

Miastenia gravis adquirida en caninos domésticos

Maritere González Lama *
Francisco J. Trigo Tavera **

Abstract

The importance of acquired *myasthenia gravis* is described as a not rare disorder in veterinary medicine, being a common cause of acquired megaesophagus. Normal physiology of neuromuscular junction, pathophysiology, classification, signalment, diagnosis, treatment and prognosis are discussed. Controversies about its treatment, prognosis and the relevance of not subdiagnosing this disease are analyzed.

Key words: ACQUIRED MYASTHENIA GRAVIS, DIAGNOSIS, TREATMENT, PROGNOSIS, DOGS.

Resumen

La *miastenia gravis* adquirida se describe como una enfermedad de importancia, en el área de medicina veterinaria, no es rara y es causa común de megaesófago adquirido canino. Se revisa la fisiología normal de la unión neuromuscular, y la patofisiología, clasificación, semiótica, diagnóstico, tratamiento y pronóstico de esta neuropatía. Se analizan principalmente las controversias que existen del tratamiento y pronóstico de los pacientes miásténicos, así como la importancia de no seguir subdiagnosticando este desorden inmunomediado.

Palabras clave: *MASTENIA GRAVIS ADQUIRIDA, DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO, PRONÓSTICO, PERROS.*

Introducción

Hace sólo pocos años, hablar de *miastenia gravis*, que fue descrita por primera vez en perros en 1961, era pensar en una enfermedad poco común y rara, de aparentemente poco impacto en el área de pequeñas especies. Sin embargo, con el tiempo, a través de la investigación y mejoramiento de técnicas diagnósticas, se ha descubierto la importancia de dicha neuropatía. Esta enfermedad es causa de padecimientos cuyo origen era considerado idiopático, tal es el caso del megaesófago adquirido; aproximadamente del 25% al 38% de los casos descritos en perros son causados por *miastenia gravis* adquirida.¹⁻⁴

El objetivo de este trabajo es ofrecer una visión clínica de esta enfermedad, para su identificación, diagnóstico, tratamiento y pronóstico. Se espera que esta información sea de utilidad para que los médicos que realizan clínica para pequeñas especies tengan

una herramienta más para enfrentar la ardua labor de, no sólo dar tratamientos paliativos en la casi árida área de neuropatología, sino que se pueda llegar al diagnóstico de una enfermedad cuyo número de enfermos no puede permitir que se le desconozca o se le continúe subdiagnosticando.

Definición

La *miastenia gravis* es una neuropatía caracterizada por la deficiencia o falla en la transmisión neuromuscular. Clínicamente se caracteriza por una debilidad muscular que empeora con el ejercicio y disminuye con el descanso, o con la administración de fármacos anticolinesterasas. Es común observar un decremento en la amplitud de los potenciales de acción posterior a la estimulación nerviosa repetitiva. Esta enfermedad es de distribución mundial y se ha descrito en perros, muy rara vez en gatos.^{3,5,6,8-10,12,13,15-30}

Recibido el 28 de enero de 2000 y aceptado el 16 de junio de 2000.

* Hospital para Pequeñas Especies, Departamento de Medicina y Zootecnia para Pequeñas Especies, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Nacional Autónoma de México, 04510, México, D.F.

** Departamento de Patología, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Nacional Autónoma de México, 04510, México, D.F.

Existen dos variantes de la enfermedad:

- a) La forma heredada es de tipo familiar, se transmite como rasgo autosómico recesivo y es poco común. Esta forma se ha descrito en perros de las razas Jack Russell Terrier, Springer Spaniel y Fox Terrier de pelo liso, así como en mestizos.^{3,5-10,13,15,16,18,20-24} En el gato se ha informado en un siamés y en dos europeos domésticos de pelo corto.^{8,13,14} La semiótica de la enfermedad aparece entre las seis y ocho semanas de vida. Existe debilidad muscular generalizada y en algunas ocasiones megaesófago, debido a una deficiencia estructural o funcional de los receptores nicotínicos de acetilcolina (AC), en la unión neuromuscular postsináptica del músculo estriado; sin la formación de autoanticuerpos contra ellos.^{3,13-15}
- b) La forma adquirida se ha descrito en razas puras y mestizas en perros, tienen mayor predisposición el Pastor Alemán, Cobrador Dorado, Cobrador de Labrador, Dachshund y Terrier Escocés.^{3,5-10,13} En gatos se ha descrito en Abisinio, Somali y Doméstico europeo de pelo corto.^{8,13,14}

La presentación en caninos domésticos es bimodal de dos a cuatro años y de 9 a 11 o 13 años, sin aparente predilección de sexo. En el gato se ha registrado en animales de 1-3 años (cuatro casos), y de 9 años (un solo caso).^{8,14}

