthenia gravis with anti-acetylcholine receptor antibodies. *Front Neurol Neurosci*, 2009;26:94-108.
- Meyer A, Levy Y – Geoepidemiology of myasthenia gravis. *Autoimmun Rev*, 2009;9:A383-386.
- Chiu HC, Vincent A, Newsom-Davis J et al. – Myasthenia gravis: population differences in disease expression and acetylcholine receptor antibody titers between Chinese and Caucasians. *Neurology*, 1987;37:1854-1857.
- Phillips LH – The epidemiology of myasthenia gravis. *Semin Neurol*, 2004;24:17-20.
- Ercolini AM, Miller SD – Role of immunologic cross-reactivity in neurological diseases. *Neurol Res*, 2005;27:726-733.
- McGuire LJ, Huang DP, Teoh R et al. – Epstein-Barr virus genome in thymoma and thymic lymphoid hyperplasia. *Am J Pathol*, 1988;131:385-390.
- Mori M, Kuwabara S, Nemoto Y et al. – Concomitant chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy and myasthenia gravis following cytomegalovirus infection. *J Neurol Sci*, 2006;240:103-106.
- Lalive PH, Allali G, Truffert A – Myasthenia gravis associated with HTLV-I infection and atypical brain lesions. *Muscle Nerve*, 2007;35:525-528.
- von Herrath MG, Fujinami RS, Whitton JL – Microorganisms and autoimmunity: making the barren field fertile? *Nat Rev Microbiol*, 2003;1:151-157.
- Roxanis I, Micklem K, Willcox N – True epithelial hyperplasia in the thymus of early-onset myasthenia gravis patients: implications for immunopathogenesis. *J Neuroimmunol*, 2001;112:163-173.
- Giraud M, Beaurain G, Yamamoto AM et al. – Linkage of HLA to myasthenia gravis and genetic heterogeneity depending on anti-titin antibodies. *Neurology*, 2001;57:1555-1560.
- Kaminski HJ, Li Z, Richmonds C et al. – Complement regulators in extraocular muscle and experimental autoimmune myasthenia gravis. *Exp Neurol*, 2004;189:333-342.
- Lennon VA, Lambert EH – Myasthenia gravis induced by monoclonal antibodies to acetylcholine receptors. *Nature*, 1980;285:238-240.
- Newsom-Davis J, Pinching AJ, Vincent A et al. – Function of circulating antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis: investigation by plasma exchange. *Neurology*, 1978;28:266-272.
- Protti MP, Manfredi AA, Straub C et al. – Immunodominant regions for T helper-cell sensitization on the human nicotinic receptor alpha subunit in myasthenia gravis. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1990;87:7792-7796.
- Wang ZY, Okita DK, Howard Jr. J, et al. – T-cell recognition of muscle acetylcholine receptor subunits in generalized and ocular myasthenia gravis. *Neurology*, 1998;50:1045-1054.
- Naguib M, Brull SJ – Update on neuromuscular pharmacology. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2009;22:483-490.
- Ellison M, Feng ZP, Park AJ et al. – Alpha-9alpha10, a novel conotoxin that blocks the alpha9alpha10 nAChR: structure and identification of key receptor-binding residues. *J Mol Biol*, 2008;377:1216-1227.
- Saez-Briones P, Krauss M, Dreger M et al. – How do acetylcholine receptor ligands reach their binding sites? *Eur J Biochem*, 1999;265:902-910.
- Vernino S, Adamski J, Kryzer TJ et al. – Neuronal nicotinic ACh receptor antibody in subacute autonomic neuropathy and cancer-related syndromes. *Neurology*, 1998;50:1806-1813.
- Osserman KE, Genkins G – Studies in myasthenia gravis: review of a twenty-year experience in over 1200 patients. *Mt Sinai J Med*, 1971;38:497-537.
- Ngo ST, Noakes PG, Phillips WD – Neural agrin: a synaptic stabiliser. *Int J Biochem Cell Biol*, 2007;39:863-867.
- Brejci K, van Dijk WJ, Klaassen RV et al. – Crystal structure of an ACh-binding protein reveals the ligand-binding domain of nicotinic receptors. *Nature*, 2001;411:269-276.
- Poo MM – Neurotrophins as synaptic modulators. *Nat Rev Neurosci*, 2001;2:24-32.
- Nitkin RM, Smith MA, Magill C et al. – Identification of agrin, a synaptic organizing protein from Torpedo electric organ. *J Cell Biol*, 1987;105:2471-2478.
- Mossman S, Vincent A, Newsom-Davis J – Myasthenia gravis without acetylcholine-receptor antibody: a distinct disease entity. *Lancet*, 1986;1:116-119.
- Fuhrer C, Sugiyama JE, Taylor RG et al. – Association of muscle-specific kinase MuSK with the acetylcholine receptor in mammalian muscle. *EMBO J*, 1997;16:4951-4960.
