



## Miastenia Gravis

J.A. DE LA HOZ, MD, SCC (HON.); A. CASALLAS, MD; J. BRIEVA, MD, SCC.

*Con la venia de los autores y de los lectores, y por razones de espacio, en la presente entrega de CIRUGIA solamente presentamos la primera parte del importante trabajo sobre Miastenia Gravis, cuya segunda y última parte será publicada en el siguiente número de nuestra revista.*

---

**Palabras clave:** Miastenia gravis, Timo, Timoma, Acetilcolina, Anticuerpos contra receptores de acetilcolina, Prostigmina, Tímectomía, Plasmaféresis.

---

*Mucho hemos aprendido en los últimos 15 años acerca de la patogénesis, inmunología y biología molecular de la miastenia gravis (MG). El diagnóstico y el manejo práctico están bien definidos y generalmente exitosos; a pesar de estos avances, no sabemos qué dispara la respuesta inmune en la MG y, no obstante los muchos modos de terapia, la enfermedad permanece incurable. La medición de los anticuerpos antirreceptores de acetilcolina, es la prueba más confiable y específica, seguida por la electromiografía.*

*La mayoría de los pacientes con MG generalizada necesitan prednisona y drogas inmunosupresoras. La tímectomía comúnmente se recomienda para la miastenia generalizada y en pacientes con timoma. La plasmaféresis y la globulina inmune intravenosa, tienen su aplicación en las exacerbaciones. El futuro del tratamiento busca camino en el complicado terreno de la inmunología.*

### INTRODUCCION

De todas las enfermedades autoinmunes, la *miastenia gravis* es, sin lugar a dudas, la mejor y más completamente en-

tendida. Hace 20 años, el descubrimiento de un déficit en los receptores de acetilcolina en las uniones neuromusculares de pacientes con *miastenia gravis*, y el desarrollo de la enfermedad en un modelo animal, arrojaron nuevas luces sobre un desorden que fue inicialmente descrito clínicamente, trescientos años antes por el gran filósofo inglés, Tomas Willis. Es una alteración autoinmune de la transmisión neuromuscular en la cual los anticuerpos contra los receptores de acetilcolina atacan la membrana posináptica de la unión neuromuscular. Aunque la causa de esta enfermedad es desconocida, el papel de la respuesta inmune en la patogenia, está bien establecida. Los anticuerpos circulantes contra los receptores de acetilcolina, están presentes en 80 a 90% de los pacientes con la forma generalizada. La mayoría de los pacientes tienen ptosis, diplopía, disartria y disfagia. La debilidad muscular y la fatigabilidad, son características de la *miastenia gravis*, que empeoran con el ejercicio y mejoran con el reposo. Los avances en el diagnóstico y el tratamiento han sido impresionantes. Un diagnóstico firme, puede ser hecho en casi todos los pacientes. Se basa en la presentación clínica, en el examen neurológico y la confirmación por medio de pruebas electrofisiológicas y estudios inmunológicos. Con el uso de modalidades modernas de drogas inmunomoduladoras, la plasmaféresis y la tímectomía, el pronóstico de la enfermedad ha mejorado dramáticamente. Antiguamente era fatal o incapacitante en la mayoría de los pacientes; ahora, la *miastenia* puede ser tratada efectivamente, de tal modo que casi todos ellos pueden llevar una vida plena y productiva.

A pesar de estos avances, todavía persisten vacíos importantes en nuestros conocimientos. Los factores que inician y mantienen la respuesta inmune, son aún desconocidos. La

---

*Doctores: Jaime De la Hoz, Profesor Emérito y Honorario de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia, ex Presidente y Miembro Honorario de la Sociedad Colombiana de Cirugía; Alvaro Casallas Gómez, Profesor Asociado de Cirugía, Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia, ex Director del Hospital San Juan de Dios de Bogotá; Jorge Briera, Cirujano del Tórax, Instructor Asociado de Cirugía General y del Tórax, Escuela Colombiana de Medicina, Cirujano del Tórax, Hospital Santa Clara, Bogotá, D. C., Colombia.*

inmunología celular de la enfermedad, está sujeta ahora a estudios intensivos. El objetivo es determinar con precisión cómo las células T y B interactúan específicamente sobre los receptores de acetilcolina para producir anticuerpos patógenos.

## REVISION HISTORICA

A Thomas Willis se le acredita generalmente el primer informe de un paciente con *miastenia gravis* en 1672 (1), pero los artículos clásicos de Erb (1879), Goldflam (1893) y Jolly (1895), confirmaron la entidad (35, 39, 46). También Viets (1953), Skrabaneck (1974), Behan y Currie (1978) y Rowland (1978), contribuyeron a ampliar los conocimientos de este desorden fisiológico (9, 78, 84, 96). El informe de Erb, procede de Alemania y presenta el caso de 3 pacientes con ptosis, debilidad para masticar y de los músculos del cuello. Dos pacientes se recuperaron y 1 murió. Erb creyó que la causa era una lesión del tronco cerebral. En 1895, Jolly describió la enfermedad de 2 niños de 14 y 15 años de edad e hizo tres importantes contribuciones. Llamó tal condición por primera vez, como *miastenia gravis pseudoparalítica*, nombre que finalmente fue aceptado por la Sociedad de Siquiatría y Neurología de Berlín en 1899. El segundo aporte de Jolly fue describir el fenómeno, señalado más tarde por Walker en 1937 y conocido como fenómeno de Walker y, finalmente, él aplicó estimulación tetánica a los nervios y observó debilidad progresiva de los músculos y su mejoría con el reposo (46). En 1899 la palabra pseudoparalítica fue retirada, y el nombre de *miastenia gravis*, ha persistido hasta hoy.