La *miastenia gravis* adquirida es un desorden inmunomediado donde se forman autoanticuerpos en contra de los receptores de AC que ocasionan su destrucción y daño en la membrana postsináptica. Tiene tres presentaciones clínicas: focal, generalizada y aguda fulminante. Los signos varían desde la afección local de los músculos esofágicos, faríngeos y extraoculares, hasta la presentación generalizada aguda.^{3,32} Esta patología debe encabezar los diagnósticos diferenciales de perros con megaesófago adquirido.^{10,15}

Fisiología

La unión neuromuscular está formada por la relación entre el axón terminal de una neurona motora y la placa terminal de una fibra esquelética muscular. Entre ellas existe el espacio sináptico. El neurotransmisor de las uniones neuromusculares es la AC, la cual se almacena en el citoplasma en vesículas cercanas a la membrana nerviosa terminal.^{15,31,32}

Para que se lleve a cabo la propagación y transmisión del estímulo es necesario alcanzar un potencial de acción que al llegar a la región distal ocasiona la despolarización de la terminación nerviosa y la subsiguiente apertura transitoria de canales de calcio (Ca^{++})

de la membrana presináptica. El flujo de Ca^{++} provoca el vaciamiento de las vesículas que contienen AC hacia el espacio sináptico por exocitosis. La AC atraviesa dicho espacio y llega a los receptores de AC, localizados en la placa terminal de la fibra muscular o membrana postsináptica. Los receptores son proteínas de membranas que además funcionan como canales permeables de sodio (Na^{+}) y potasio (K^{+}). Una vez que son ocupados todos los sitios de unión para AC, se permite la apertura temporal de canales; el Na^{+} penetra al interior de la célula y provoca una onda de despolarización (potencial de acción muscular); este potencial se extiende por toda la fibra nerviosa y causa la liberación intracelular de Ca^{++} , finalmente se induce la contracción muscular.

La contracción muscular depende del número de receptores de AC activados. Normalmente un organismo dispone de AC y receptores de AC en exceso para asegurar la transmisión neuromuscular (factor de seguridad). Después de la estimulación repetitiva para la liberación de AC, se va disminuyendo la cantidad liberada en cada despolarización, este agotamiento no es visible clínicamente debido al factor de seguridad.^{8, 9, 15-17,30,32}

La estimulación exagerada de las fibras musculares se evita principalmente por la rápida degradación de la AC del espacio sináptico por hidrólisis de la enzima acetilcolinesterasa, y por otros mecanismos como la difusión fuera del espacio, o desintoxicación transitoria desde los receptores.^{15-17,30,32}

Frecuencia

El megaesófago adquirido y la *miastenia gravis* son patologías comunes de perros domésticos en medicina veterinaria. En un estudio de un solo hospital veterinario en Estados Unidos de América, aproximadamente del 25% al 30% de caninos domésticos con aparente megaesófago idiopático, fueron positivos a *miastenia gravis* adquirida por la prueba de RIA. En un periodo de 10 años (1985 a 1995), se observaron 136 casos con megaesófago adquirido. En promedio, en ese hospital hubo aproximadamente 14 pacientes por año; es decir, al menos un paciente con megaesófago adquirido al mes.²

En otro estudio realizado de 1991 a 1995, se encontraron 1 154 casos de *miastenia gravis* adquirida identificados por la prueba de RIA, en el Laboratorio Comparativo Neuromuscular, de la Universidad de San Diego, California; estos casos fueron remitidos de la mayor parte de Estados Unidos. Los datos de este estudio indican que el número de pacientes con *miastenia gravis* adquirida en ese país durante esos años, fue de aproximadamente 231 por año, y alrededor de 19 casos cada mes.²⁹

Patofisiología

La alteración en la *miastenia gravis* adquirida se debe a la falta de funcionalidad de los receptores nicotínicos de AC del músculo esquelético, lo cual es causado por un grupo heterogéneo de autoanticuerpos producidos en contra de los receptores. La mayoría de estas inmunoglobulinas son de tipo G.^{15-18,26,30,32}

Los mecanismos propuestos para describir el daño en la transmisión neuromuscular incluyen una acelerada endocitosis de los anticuerpos unidos a los receptores de AC, destrucción de la membrana postsináptica cercana a los receptores, mediada por complemento, disminución de la síntesis e incorporación de nuevos receptores membranales, e interferencia funcional por bloqueo directo de los receptores.^{5,14,18}

No se ha podido identificar con exactitud el factor desencadenante de la formación de autoanticuerpos; sin embargo, se ha descrito una cierta sensibilidad autoinmune que es mediada por múltiples genes, así como la relación con algunos síndromes paraneoplásicos secundarios o tumores, particularmente timomas, y menos frecuentemente carcinoma colangiocelular, adenocarcinoma u osteosarcoma.^{1,7,10,13,14,19,29,33-36}

Se ha observado que algunos de los tumores anteriores poseen antígenos de membrana estructuralmente parecidos a los de los receptores de AC, por lo cual los anticuerpos formados por el organismo en contra de ellos aparentemente reaccionan contra los receptores de la unión neuromuscular por una posible reacción cruzada; sin embargo, se desconoce el mecanismo específico. En humanos se ha identificado la "imitación molecular" de ciertos agentes infecciosos; por ejemplo, *Fusobacterium* spp, que comparte determinantes antigenicos con receptores de AC.^{1,5,15,29}