- Wallace B – scFvs get down to basics: how MuSK makes synapses. *Nat Biotechnol*, 1997;15:721-722.
- Naguib M, Flood P, McArdle JJ et al. – Advances in neurobiology of the neuromuscular junction: implications for the anesthesiologist. *Anesthesiology*, 2002;96:202-231.
- Hughes BW, Kusner LL, Kaminski HJ – Molecular architecture of the neuromuscular junction. *Muscle Nerve*, 2006;33:445-461.
- Changeux JP, Taly A – Nicotinic receptors, allosteric proteins and medicine. *Trends Mol Med*, 2008;14:93-102.

45. Lindstrom JM – Acetylcholine receptors and myasthenia. *Muscle Nerve*, 2000;23:453-477.
46. Celesia GG – Disorders of membrane channels or channelopathies. *Clin Neurophysiol*, 2001;112:2-18.
47. Catterall WA – From ionic currents to molecular mechanisms: the structure and function of voltage-gated sodium channels. *Neuron*, 2000;26:13-25.
48. Sine SM, Engel AG – Recent advances in Cys-loop receptor structure and function. *Nature*, 2006;440:448-455.
49. Unwin N – Refined structure of the nicotinic acetylcholine receptor at 4 Å resolution. *J Mol Biol*, 2005;346:967-989.
50. Ohno K, Brengman J, Tsujino A et al. – Human endplate acetylcholinesterase deficiency caused by mutations in the collagen-like tail subunit (ColQ) of the asymmetric enzyme. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998;95:9654-9659.
51. Croxen R, Newland C, Beeson D et al. – Mutations in different functional domains of the human muscle acetylcholine receptor alpha subunit in patients with the slow-channel congenital myasthenic syndrome. *Hum Mol Genet*, 1997;6:767-774.
52. Vincent A, Beeson D, Lang B – Molecular targets for autoimmune and genetic disorders of neuromuscular transmission. *Eur J Biochem*, 2000;267:6717-6728.
53. Nakata M, Kuwabara S, Kawaguchi N et al. – Is excitation-contraction coupling impaired in myasthenia gravis? *Clin Neurophysiol*, 2007;118:1144-1148.
54. Nocite J – Miastenia Gravis e Anestesia. *Rev Bras Anestesiol*, 1990;40:443-448.
55. Baraka A, Wakid N, Mansour R et al. – Effect of neostigmine and pyridostigmine on the plasma cholinesterase activity. *Br J Anaesth*, 1981;53:849-851.
56. Naguib M, el Dawlatly AA, Ashour M et al. – Multivariate determinants of the need for postoperative ventilation in myasthenia gravis. *Can J Anaesth*, 1996;43:1006-1013.
57. Baraka A – Anaesthesia and myasthenia gravis. *Can J Anaesth*, 1992; 39: 476-486
58. Eisenkraft JB, Book WJ, Mann SM et al. – Resistance to succinylcholine in myasthenia gravis: a dose-response study. *Anesthesiology*, 1988;69:760-763.
59. Naguib M, Sari-Kouzel A, Ashour M et al. – Myasthenia gravis and pipecuronium--report of two cases. *Middle East J Anesthesiol*, 1992;11:381-390.
60. Itoh H, Shibata K, Nitta S – Sensitivity to vecuronium in seropositive and seronegative patients with myasthenia gravis. *Anesth Analg*, 2002;95:109-113.
61. Kim JM, Mangold J – Sensitivity to both vecuronium and neostigmine in a sero-negative myasthenic patient. *Br J Anaesth*, 1989;63:497-500.
62. Nilsson E, Meretoja OA – Vecuronium dose-response and maintenance requirements in patients with myasthenia gravis. *Anesthesiology*, 1990;73:28-32.
63. Smith CE, Donati F, Bevan DR – Cumulative dose-response curves for atracurium in patients with myasthenia gravis. *Can J Anaesth*, 1989;36:402-406.
64. Baraka A – Suxamethonium block in the myasthenic patient. Correlation with plasma cholinesterase. *Anaesthesia*, 1992;47:217-219.
65. Mann R, Blobner M – Neuromuscular monitoring in myasthenia gravis. *Anaesthesist*, 2000;49 Suppl 1:S26-28.
66. Unterbuchner C, Fink H, Blobner M – The use of sugammadex in a patient with myasthenia gravis. *Anaesthesia*, 2010;65:302-305.
67. de Boer HD, van Egmond J, Driessen JJ et al. – Sugammadex in patients with myasthenia gravis. *Anaesthesia*, 2010;65:653.
68. Tripathi M, Kaushik S, Dubey P – The effect of use of pyridostigmine and requirement of vecuronium in patients with myasthenia gravis. *J Postgrad Med*, 2003;49:311-314.