### Localización de la anomalía

La *miastenia gravis* fue, por años, considerada como una enfermedad del sistema nervioso central, pero no se han demostrado bases anatómicas en él. La asociación de patología tímica y *miastenia gravis* ocurrió a fines del siglo XIX, cuando Oppenheim (68) en 1899 notó en una autopsia, un tumor tímico "del tamaño de una naranja", pero el crédito para una correlación clinicopatológica se le atribuye generalmente a Lacquer y Weiger (53). En 1901, ellos describieron un gran tumor tímico, 5x3 cm, adherido al pericardio. Debido a que ellos también encontraron agregaciones de linfocitos esparcidos a lo largo de los músculos voluntarios, creyeron que el tumor era un linfoma maligno con metástasis. Subsecuentemente Buzzard (16) y, más tarde Norris (67), correctamente interpretaron estos agregados linfoides como "linforragias", las cuales han sido demostradas como un fenómeno inmune no maligno, que ocurre no sólo en el músculo esquelético sino también en otros órganos. También han sido observados en miasténicos no timomatosos. Es bueno recordar que el vínculo entre el timo y la *miastenia gravis* se olvidó por mucho tiempo.

Para 1917, Bell (10) coleccionó informes de 57 autopsias de pacientes miasténicos, en 27 de los cuales (casi el 50%), se encontraron anomalías tímicas; 11 de los 57 (19%), tenían tumor, lo cual se aproxima a la incidencia corrientemente informada (15%) de miasténicos que son sometidos a cirugía. En otros 17 casos él también observó que el "timo estaba agrandado". Hoy, anomalías tímicas (neoplasia, hiperplasia y otras formas), se pueden encontrar en más del 85% de los casos.

El término "timoma" fue propuesto por primera vez y aplicado a los tumores tímicos por Grandhomme (40) en 1900, 1 año antes de las observaciones de Weigert. En la connotación moderna es sólo una variedad de diversos tumores epiteliales que surgen de la glándula tímica. Otros son carcinomas, carcinoides, tumor de células germinales, teratomas, seminomas o carcinoma embrionario. Sin embargo, el timoma es el único asociado no sólo a la *miastenia gravis* sino también a la mayoría de los síndromes paratímicos.

Los timomas son ahora definidos por Rosai y Levine (77) como tumores surgidos de las células epiteliales del timo, que con frecuencia contiene un variable y considerable número de linfocitos (timocitos) que deben ser entendidos como células no verdaderamente tumorales. Debido a este aspecto, se mantiene alguna confusión, al introducir la palabra linfocito en la caracterización del timoma, por ejemplo, cuando se califica de "linfoepitelial", "linfocítico" y "linfoide". La reducción en el tamaño del timoma por la administración de ACTH y corticosteroides, es probablemente debida a la acción linfofítica de estas hormonas, más bien que algún efecto sobre las propias células epiteliales del tumor (86, 87). También, cuando la patología de grandes series de timomas es revisada retrospectivamente en forma crítica, es común encontrar que linfomas que involucran al timo han sido confundidos con timomas epiteliales predominantemente linfocíticos. En otras palabras, los linfocitos son parte del sistema inmune y como tales juegan un papel en las manifestaciones clínicas de los síndromes paratímicos. La célula epitelial del timoma es "citológicamente blanda", según Wick y Rosar (100). Por lo tanto, ellos diferencian estas células de las células epiteliales "citológicamente malignas" del carcinoma tímico.

Nuevas observaciones sobre la patología microscópica de los timomas pueden ayudar a distinguir entre tumores benignos y malignos. Nomori y colaboradores, efectuaron estudios morfométricos sobre el núcleo de las células tumorales y mostraron una correlación entre el diámetro nuclear aumentado y potencial de malignidad (66). Marino y Muller-Hermelink (59) y Ricci y colaboradores (76), han señalado que timomas que surgen de las células epiteliales de la cortical, tienen potencial de malignidad y más probablemente se asocian con *miastenia gravis*, mientras que aquellos que se originan en las células epiteliales de la médula, son completamente benignos y no tienen potencial para la recurren-

cia de la miastenia. Davies y col, observaron con la ayuda de la citometría de flujo del DNA, que la presencia de aneuploidismo, se correlaciona con una enfermedad más avanzada y una más alta incidencia de *miastenia gravis* (26).

La histopatogénesis del timoma es desconocida. Contrario a lo que se ha demostrado en el carcinoma de bronquio y de cérvix con relación a la secuencia de metaplasia, displasia, carcinoma *in situ*, carcinoma invasor temprano y carcinoma franco, tal progresión no ha sido encontrada en el timoma. Sin embargo, ha habido alguna especulación en lo concerniente a la relación de hiperplasia o neoplasia. Por ejemplo, Bell (10) sustenta la opinión de que “*el tumor en este caso es una especial forma de hiperplasia del timo y no una verdadera neoplasia*” y sugirió “*que los tumores tímicos y las hiperplasias tímicas difusas en la miastenia gravis, son debidas a la misma causa subyacente*” y que “*probablemente el timo anormal es debido al mismo desorden responsable para la debilidad muscular y otros aspectos de la enfermedad*”.

Norris (67), ya citado, estableció: “*soy de la opinión de que los hallazgos patológicos presentes en el timo de la miastenia gravis, se interpretan mejor como una condición en mayor o menor grado de hiperplasia epitelial. Cuando la hiperplasia es extrema, se forma una masa como tumor, que se localiza y a veces se encapsula. Por estas razones, parece que el timoma benigno de la miastenia gravis, no debe ser propiamente observado como una verdadera neoplasia, sino más bien como el resultado de un grado marcado de hiperplasia*”.

### Terapia médica

Antes del descubrimiento de las colinesterasas, el tratamiento de la miastenia consistía en reposo en cama, alimentos ricos en calcio y, en ocasiones, tónicos a base de arsénico, quinina o estriquina. En 1929, Edgeworth, una médica que padecía de *miastenia gravis* (MG), ensayó consigo misma ingerir 8 g de efedrina y 0.1 g de amidopirina para tratarse algunos trastornos relacionados con su período menstrual, y observó mejoría de sus síntomas miasténicos (30). Sus manifestaciones clínicas retornaron después de discontinuar la droga, y mejoraron nuevamente cuando volvió a ensayar con 48 mg de efedrina como dosis diaria.

Walker, otra médica, en 1934 informó del uso del alcaloide de la fisostigmina en el tratamiento de la MG (98). Ella creyó que un agente similar al curare podría bloquear la neurotransmisión, y la fisostigmina podría contrarrestar este agente. La fisostigmina fue sugerida por Jolly en 1895 como el tratamiento de la MG, pero su sugerencia no fue continuada (46). Walker no sólo contribuyó al tratamiento, sino que también suministró evidencias para el defecto en la unión neuromuscular en esta enfermedad.