La fatiga en los pacientes miasténicos se debe a la disminución de receptores funcionales de AC y a un agotamiento de las reservas de AC secundaria, a la sobreestimulación nerviosa de la motoneurona, la cual no puede propagar el estímulo inicial y, por tanto, no obtiene la respuesta o contracción muscular.^{1,15,31,32}

Clasificación de la forma adquirida

De acuerdo con la presentación clínica, la *miastenia gravis* adquirida puede clasificarse en:

Miastenia gravis focal: 1) No existe debilidad muscular apendicular. Pueden presentarse los siguientes signos:

- Únicamente megaesófago y regurgitación.
- Megaesófago con debilidad facial (incluyendo músculos oculares), faríngea o laríngea.
- Diversos grados de debilidad muscular facial, faríngea o laríngea sin megaesófago.

Se desconoce la razón por la cual sólo se afecta un grupo particular de músculos.^{8,10,15-19,30}

Miastenia gravis generalizada: 2) Puede observarse una debilidad muscular esofágica, facial, faríngea o laríngea; existe una obvia debilidad apendicular que puede presentarse de las siguientes formas:

- Predominante o exclusivamente debilidad de miembros pélvicos.
- Niveles similares de debilidad en miembros torácicos y pélvicos.

Existen informes de pacientes miasténicos generalizados que llegan a progresar hasta la presentación aguda fulminante.^{8,10,15-19,30}

Miastenia gravis aguda fulminante: 3) Se presenta debilidad muscular apendicular profunda; es de comienzo y progresión rápida. Se caracteriza por:

- Debilidad muscular esofageal, facial, faríngea o laríngea de grados variables.
- Regurgitación frecuente de grandes volúmenes de líquido, asociada con megaesófago.
- Comienzo agudo y progresión rápida de tetraparesis (debilidad o ataxia de los cuatro miembros) y distrés respiratorio (dificultad para respirar).

La falla respiratoria ocasionada principalmente por neumonía por aspiración y debilidad de los músculos respiratorios, es la causa más común de muerte.

Se debe diferenciar de botulismo, polirradiculoneuritis y parálisis por garrapatas.^{8,10,15-19,30}

De acuerdo con la respuesta al tratamiento puede clasificarse como: *Miastenia gravis leve*, la debilidad es de corta duración y no hay afección de esófago, reacciona bien al tratamiento; *miastenia gravis mediana*, existen dificultades de movimiento, respiratorias y de deglución, puede estar afectado el esófago. La respuesta al tratamiento no es muy satisfactoria; *miastenia gravis grave*, se caracteriza por postración, dilatación esofágica, dificultades respiratorias y de deglución. Puede haber neumonía. No hay respuesta al tratamiento y la mortalidad es alta.^{18,19}

Semiótica

Los signos de *miastenia gravis* adquirida incluyen dificultad para la deglución, vómito o regurgitación, hiperusalivación, tos, disfonía (cambio de voz por debilidad muscular laríngea), respiración con dificultad, debilidad muscular de miembros anteriores y posteriores y, en ocasiones, reflejo palpebral disminuido, posterior a una estimulación repetida de la zona (de-

bilidad muscular facial) y posible dilatación pupilar constante. Bajo anestesia pueden visualizarse la abducción de las cuerdas vocales y la disminución funcional aritenoidea. El megaesófago es muy frecuente debido a que gran parte del esófago canino es de músculo esquelético.^{2,8,13,15,20,30}

El megaesófago se caracteriza por la dilatación generalizada e hipomotilidad esofágica; es común observar regurgitación; la morbilidad y mortalidad son altas; es frecuente la muerte por neumonía por aspiración recurrente. Las causas de megaesófago son *miastenia gravis* adquirida, esofagitis, de origen idiopático, y otras.^{2-4,8,10}

Los timomas, neoplasias benignas poco comunes, ocasionan por lo general síndromes paraneoplásicos autoinmunes asociados particularmente con *miastenia gravis* adquirida. La presencia de una masa mediastinal craneal y megaesófago, pueden ser altamente sugerentes de timoma y *miastenia gravis* adquirida. De acuerdo con el grado de debilidad presente, puede ser de tipo focal o generalizada.^{34,35} Pueden auscultarse sonidos respiratorios anormales debido al derrame pleural secundario a la neoplasia mediastinal.^{10,33-37}

En la *miastenia gravis* adquirida es común observar que la debilidad muscular aumenta con el ejercicio, aun moderado, y disminuye con el descanso; sin embargo, se ha visto que no todos los pacientes miasténicos lo presentan. Por lo anterior, no se debe descartar este padecimiento a pesar de no poder relacionar la debilidad muscular con la actividad física.^{15,18,30}

Los exámenes neurológicos y ortopédicos a la manipulación, son prácticamente normales. No se debe confundir la marcha anormal con un desorden ortopédico o con alguna miopatía toracolumbar.^{8,10,15}

Algunos pacientes presentan semiótica respiratoria (rubírea purulenta y sonidos respiratorios anormales), secundaria a neumonía por aspiración, que es la complicación principal y la causa de eutanasia o muerte más común.^{5,8,10,15,30}

Diagnóstico

Se llega al diagnóstico de *miastenia gravis* adquirida principalmente por la historia clínica y los hallazgos de laboratorio. El hemograma, la bioquímica sanguínea y el urianálisis no tienen cambios. Puede llegar a presentarse la creatinincasa (CK) elevada, debido al daño de miofibrillas y membranas musculares; pero para ser significativa debe poseer valores muy altos (más de 10 000 U/L), o tener elevaciones moderadas y constantes (más de 2 000 U/L); los valores normales de CK no pasan de 400 U/L. La desventaja de estos

hallazgos es que son poco específicos y pueden observarse en otras miopatías o polimiositis. Deben mediarse niveles de hormonas tiroideas, para descartar hipotiroidismo, el cual ha llegado a asociarse con miastenia.^{10,15,30,37}

Es importante realizar estudios radiográficos rutinarios de tórax para identificar posibles timomas, derrame pleural, bronconeumonía por aspiración, o megaesófago; pueden además utilizarse medios de contraste, para confirmar la distensión esofágica en caso de que el estudio simple no sea suficiente. Debe considerarse la posibilidad de *miastenia gravis* en todos los casos de megaesófago y debilidad muscular en adultos.

Los timomas generalmente se ubican en el área del mediastino craneal; sin embargo, el no encontrarlos en la evaluación radiográfica no excluye la posibilidad de una alteración tímica.^{8,10,15,30,33-37}

Otra prueba diagnóstica para la identificación de masas mediastinales es la biopsia percutánea, o la punción con aguja delgada (PAD), realizada bajo guía ultrasonográfica; con ella se puede corroborar el diagnóstico de timoma. En caso de haber derrame pleural puede aspirarse el líquido para citología.^{10,33-36}

En caso de presentarse bradicardia o arritmia, debe realizarse un electrocardiograma debido a que está documentada la presentación concomitante de bloqueo atrioventricular de tercer grado y *miastenia gravis* adquirida. No se ha podido determinar la causa de esta condición.^{10,37-39}

Otro método diagnóstico es la mejoría clínica de la debilidad muscular después de la administración de fármacos antiacetilcolinesterasa, debido a la inhibición de la hidrólisis de la AC al formar un complejo fármaco-colinesterasa que es hidrolizado más lentamente que el complejo AC-acetilcolinesterasa; esto último propicia la acumulación de AC, cuyas moléculas tienen oportunidad de interactuar por más tiempo con los receptores postsinápticos disponibles. Por el acúmulo de AC, se prolonga y exagera la actividad colinérgica, y se observan signos de incremento del tono muscular esquelético e intestinal, miosis, bronconstricción, constricción uretral, salivación y bradicardia.^{15,30,38}

El cloruro de edrofonio (Tensilon*) es un agente antiacetilcolinesterasa de ultracorta acción y de primera elección. La respuesta positiva o incremento de la fuerza muscular se observa de 20 a 60 segundos y hasta 5 minutos después de su administración endovenosa (IV), a dosis de 0.1 a 0.2 mg/kg. También debe utilizarse el bromuro de neostigmina (Prostigmin*), a dosis de 0.05 mg/kg, intramuscular (IM); la respuesta clínica se presenta de 15 a 30 minutos después de su administración.^{8-10,13,15,30,38}

La desventaja de este método es que si los receptores de AC de la membrana postsináptica se encuentran

* Laboratorios Roche, EUA.

muy disminuidos, no se observará mejoría clínica, por lo que un resultado negativo no descarta el diagnóstico de *miastenia gravis*.

Por otro lado, se ha llegado a observar una mejoría en la fuerza muscular, posterior a la administración de edrofonio en pacientes no miasténicos, que presentan otros desórdenes nerviosos, musculares y neuromusculares; sin embargo, la respuesta clínica es mucho más notable en *miastenia gravis*.^{8-10,13,15,30,38}

Se debe tener cuidado de una sobredosificación para evitar una crisis colinérgica (sobreestimulación de receptores muscarínicos por AC en exceso), cuya manifestación clínica es idéntica a la de una crisis miasténica (insuficiencia de AC por un periodo con rápido decremento de la función neuromuscular, asociada a una subdosificación de antiacetilcolinesterasa). La historia clínica puede ayudar a distinguir las dos crisis, al saber de cambios recientes de dosis, subdosificación, o con la administración del fármaco anticolinesterasa; en caso de crisis miasténica se observa la mejoría. Los signos de ambas son: náusea, vómito, diarrea, hipersalivación, miosis, epifora, incremento de secreciones bronquiales, bradicardia o taquicardia, broncoespasmo, cardioespasmo, hipotensión, debilidad muscular, agitación o parálisis.^{15,30,38}