### Unión neuromuscular

La introducción de la fisostigmina en el tratamiento de la MG por Walker, condujo a la propuesta de que un defecto en la transmisión neuromuscular estaba asociado con la enfermedad, debido al efecto anticurare de la fisostigmina. Esta teoría fue difundida más tarde por Hamil y Walker (43) quienes lanzaron la hipótesis de que “*en la MG hay un defecto en las terminaciones nerviosas para producir acetilcolina o alguna sustancia afín, y que bajo el efecto de la droga, la destrucción de la sustancia es demorada*”. Dale y Feldbeig (98), presentaron la primera evidencia de que la acetilcolina podía ser el químico natural que transmite señales del nervio al músculo. Se demostró que los pacientes con MG son más sensibles al curare y a agentes parecidos que las personas sanas. Un defecto presináptico en la liberación de acetilcolina propuesto por Desmedt fue demostrado por Elmqvist (27, 31) por medio de electrodos intracelulares en los músculos intercostales de pacientes con MG que fueron sometidos a timectomía. Anormalidades ultraestructurales de la unión neuromuscular fueron descritas en 1955 por Robertis y Bennetty (28), en 1972 por Santa y col (80).

### Timectomía

Una vez que el enlace anatómico entre las anomalías tímicas y la *miastenia gravis* fue establecido, el acceso terapéutico lógico era la remoción del tejido anormal. Este razonamiento llevó a las primeras cuatro timectomías para la miastenia. El primer caso fue una timectomía transcervical de un espécimen con hiperplasia, asociada con tiroidectomía por una tirotoxicosis que cursaba con *miastenia gravis*. Intervención efectuada por Saverbruch en 1911 e informada por Schumacher y Roth (81). Posteriormente, el mismo Saverbruch realizó una tercera y cuarta timectomía en miasténicos con timomas. Ambos fallecieron una semana después por mediastinitis (2).

Continuando con esta línea de razonamiento y con el soporte científico de los doctores Barney y Brooks de Vanderbilt y Edward Churchill de Harvard, 25 años más tarde, Blalock (1936), reseco exitosamente un quiste tímico por vía transternal en una mujer de 21 años con *miastenia gravis* generalizada muy severa (12). Tres años más tarde, la paciente había experimentado completa remisión y permaneció bien por más de 20 años. Para 1941, Blalock había operado 6 pacientes, todos por vía transternal; ninguno tenía timoma. Él admitió que aunque no había una prueba conclusiva que la notable mejoría en la *miastenia gravis* fuese debida a la cirugía, aconsejaba, “*la exploración de la región tímica está indicada en todos los pacientes con miastenia gravis severa*” (13).

En 1949, Keynes informó 155 operaciones, 120 de las cuales no fueron por timomas, con una tasa de remisión del 65% (48). Keynes en Inglaterra, Clagett y Eaton (19) en los

Estados Unidos acogieron con gran entusiasmo la timectomía para el tratamiento de la MG. Pero en un principio hubo problemas: 1. La mortalidad operatoria fue alta, 15% (Blalock) a 33% (Keynes). 2. La morbilidad también fue alta, con falla respiratoria, el principal problema, siendo difícil de tratar porque los métodos de cuidados críticos no se habían desarrollado todavía. 3. La respuesta de la miastenia a la cirugía no fue uniforme, fue difícil de evaluar y frecuentemente fue desalentadora.

Blalock perdió su adhesión por la timectomía, mientras Keynes prosiguió con su insistencia, y a él se le debe el mérito de que algunos de los resultados pobres e impredecibles de la timectomía fueran explicados. Su primera observación fue llamar la atención a la presencia o no de un timoma, y estableció: "...*Un siniestro futuro de la enfermedad fueron los extremadamente malos resultados obtenidos con las primeras operaciones en pacientes con tumores tímicos .... el timoma introdujo un estado clínico diferente que demanda un enfoque diferente*" (49).

Entre tanto, Clagett había reunido una serie grande de timectomías y al analizar los resultados, llegó a una conclusión contraria, es decir, que la timectomía no influencia benéficamente el curso de la miastenia, y aconsejó únicamente la cirugía para la remoción de tumores debido a su carácter maligno potencial. De esta manera, Keynes categorizando los casos en grupos timomatosos y no timomatosos, consignó los efectos benéficos de la timectomía en los casos no timomatosos, mientras que reuniendo todos los casos en un solo grupo, Clagett llegó a la conclusión opuesta, por ejemplo, de que la miastenia no se beneficiaba de la cirugía. Más tarde, sin embargo, Eaton y Clagett admitieron "... *que las evidencias estadísticas coleccionadas en estudios controlados, han establecido el valor de la remoción del timo no neoplásico en mujeres...*" (29).

La timectomía transesternal permaneció como una operación enorme, lo cual apagó su ardor quirúrgico. El advenimiento de la mediastinoscopia en 1959 por Carlens (17), hizo que se reviviera la abandonada vieja timectomía transcervical. Usada primero por Akakura (5), Crile (20), y el propio Carlens (18), demostró ser mucho mejor tolerada que el acceso por esternotomía. Para 1987, Papatestas (71) había efectuado casi 1.000 operaciones por vía transcervical, especialmente para hiperplasia tímica. Pero esta vía de acceso, no resuelve el problema de la presencia de timomas y de tejido tímico ectópico a lo largo y ancho del mediastino, debido a su exposición limitada.

Avances en el manejo preoperatorio, la anatomía quirúrgica y el cuidado crítico postoperatorio y, primordialmente, los conocimientos más nuevos en la patogénesis de la miastenia, han hecho del acceso transesternal un procedimiento seguro, tanto para la hiperplasia como para el timoma. La tasa de mortalidad hoy es casi 0%, y la morbilidad es demasiado baja.

## Autoinmunidad

Está ampliamente aceptado que las anomalías neuromusculares en la *miastenia gravis*, son debidas a un proceso mediado por anticuerpos. Dos publicaciones en 1960, Nastuk y col (64) y Simpson (85) acomodaron la timología en una nueva fase con el concepto de que la *miastenia gravis* y los síntomas paratímicos son enfermedades autoinmunes. Simpson sugirió "... *que la miastenia es una respuesta autoinmune en el músculo, en la cual se encuentra un anticuerpo contra la proteína de la endoplaca. Esto podría tener la propiedad de bloquear en forma competitiva la acetilcolina ...*" Estudios subsecuentes, realizados particularmente por Almon y col (4) y Patrick y Lindstrom (72), demostraron realmente anticuerpos circulantes para los receptores de acetilcolina en la placa neuromuscular. Esto se ha convertido en una prueba específica para la presencia de *miastenia gravis*. En forma, por lo demás interesante, los niveles de tales anticuerpos no se correlacionan con la severidad de la miastenia ni la respuesta favorable a la timectomía, necesariamente baja tales títulos. Por lo tanto la disfunción inmune persiste, siendo mediada por los linfocitos circulantes.

Otro anticuerpo, éste contra el músculo esquelético (estriado), es encontrado en pacientes con timoma; cuando este tumor coexiste con miastenia, ocurren elevaciones de los niveles de anticuerpos antimúsculo estriado en casi el 100% de los casos y, por lo tanto, puede ser un indicador de un timoma oculto, aun si los métodos radiológicos fallan en demostrar el tumor. En caso de timoma sin miastenia, tales títulos de elevación de anticuerpos ocurren sólo en 25% de los pacientes con esta enfermedad (60).

Para satisfacer las evidencias de la autoinmunidad, se han esbozado cinco criterios que definen la patogénesis de los desórdenes mediados por anticuerpos. Primero, el anticuerpo está presente. En total, 80 a 90% de los pacientes con *miastenia gravis*, tienen anticuerpos en el suero contra los receptores de acetilcolina, que son detectados con ensayos estandarizados (97). Segundo, el anticuerpo interactúa con el antígeno blanco, el receptor de acetilcolina. En pacientes con *miastenia gravis*, la presencia de IgG en las uniones neuromusculares adyacentes a los receptores de acetilcolina, ha sido demostrada en el microscopio y por técnicas inmunoquímicas (33). Tercero, la transferencia pasiva, reproduce el cuadro de la enfermedad (94). Experimentos con esta técnica han probado la evidencia más directa del papel patogénico de los anticuerpos. Las inyecciones repetidas de IgG de pacientes con *miastenia gravis* en ratones, reprodujeron el cuadro característico de la enfermedad. Cuarto, la inmunización con el antígeno, produce un modelo de enfermedad (72). La inmunización de una variedad de especies de animales desde la rana a los primates, claramente demostró que una respuesta inmune dirigida contra receptores de acetilcolina, es capaz de reproducir la clave fisiológica, la clínica y

el cuadro diagnóstico de la miastenia. El modelo experimental de esta enfermedad ha sido particularmente útil para probar nuevas estrategias terapéuticas. Quinto, una reducción de los niveles de anticuerpos, mejoran la enfermedad. Cuando los niveles de anticuerpos de receptores de acetilcolina están reducidos por inmunosupresión o plasmaféresis, ocurre mejoría clínica en la gran mayoría de los pacientes (44).

Evidencias adicionales de la participación del sistema inmune incluyen la respuesta de los síndromes paratímicos a los corticosteroides, a las drogas inmunosupresoras y a la plasmaféresis.

Se ha observado que después de la administración de cortisona, hay una reducción en el tamaño de los timomas, junto con algún alivio de los síntomas de la miastenia. El mecanismo de reducción en el tamaño, es esencialmente el efecto linfólítico del esteroide. Las células epiteliales no se alteran. La cirugía subsecuente para timomas así tratados, muestran el tumor aún intacto sin evidencia de necrosis o destrucción, a pesar de la reducción en el tamaño. Hoy, la terapia corticosteroide con prednisona, es un tratamiento médico estándar efectivo para la *miastenia gravis* y otros síndromes paratímicos.

Un ataque más específico sobre el fenómeno autoinmune, es el uso de agentes inmunosupresores como la azatioprina (Imurán) por Mertens y col (61) y, experimentalmente, de ciclosporina.

Finalmente, la verdadera remoción de anticuerpos circulantes mediante la plasmaféresis, es ahora parte del armamentario antiinmune. Su uso, por períodos cortos, es efectivo en la preparación de los miasténicos para la cirugía y en el tratamiento de las crisis. Pero usarla por períodos largos no es práctico.

### Receptor de acetilcolina

En 1966, Lee y Tseng encontraron que una neurotoxina, veneno de serpiente, se unía de manera irreversible a la placa motora (54). Estas observaciones condujeron a la purificación del receptor de acetilcolina de la raya eléctrica por Miledi y col (62). En 1973, Frambrough y col (36) usaron alfa-bungarotoxina para colorear la unión neuromuscular en miasténicos. Encontraron menos del 30% de los sitios de unión en la placa muscular, comparados con músculos controles de individuos normales. Patrick y Lindstrom (72) pudieron producir en conejos, *miastenia gravis* inyectando receptores de acetilcolina de la raya eléctrica. En 1974, Almon y col (4) informaron que la globulina sérica de pacientes con MG, inhibe la unión de los receptores de alfa-bungarotoxina. En 1976, Lindstrom y col (56) señalaron la presencia de anticuerpos contra receptores de acetilcolina, en 85% de los pacientes con MG, y que la remoción de los anticuerpos mediante plasmaféresis, tuvo como consecuencia la mejoría temporal de los síntomas. El complemento y la inmunoglo-

bulina G, fueron demostrados en placas motoras por Engel y col (33). Finalmente, Lindstrom y Lambert establecieron 1978, la correlación entre los anticuerpos unidos a los receptores de acetilcolina y el mínimo potencial de las placas, en el músculo miasténico (57).

### Epidemiología

La *miastenia gravis* no es rara. La incidencia está relacionada con la edad y el sexo. Las mujeres se ven afectadas en la segunda y tercera década y los hombres en la sexta y séptima. La edad de iniciación, sin embargo, es cambiante. La forma familiar de la MG es rara. Pacientes en primer grado de consanguinidad, muestran una incidencia más alta que en otras enfermedades autoinmunes. La MG es una condición temporal que afecta a infantes nacidos de madres miasténicas. Se cree que es el resultado de la trasmisión de una sustancia humoral a través de la placenta. La MG congénita es la forma más rara de este desorden. Se le conocen dos formas, la más común de las cuales está presente en el nacimiento y es permanente, teniendo una distribución simétrica de los músculos extraoculares con oftalmoplejía completa. Esta variedad de MG, tiene una alta incidencia familiar.