Para prevenir los efectos de sobredosificación o crisis colinérgica, se recomienda un tratamiento previo con fármacos antimuscarínicos como atropina, a una dosis de 0.02-0.04 mg/kg, o glicopirrolato a dosis de 0.01-0.02 mg/kg.^{15,30,38}

El radioinmunoensayo-inmunoprecipitación (RIA) es la única prueba que por sí misma confirma el diagnóstico de la *miastenia gravis* adquirida. Identifica cuantitativamente los anticuerpos circulantes en suero dirigidos en contra de los receptores de AC. Valores mayores a 0.65 nmol son considerados positivos. La única limitante es en el caso de la *miastenia gravis* focal, en la cual la concentración de anticuerpos circulantes tiende a ser más baja en comparación con la presentación generalizada o aguda, lo que entonces da un posible falso negativo (miasténicos seronegativos). No existe una correlación significativa entre la cantidad de anticuerpos circulantes y el grado de severidad de la semiótica clínica. El porcentaje de error de esta prueba es del 10 al 15.^{5,8,13,15,17,30}

Existen otras pruebas diagnósticas que tienen cierto grado de inespecificidad, por lo que no pueden utilizarse solas. Entre ellas está la tinción inmunocitoquímica de la placa terminal; mediante la biopsia de músculo se detecta una inmunoglobulina. Generalmente un resultado positivo en esta prueba no da un diagnóstico definitivo de *miastenia gravis* adquirida, pero un resultado negativo la descarta. Se emplean también otras pruebas de evaluación electrofisiológica, tales como la estimulación nerviosa repetitiva y la electromiografía.^{10,15,30}

La prueba de estimulación nerviosa repetitiva, mide la suma de los componentes de los potenciales de acción de grupos de fibras musculares pertenecientes a un grupo de unidades motoras. Por lo general, se estimula el nervio tibial, peroneal o ulnar, colocando los electrodos en el músculo inervado. El decremento de más del 10% en la amplitud o en el área de los potenciales de acción compuestos sugiere *miastenia gravis* adquirida, pero no es específico de ella. Otra desventaja en perros es que la prueba se necesita hacer bajo anestesia, por lo que no todos los pacientes miasténicos pueden someterse a ella.^{5,9,15,30}

La electromiografía convencional mide los potenciales de acción de una sola unidad motora o de una fibra muscular individual. Se detectan trastornos en la transmisión neuromuscular, y cualquier alteración de la misma se considera significativa o positiva. La selectividad de este método se debe al tipo de electrodo empleado. Aún no está estandarizado su uso en perros domésticos. Puede haber pacientes miasténicos sin alteración detectable por este método, o pacientes positivos, pero con alguna neuropatía diferente a *miastenia gravis*.^{5,9,15,30}

Se ha demostrado en humanos que tanto la estimulación nerviosa repetitiva como la electromiografía son métodos diagnósticos sumamente sensibles a la identificación de *miastenia gravis* adquirida en su presentación focal, aún más que por la prueba de RIA o autoanticuerpos circulantes, pero como ya se mencionó, son muy poco específicas en caninos domésticos.¹⁵

Tratamiento

Existen muchas controversias en cuanto al tratamiento de esta neuropatía; sin embargo, el punto más importante es la individualización terapéutica de cada enfermo. Se cree que cada paciente posee una cantidad única de receptores de AC, los cuales determinan las manifestaciones clínicas de la enfermedad.^{15,37} Existen informes de remisiones espontáneas, con o sin tratamiento, e inclusive en algunos pocos casos la mejoría completa de megaesófago, sin que se conozca la causa.

El tratamiento de *miastenia gravis* adquirida se basa en:

- Terapia con fármacos antacetilcolinesterasa: Piridostigmina y neostigmina. Pueden administrarse de por vida, e ir disminuyendo la dosis de forma gradual conforme la mejoría de los signos clínicos, o suspender su uso por completo; esto dependerá de la respuesta de cada paciente al tratamiento.
- Terapia inmunomoduladora: Fármacos inmunsupresores esteroidiales como la prednisona, uti-

lizada a dosis antiinflamatorias o inmunosupresoras; inmunosupresores citotóxicos, como la azatioprina; antibióticos inmunosupresores como ciclosporina, o derivados alquilantes nitrogenados de la mostaza como la ciclofosfamida. La desventaja es que tienen un alto precio y efectos colaterales más severos que la prednisona y la azatioprina.

Otra inmunoterapia es la plasmaféresis con la cual se remueven autoanticuerpos circulantes; aunque su efecto es de corta duración, pudiera ser opcional en *miastenia gravis* fulminante.