La historia natural de la MG, por lo demás, permanece desconocida. Pueden ocurrir remisiones completas espontáneamente, pero la MG inducida farmacológicamente es más real. La remisión de la MG es definida como un estado asintomático, en el cual las medicaciones han sido retiradas. La miastenia hoy, no es una enfermedad fatal, si es diagnosticada y tratada en forma razonable en un tiempo prudente. La mejoría en la morbi-mortalidad está relacionada con la eficacia de las unidades de cuidados intensivos, con la disponibilidad para efectuar el intercambio del plasma y de drogas para la terapia inmunosupresora.

### MANIFESTACIONES CLINICAS

#### Síntomas

Los síntomas de la MG tienen ciertas características que, en los casos típicos, facilitan el diagnóstico en forma directa. El cuadro cardinal consiste en debilidad y fatigabilidad de los músculos esqueléticos. La debilidad tiende a incrementarse con la actividad repetida, y a desaparecer con el reposo. La ptosis palpebral y la diplopía ocurren tempranamente en la mayoría de los pacientes. Cuando los músculos faciales y bulbares están afectados, puede presentarse una risa característicamente deprimida o a manera de discurso nasal y, además, dificultad para masticar o deglutir (41). La diplopía se manifiesta particularmente durante la convergencia y la mirada fija hacia arriba. Estas alteraciones oculares, casi siempre ocurren durante la lectura o con motivo de grandes bebidas. La debilidad generalizada se desarrolla aproximadamente en 85% de los pacientes. Puede afectar los músculos de las extremidades en una distribución proximal, así como también el diafragma y los extensores del cuello. Si la debi-

lidad de los músculos respiratorios es demasiado severa para requerir ventilación mecánica, se dice que el paciente está en crisis miasténica. Pueden ocurrir exacerbaciones con el embarazo, las infecciones, los problemas emocionales, la menstruación y la exposición al calor o al sol.

Otra característica de la debilidad miasténica es la rápida pero corta mejoría como respuesta a las drogas colinérgicas (ej.: edrofonio). Se observan dramáticos resultados cuando hay signos objetivos tales como ptosis u oftalmoplejía o cuando la enfermedad se encuentra en estados tempranos.

### Signos

Al examen físico, los hallazgos están limitados al sistema motor sin alteración del sensorio, pérdida de los reflejos o de la coordinación. Por lo tanto, el examen físico es muy poco demostrativo en un paciente por lo demás sano y con miastenia. Hay que comprobar objetivamente la debilidad muscular, espontánea o por medio de inducción y excluir otras enfermedades neurológicas que la imiten. Las fuerzas deben ser documentadas cuantitativamente para la evaluación posterior del tratamiento. Las medidas cuantitativas más útiles, incluyen la abducción hacia adelante, la capacidad vital y la dinamometría de músculos selectivos. Durante el examen neurológico, los hallazgos positivos dependen de la debilidad muscular tal como la ptosis y la mirada fija paralítica. La respuesta pupilar está preservada. La boca puede estar abierta y el labio inferior evertido. La mandíbula puede caer. La palabra, en ocasiones, es disártrica y disfónica y la deglución difícil. En la historia y durante el examen, el clínico debe buscar siempre signos y síntomas de enfermedades que se asocian con *miastenia gravis* y anotarlos en la historia (Nomenclatura 1).

### Nomenclatura 1. Enfermedades asociadas con *miastenia gravis*.

- Timoma
- Tiroiditis de Hashimoto
- Tirototoxicosis
- Anemia perniciosa
- Polimiositis
- Artritis reumatoidea
- Sarcoidosis
- Lupus eritematoso diseminado
- Colitis ulcerosa
- Esclerosis múltiple
- Síndrome de Guillain-Barré
- Síndrome de Eaton-Lambert
- Distrofia muscular
- Vitiligo
- Anemia hemolítica autoinmune
- Pénfigo vulgar

### MATERIAL Y METODOS

Desde 1985 a 1997, es decir, en un período de 12 años, hemos reunido 95 casos de timentomías, efectuadas como protocolo para el tratamiento de la *miastenia gravis*. Ocheta y tres se llevaron a cabo en el Hospital San Juan de Dios de Bogotá, y 12 en el Hospital de Santa Clara de esta ciudad. Las cifras indican que en ese lapso hubo un promedio de 8 casos por año. No se tuvieron en cuenta 65 intervenciones efectuadas con anterioridad, por fallas en las historias clínicas. Los casos más numerosos ocurrieron en mujeres, 76, y en 19 hombres. Las edades oscilaron entre 15 y 55 años, con una edad promedio de 32. Los signos y síntomas predominantes se caracterizaron por ptosis, diplopía, debilidad generalizada, especialmente en las extremidades. En algunos prevalecieron los síntomas respiratorios. En un alto porcentaje, 90%, desde la iniciación de los síntomas y la realización de la timentomía, transcurrieron aproximadamente 14 meses, los cuales fueron cubiertos con el tratamiento médico. La electromiografía y la prueba del edrofonio (Tensilon) fueron constantes para confirmar el diagnóstico. No en todos los casos fue posible la determinación de los títulos de anticuerpos antirreceptores de acetilcolina. En la mayoría, si no en todos, de rutina se efectuó la tomografía axial computarizada (TAC) del tórax. La timentomía transesternal ampliada fue la técnica preconizada.

En las mujeres jóvenes se prefirió una incisión transversa submamaria bilateral, por razones estéticas. La casuística muestra 3 timomas en 2 hombres y 1 mujer. El resultado final en el seguimiento de la *miastenia gravis*, señala 1 caso bueno, 1 regular y 1 malo (el ocurrido en la mujer). Los demás estudios histológicos fueron registrados como hiperplasia tímica. Mortalidad 0, morbilidad quirúrgica muy baja. Los resultados obtenidos indican una remisión en 30 a 60% de los casos; sin cambios en 5 a 10%; y empeoramiento en pocos casos.