También se han empleado inmunoglobulinas administradas por vía endovenosa, pero aún no han sido evaluadas en caninos domésticos:

- Timectomía: En caso de timoma, y después de haber estabilizado y controlado al paciente miasténico.
- Soporte nutricional para pacientes con megaesófago: Alimentación en alto durante 10 a 15 min y con base en la tolerancia del paciente, ofrecer el alimento en forma sólida, líquida o semisólida. También pueden emplearse tubos de alimentación por gastrostomía, necesarios en caso de esofagitis y para reducir el riesgo de neumonía por aspiración.^{1-3,5,8-10,36-41}
- Terapias misceláneas: Fármacos procinéticos gastrointestinales para control de megaesófago, principalmente metoclopramida a dosis de 0.2 a 0.5 mg/kg/8 horas, IM, PO o SC y cisaprida a dosis de 0.1 a 0.5 mg/kg/8 horas, PO.

Antagonistas de los receptores H₂ para disminuir la acidez del contenido gástrico en caso de reflujo gastroesofágico y efectos colaterales por corticoterapia. Se utiliza cimetidina a dosis de 5 a 10 mg/kg/6-8 horas, o ranitidina a dosis de 0.5 a 2.0 mg/kg/12 horas.

Antibioterapia de amplio espectro para tratamiento de neumonía por aspiración; oxigenoterapia; suplementación de hormonas tiroideas en caso de hipotiroidismo concomitante a *miastenia gravis*; utilización de marcapasos en los bloqueos atrioventriculares de tercer grado y, en general, cualquier otra opción para tratamiento paliativo o sintomático.^{1-11,35-41}

Terapia con fármacos antiacetilcolinesterasa

Los fármacos antiacetilcolinesterasa son el pilar del tratamiento. Éstos prolongan la acción de la AC en la unión neuromuscular, al inhibir la enzima acetilcolinesterasa; su actividad disminuye con corticosteroides. Dichos fármacos pueden ser parcialmente anta-

gonizados por penicilamina, agentes antimicrobiales como aminoglicósidos, ampicilina, ciprofloxacina, eritromicina, pamoato de pirantel, antagonistas beta-adrenérgicos (propranolol o timolol), bloqueadores de los canales de calcio, agentes antiarrítmicos, bloqueadores neuromusculares, fenotiazinas, magnesio, metoxifluorano, alfa-interferón y otros.^{8-10,13,20-24,37,38}

El fármaco utilizado por vía oral es el bromuro de piridostigmina, a dosis de 0.5 a 3 mg/kg/ 8 a 12 horas; se debe comenzar con dosis bajas y se va incrementando de acuerdo con las necesidades del paciente, su actividad comienza una hora después de su administración oral. Hay presentación en tabletas y suspensión.

En gatos, la dosis no debe sobrepasar de 0.25 mg/kg/día; sin embargo, se informa que la respuesta a estos agentes es muy variable, y puede ser impredecible en los felinos domésticos.^{8-10,13,20-24,37,38}

La presentación oral puede administrarse también a través de un tubo colocado por gastrostomía, o en el caso de frecuente regurgitación será necesario utilizar un fármaco parenteral.^{13,20-24,37,38}

El bromuro de neostigmina puede administrarse por vía IV, IM o SC. La dosis es 0.04 mg/kg y hasta 0.25 mg totales IM/8 horas en animales de menos de 5 kg; de 0.25 a 0.5 mg totales IM/8 horas en animales de 5 a 25 kg; y de 0.5 a 0.75 mg totales IM/8 horas en los de más de 25 kg, o hasta que se pueda tolerar la medicación oral.^{20-24, 37, 38}

Terapia inmunomoduladora

Su uso es controversial. Se emplea con la finalidad de disminuir la producción de autoanticuerpos; sin embargo, también se abate la producción de todas las líneas celulares del sistema inmune. La respuesta es variable en cada paciente. No se recomienda en los casos de neumonía por aspiración.^{8-10,13,20-24,37,38}

La prednisona es la más utilizada, disminuye los signos clínicos pero se desconoce el mecanismo exacto de acción. Los efectos colaterales son sobrepeso, hipertensión, osteoporosis, irritación gastrointestinal y, en algunos casos, miopatías secundarias a su administración. De la primera a la segunda semana puede haber un efecto negativo sobre la transmisión neuromuscular si se emplean a altas dosis de inmunosupresión (2 a 4 mg/kg); este hecho es de vital importancia, ya que puede exacerbar la debilidad para respirar. Se recomienda iniciar la terapia con dosis antiinflamatorias (menores a 1 mg/kg) las primeras dos semanas e incrementarla después de ese tiempo. Con la mejoría clínica puede disminuirse el intervalo o la dosificación.^{8-10,13, 20-24,37-41}

La azatioprina interfiere en la síntesis de ADN, reduce la producción de linfocitos, principalmente los de tipo T, y disminuye la cantidad de inmunoglobulinas

circulantes. Puede utilizarse sola o combinada con prednisona. Su dosis es de 2 mg/kg/día. Los efectos colaterales que presentan son: supresión de médula ósea (leucopenia principalmente), y menos frecuentemente hepatotoxicidad y pancreatitis. A pesar de lo anterior, hay informes que indican que es un fármaco bien tolerado por los caninos domésticos. Se recomienda el seguimiento de los pacientes por medio de hemogramas semanales o quincenales, al menos los dos primeros meses. Tiene la desventaja de no presentar sus beneficios clínicos hasta después de dos a cuatro meses, por lo que se recomienda combinarla con prednisona y después de ese tiempo disminuir o descontinuar a la última.^{8-10,13,20-24,37-41}

Pronóstico

Debido a la frecuente presentación de megaesófago y neumonía por aspiración, en *miastenia gravis* adquirida, el pronóstico en perros es menos favorable que en humanos, siendo generalmente de reservado a malo.

Las probabilidades son diferentes para cada paciente, la variación se debe a las complicaciones que existan. En pocos casos donde se ha podido controlar la broncoaspiración o no se ha presentado, se han descrito remisiones espontáneas completas, inclusive sin tratamiento, aunque se desconoce la causa.^{5,8,9,15,30,32}

Existen también pacientes que responden favorablemente al tratamiento y tienen una vida prácticamente normal por varios años, y otros que no responden a la terapia con fármacos antiacetilcolinesterasa por posible idiosincrasia. También se ha visto la progresión o empeoramiento de la enfermedad de forma lenta o aguda, llegando hasta la presentación de *miastenia gravis* fulminante y muerte.^{6,8,9,18,30,32}

Conclusión

Las causas por las cuales se continúa subdiagnosticando la *miastenia gravis* en México son, sobre todo, las limitaciones en las técnicas diagnósticas y, como consecuencia de lo anterior, la falta de experiencia para identificarla o considerarla como una enfermedad importante.

Otro factor es que en nuestro país no está disponible el cloruro de edrofonio, el cual por ser fármaco anticolinesterasa de ultracorta acción, tiene mayor rango de seguridad para realizar el diagnóstico y poder controlar una posible sobreestimulación muscarínica que pudiera ocasionar la muerte del paciente. Por otra parte, no se cuenta con laboratorios veterinarios que realicen la prueba diagnóstica de RIA, para la medición de anticuerpos contra los receptores de AC, la cual posee el porcentaje de error diagnóstico más bajo.³⁷

La opción diagnóstica disponible en México es el uso de bromuro de neostigmina, considerando por supuesto, la historia clínica, signos clínicos, análisis radiográficos y otros estudios complementarios. Las otras técnicas, por considerarse altamente inespecíficas, y por su costo y poca disponibilidad, no deben ser utilizadas como primera opción.

La *miastenia gravis* adquirida es una neuropatía cuya presentación no es rara en caninos domésticos. Esta enfermedad significa un reto en México debido a la limitación en los recursos diagnósticos y a la poca experiencia que se tiene para identificarla y tratarla. Es importante considerar a esta neuropatía dentro de los primeros diagnósticos diferenciales en casos de megaesófago, timoma, debilidad muscular de miembros, disfonía y regurgitación. El protocolo de tratamiento debe individualizarse para cada paciente. El factor de complicación más severo es la neumonía por aspiración, por lo cual su tratamiento es decisivo para el pronóstico.

Referencias

1. Krotje LJ, Fix AS, Potthoff AD. Acquired myasthenia gravis and cholangiocellular carcinoma in a dog. J Am Vet Med Assoc 1990;199:488-490.
2. Gaynor AR, Shofer FS, Washabau RJ. Factors for acquired megaesophagus in dogs. J Am Vet Med Assoc 1997;211:1 406-1 412.
3. Yam PS, Shelton GD, Simpson JW. Megaoesophagus secondary to acquired myasthenia gravis. J Small Anim Pract 1996;37:179-183.
4. Holland CT, Shelton GD, Satchell PM, Farrow BRH. Antibodies to nicotinic acetylcholine receptors in dogs with megaoesophagus. Austr Vet J 1994;71:221-222.
5. Birchard SJ, Sherding RG. Manual clínico de pequeñas especies. Vol II. México (DF): McGraw-Hill Interamericana, 1996.
6. Van Ham LML. A myasthenic-like syndrome in young related mongrel dogs. Prog Vet Neurol 1992;3:135-139.
7. Flagstad A, Trojaborg W, Gammeltoft S. Congenital myasthenic syndrome in the dog breed Gammel Dansk Honsenhund: clinical, electrophysiological, pharmacological and immunological comparison with acquired myasthenia gravis. Acta Vet Scand 1989;30:89-102.
8. Kirk RW, Bonagura JD. Terapéutica veterinaria de pequeños animales. Vol XI. Madrid, España: Interamericana, 1994.
9. Ettinger SJ. Textbook of veterinary internal medicine. 4th ed. Philadelphia: W. B. Saunders Co., 1995.
10. Tilley LP, Smith FWK, MacMurray AC. La consulta veterinaria canina y felina en 5 minutos. Buenos Aires, Argentina: Intermédica, 1998.
11. Chrisman CL. Problems in small animal neurology. 2nd ed. Philadelphia: Lea and Febiger, 1991.
12. Lorenz JE Oliver MD. Handbook of veterinary medicine. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co., 1993.
13. Nelson RW, Couto CG. Small animal internal medicine. 2nd ed. St. Louis (Mo): Mosby Co., 1998.
14. Joseph RJ, Carrillo JM, Lennon VA. Myasthenia gravis in the cat. J Vet Int Med 1988;2:75-79.