### CLASIFICACIÓN

La severidad clínica de la *miastenia gravis* generalmente es graduada, funcional y regionalmente, de acuerdo con una escala aconsejada por Osserman (69). Es la clasificación más ampliamente usada, la cual es particularmente útil para medidas terapéuticas (Nomenclatura 2). Pero la enfermedad también ha sido clasificada en varias formas de acuerdo con la edad de iniciación, la severidad, la tasa de progresión, la distribución de la debilidad muscular y si el paciente tiene o no serología positiva para anticuerpos contra los receptores de acetilcolina (AChR).

### Nomenclatura 2. Clasificación de la *miastenia gravis* (Osserman).

- Ocular (Clase I)
- Generalizada (Clase II)
- Leve (IIa)

Moderada (IIb)  
Severa (III)  
Crisis (IV)

También se ha clasificado de acuerdo con la causa (Nomenclatura 3). Esta clasificación tiene implicaciones diagnósticas y terapéuticas. La MG inducida por drogas es rara. La historia del uso de la droga es esencial en el estudio de cualquier paciente con MG. Ellas no sólo pueden conducir a una enfermedad parecida a la MG, sino que la pueden exacerbar.

**Nomenclatura 3.** Clasificación etiológica de la *miastenia gravis*.

#### ***Iatrogénica (inducida por drogas)***

- Antibióticos: neomicina, estreptomycin, gentamicina, tetraciclina
- Antihipertensivos: guanetidina
- Antidepresivos: carbonato de litio
- Antiarrítmicos: procainamida, quinidina, betabloqueadores
- Antiepilépticos: trimetadione, fenitoína
- Antiinflamatorios: cloroquina, penicilamina
- Otros: magnesio - clorpromazina
- Diuréticos

#### **Autoinmune**

La MG inducida por la penicilina fue documentada primero por Bucknall y colaboradores en pacientes con artritis reumatoidea (15). Más tarde se informó en pacientes con escleroderma y enfermedad de Wilson. La MG inducida por la G-penicilamina, con frecuencia es ocular y se resuelve cuando se suspende la droga. Esta forma de MG es similar a la autoinmune idiopática desde el punto de vista electrofisiológico e inmunológico, y puede tener niveles séricos elevados de anticuerpos contra los receptores de acetilcolina (AChR). El tratamiento de esta modalidad es la suspensión del medicamento. En ocasiones la recuperación es lenta. Se recomienda que, si los síntomas no mejoran después de 1 año, el paciente sea tratado con drogas inmunosupresoras. Los inhibidores de la colinesterasa alivian la enfermedad (3, 21).

#### **DIAGNOSTICO**

Es esencial establecer el diagnóstico de MG en forma inequívoca, excluyendo otras condiciones que imiten la enfermedad, y buscar desórdenes asociados que puedan influenciar la escogencia del tratamiento. La historia y el examen físico, suministran la guía más importante (Guía de diagnóstico 1). Las pruebas de laboratorio, confirman la impresión clínica y excluyen otras posibilidades (Guía de diagnóstico 2). En general, cualquier paciente con debilidad muscular

que afecte los músculos de los ojos con fluctuaciones, con reflejos y sensorio normales, se le debe considerar portador de MG hasta cuando se demuestre lo contrario.

#### **Guía de diagnóstico 1**

##### **Historia clínica**

Iniciación con ptosis fluctuante o diplopía que empeora con el uso repetitivo y mejora con el reposo.

Disfagia, disnea, disfonía fluctuantes, con o sin síntomas oculares o debilidad generalizada, que empeoran con el uso repetido y mejoran con el reposo.

Debilidad fluctuante de los miembros asociada con debilidad de los músculos bulbares.

Síntomas oculares persistentes (1-2 años), no excluyen el diagnóstico de MG.

##### **Examen físico**

Debilidad de los músculos oculares, bulbares o de las extremidades

Tono y grosor muscular normal

Reflejos y sensorio normales

Inducción a la debilidad muscular con el ejercicio.

#### **Guía de diagnóstico 2**

##### **I. Estudios recomendados para todos los pacientes miasténicos**

Eritrosedimentación

Anticuerpos antinucleares

Pruebas de función tiroidea

Factor reumático

Anticuerpos antitiroglobulina

Química sanguínea

Pruebas para tuberculosis

Rx de tórax - TAC de tórax

Densitometría ósea en pacientes de edad

Pruebas de función pulmonar en miastenia generalizada y aguda

##### **II. Estudios para demostrar defectos en la transmisión neuromuscular**

a) Farmacológicos

Edrofonio (Tensilon)

Neostigmina (Prostigmina)

b) Electrofisiológicos

Estimulación nerviosa repetitiva

Electromiografía con aguja

Electromiografía de una sola fibra.

### III. Estudios para demostrar una respuesta anormal inmune contra la endoplaca y el músculo

Anticuerpos contra los receptores de acetilcolina  
Anticuerpos antimúsculo estriado.

Las pruebas de laboratorio son esenciales y se sugiere seguir un orden: las pruebas de anticolinesterasa permiten que la acetilcolina que es liberada de la terminación nerviosa, interactúe con el limitado número de receptores de acetilcolina de las uniones, con la resultante de que se intensifican las fuerzas de los músculos miasténicos. El inhibidor de la estearasa de la acetilcolina (AChE) más comúnmente usado es el edrofonio (Tensilon), debido a la rápida iniciación de su acción (30 segundos) y a la corta duración de sus efectos (5 minutos). Fue introducido como prueba diagnóstica en 1952 por Osserman y Kaplan (70). La prueba es sencilla, rápidamente disponible y barata. Se puede efectuar en el consultorio, excepto en pacientes con enfermedad pulmonar crónica o con arritmias cardíacas. Se considera positiva cuando la mejoría es dramática e inequívoca para debilidad muscular objetiva (Figura 1). No todos los músculos raccionan lo mismo.

Diez mg de edrofonio generalmente están contenidos en 1 mL; una jeringa adicional con 1 mg de atropina debe estar disponible. La dosis de prueba es administrada intravenosamente. Los signos de hipersensibilidad son: broncoespasmo, bradicardia, náuseas y debilidad profunda (25).

Una prueba positiva del edrofonio debe ser interpretada en el contexto clínico, debido a que la prueba puede ser positiva en otras enfermedades neuromusculares o del tallo cerebral.