15. Dewey CW. Acquired myasthenia gravis in dogs. Part I. Comp Cont Edu Pract Vet 1997;19:1340-1354.
16. Webb AA, Taylor SM, McPhee L. Focal myasthenia gravis in a dog. Can Vet J 1997;38:493-495.
17. King LG, Vite CH. Acute fulminating myasthenia gravis in five dogs. J Am Vet Med Assoc 1998;212:830-834.
18. Dewey CW, Bailey CS, Shelton GD, Kass PH, Cardinet GH. Clinical forms of acquired myasthenia gravis in dogs: 25 cases (1988-1995). J Vet Int Med 1997;11:50-57.
19. Schütt I, Kersten U. Myasthenia gravis. Un resumen sobre el desarrollo de la enfermedad en 23 casos. Rev Vet Buenos Aires 1993;74:190-192.
20. Hopkins AL. Canine myasthenia gravis. J Small Anim Pract 1992;33:477-484.
21. Shelton GD, Willard MC, Cardinet CG, Lindstrom J. Acquired myasthenia gravis. Selective involvement of esophageal, pharyngeal, and facial muscles. J Vet Int Med 1990;4:281-284.
22. Lefebvre H. Myasténie grave acquise chez les carnivores domestiques. Point Vet 1990;22:13-21.
23. Beddow B. Myasthenia gravis in a dog. Vet Rec 1990; 127:244.
24. Poncelet L, Balligand M, Jakovljevic S. Myasténie grave acquise chez un chien: diagnostic différentiel. Point Vet 1989;21:51-55.
25. Watson P. What is your diagnosis? (Myasthenia gravis in a dog). J Small Anim Pract 1994;35:284-332.
26. Lewis RM. Immune-mediated muscle disease. Vet Clin North Am: Small Anim Pract 1994;24:703-706.
27. Berry WL. Episodic weakness in dogs. Cont Edu 1990;12:141-153.
28. Scott-Moncrieff JC, Hawkins EC, Cook JR. Canine muscle disorders. Comp Cont Edu Pract Vet 1990;12:31-34.
29. Shelton GD, Schule A, Kass PH. Risk factors for acquired myasthenia gravis in dogs: 1,154 cases (1991-1995). J Am Vet Med Assoc 1997;211:1 428-1 431.
30. González LM. *Miastenia gravis generalizada*, reporte de un caso clínico. Memorias de las Primeras Jornadas Médicas y Curso en Temas Selectos en Gastroenterología en Perros y Gatos; mayo, 1999; Toluca, Edo. de México. Universidad Autónoma del Estado de México; Toluca, Edo. de México: 1999.
31. Guyton AC. *Textbook of medical physiology*. 8th ed. Philadelphia: W. B. Saunders Co., 1991
32. Despopoulos A, Silbernagl S. *Color atlas of physiology*. 4th ed. New York: Thieme Medical Publishers, 1991.
33. Day MJ. Review of thymic pathology in 30 cats and 36 dogs. J Small Anim Pract 1997;38:393-403.
34. Rusbridge C, White RN, Elwood CM, Wheeler SJ. Treatment of acquired myasthenia gravis associated with thymoma in two dogs. J Small Anim Pract 1996;36:376-380.
35. Lainesse MFC, Taylor SM, Myers SL, Haines D, Fowler JD. Focal myasthenia gravis as a paraneoplastic syndrome of canine thymoma: improvement following thymectomy. J Am Anim Hosp Assoc 1996;32:111-117.
36. Atwater SW, Powers BE, Park RD, Straw RC, Ogilvie GK, Withrow SJ. Thymoma in dogs: 23 cases (1980-1991). J Am Vet Med Assoc 1994;205:1 007-1 013.
37. Dewey CW. Acquired myasthenia gravis in dogs. Part II. Comp Cont Edu Pract Vet 1998;20:47-59.
38. Plumb DC. *Veterinary drug handbook*. 2nd ed. Ames (Ia): Iowa State University Press, 1995.
39. Hackett TB, Van Pelt DR, Willard MD, Martin LG, Wingfield WE. Third degree atrioventricular block and acquired myasthenia gravis in four dogs. J Am Vet Med Assoc 1995;206:1 173-1 176.
40. Bartges JW, Klausner JS, Bostwick EF, Hakala JE, Lennon VA. Clinical remission following plasmapheresis and corticosteroid treatment in a dog with acquired myasthenia gravis. J Am Vet Med Assoc 1990;196:1 276-1 278.
41. Washabau RJ, Hall JA. Gastrointestinal prokinetic therapy: serotonergic drugs. Cont Edu 1997;19:473-479.