Pueden usarse agentes como el metilsulfato de neostigmina (prostigmina) para el diagnóstico de MG, y su acción se inicia a los 5 o 10 minutos. Si se administra intravenosamente sus efectos se observan 1 a 2 minutos después:

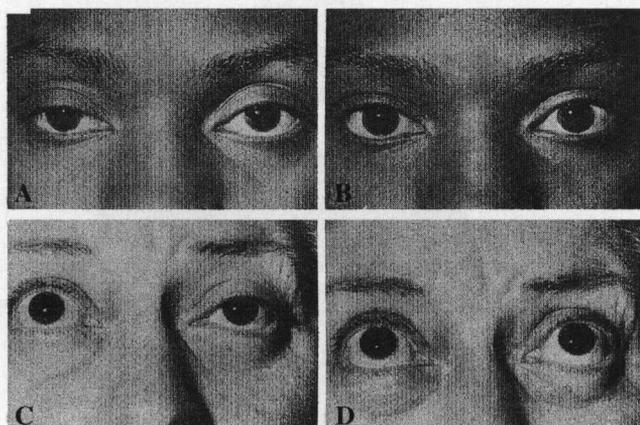


Figura 1. Ejemplos de una respuesta positiva al edrofonio (Tensilon).

- A- Ptosis bilateral
- B- Recuperación normal de la elevación de los párpados
- C- Ptosis unilateral y parálisis bilateral para la elevación
- D- La administración de edrofonio elimina la ptosis y restaura los movimientos verticales de los ojos.

*Estudios electrofisiológicos.* Estimulación nerviosa repetitiva. En esta prueba, el estímulo eléctrico es derivado hacia el nervio, en un índice de 3 por segundo y los potenciales de acción son registrados desde electrodos de superficie sobre el músculo. Una rápida reducción de la amplitud (Figura 2) de los potenciales evocados de la acción muscular (respuesta disminuida del 15%) se considera una respuesta positiva (25). La prueba no es positiva en todos los músculos; se incrementa si el nervio proximal y distalmente es estimulado, si la temperatura intramuscular se aumenta o la prueba es conducida bajo condiciones isquémicas.

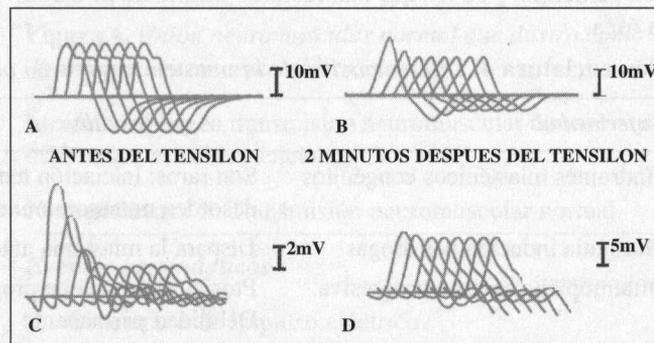


Figura 2. Estimulación repetitiva del nervio mediano a 3 estímulos por segundo.

En la figura se observa:

- A- Registro de un individuo normal
- B- Disminución de la amplitud en 40% en un hombre con MG conocida
- C- Una mujer de 19 años con miastenia gravis severa, muestra el estímulo repetitivo sobre el nervio cubital y el registro del músculo abductor, antes del edrofonio.
- D- Dos minutos más tarde, después de 10 mg intravenosos de tensilon.

*Estudios para demostrar una respuesta anormal inmune-anticuerpos antirreceptores acetilcolina.* Las pruebas anticolinesterasa y la estimulación repetitiva de nervios, son las menos sensibles y específicas para la MG. La determinación de los niveles plasmáticos de anticuerpos contra los receptores de acetilcolina tiene más especificidad, pero sólo son detectables en el 85% de los pacientes con *miastenia gravis* generalizada y son más bajos aún en los portadores (50%) con debilidad puramente ocular (56, 97). El grado de positividad de los niveles, no se correlaciona con la severidad de la enfermedad. El nivel, sin embargo, disminuye con la me-

moria clínica cuando el paciente está recibiendo prednisona u otras drogas inmunosupresoras o ha sido sometido a timectomía y después de plasmaféresis (52).

Los pacientes miasténicos seronegativos (15-20%), son similares en la presentación clínica a los seropositivos y en los hallazgos electrofisiológicos. La terapia para ambas formas es similar. El suero de miasténicos seronegativos, puede producir, experimentalmente, *miastenia gravis*.

*Anticuerpos estriados.* Los anticuerpos estriados fueron introducidos en el diagnóstico de la MG, por Straus y col (90). Ochenta por ciento de los pacientes con timoma y MG, y sólo el 24% sin timoma, tienen pruebas serológicas positivas para anticuerpos antimúsculo estriado (str-ab), pero una prueba serológica negativa no excluye el timoma. Los falsos positivos se observan en pacientes con carcinoma de células pequeñas del pulmón, en los que se hallan en tratamiento con penicilina y en los que han recibido trasplante de médula ósea.

**Nomenclatura 4.** *Diferenciación de la miastenia gravis de otros desórdenes neurológicos.*

<i>Enfermedad</i>	<i>Aspectos clínicos</i>	<i>Pruebas diagnósticas</i>
Síndromes miasténicos congénitos	Son raros; iniciación temprana; desorden no autoinmune	Pruebas electrofisiológicas e inmunocitoquímicas
Miastenia inducida por drogas	Dispara la miastenia autoinmune	Se recupera en semanas después de retirar la droga
Oftalmoplejía externa progresiva	Ptois-oftalmoplejía progresiva. Debilidad permanente	Biopsia muscular, ECG
Esclerosis lateral amiotrófica	Atrofia y debilidad muscular asimétrica. Hiperreflexia-Movimientos de los ojos normales	EMG. Velocidad de conducción nerviosa
Hipertiroidismo	Exacerbación de la miastenia. Debilidad generalizada	Funcion anormal del tiroides
Botulismo	Debilidad generalizada Oftalmoplejía	Pupilas dilatadas Respuesta incrementada a estímulos repetitivos
Síndrome miasténico Lambert-Eaton	Debilidad proximal de cadera y hombros. Parestesias	Estimulación nerviosa repetitiva. Anticuerpos contra los canales del calcio
Parálisis periódica	Debilidad intermitente generalizada de los miembros después del ejercicio o de alta ingesta de carbohidratos	Niveles de potasio durante el ataque Biopsia muscular
Síndrome de Guillain-Barré	Debilidad ascendente de los miembros	Estudio del LCR Velocidad de conducción nerviosa
Esclerosis múltiple	Oftalmoplejía bilateral. Signos motores de neurona superior	Resonancia magnética Estudio del LCR
Poliomiositis	Debilidad proximal simétrica	CK sérico
Dermatomiositis	con o sin rash cutáneo	EMG Biopsia muscular.

Otros anticuerpos que frecuentemente son detectados en el suero de pacientes con MG son: los anticuerpos contra las células del neuroblastoma, contra las células epiteliales tímicas y los anticuerpos antinúcleos. Los antitiroideos y anticélulas parietales del estómago, son a menudo detectados en la miastenia ocular (79).

**DIAGNOSTICO DIFERENCIAL**

En el diagnóstico diferencial de la MG deben considerarse otras entidades que causan debilidad muscular, por ser este un estado patológico que se le conoce como imitador de muchas enfermedades neuromusculares y no neuromusculares. En esos desórdenes se incluyen síndromes miasténicos congénitos, miastenia droga-inducida, hipertiroidismo, botulismo, síndrome miasténico de la Lambert-Eaton, etc. (Nomenclatura 4). Los síndromes miasténicos congénitos son raros; generalmente empiezan en la primera infancia y requieren pruebas inmunohistoquímicas para su comprobación. La función tiroidea debe investigarse en todos los pacientes con MG.

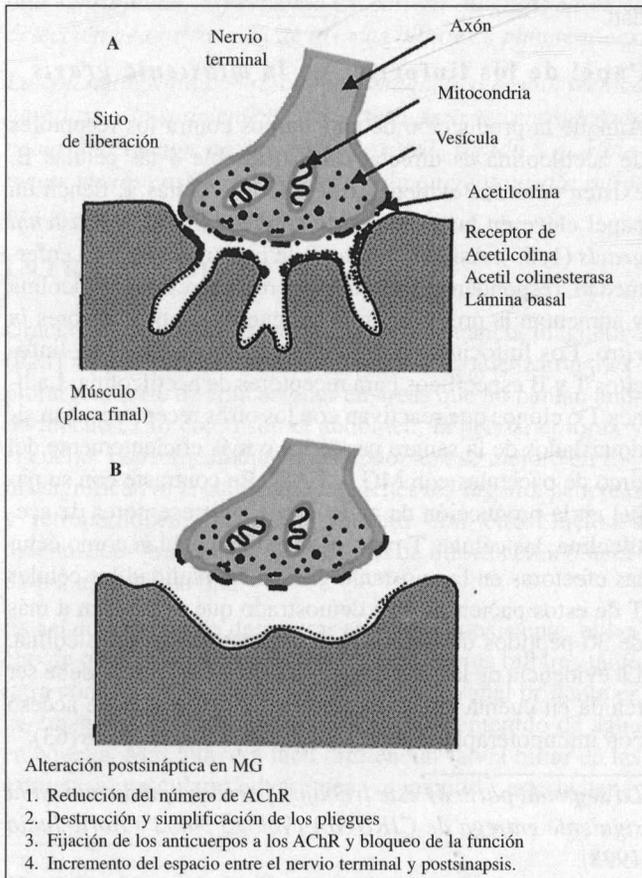
ECG = electrocardiograma; EMG = electromiograma; LCR = líquido cefalorraquídeo; CK = creatina quinasa.

**FISIOPATOLOGIA**

**Anatomía normal de la unión neuromuscular**

La unión neuromuscular normal en el músculo esquelético, consiste en un nervio terminal o membrana presináptica que contiene mitocondrio, retículo endoplasmático rugoso y vesículas sinápticas. Cada vesícula contiene moléculas del neurotransmisor acetilcolina (ACh). Las vesículas con las moléculas de acetilcolina, son llamadas quantas, las cuales son empacadas en la zona activa (Figuras 3 y 4).

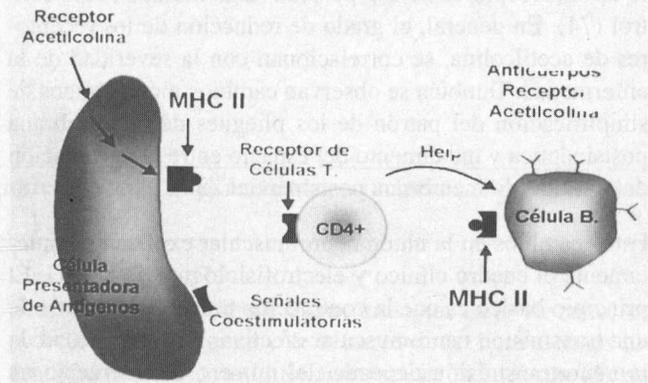
El nervio motor terminal en la unión neuromuscular reposa dentro de pliegues o indentaciones en la superficie de las fibras musculares. El espacio entre estas dos membranas, es referida como hendidura sináptica. La zona activa está constituida por salidas de voltaje de canales de calcio. Los múltiples pliegues de la membrana muscular o postsinápticas incrementan grandemente la superficie y están orientados en forma perpendicular al eje longitudinal de la terminación nerviosa suprayacente. Los receptores de acetilcolina están localizados (AChR) en el vértice del pliegue. La esterasa de acetilcolina (AChE), lo está en el fondo del pliegue.



**Figura 3.** Unión neuromuscular

- A. Unión neuromuscular
- B. Unión neuromuscular de un paciente con *miastenia gravis*.

La espontánea liberación de ACh, produce un subumbral de potencial conocido como miniatura EPP. Cuando el número de quantas liberadas por la sinapsis bajo la acción del nervio produce un potencial fuerte (supra umbral), genera una EPP que origina una contracción muscular. El magnesio y el calcio intracelular, influyen la liberación de ACh.



**Figura 4.** Unión neuromuscular normal que ilustra cómo se observa al microscopio electrónico.

La secuencia de la transmisión neuromuscular normal se esquematiza en la Nomenclatura 5.

**Nomenclatura 5.** Transmisión neuromuscular normal.

**Eventos presinápticos**

1. Generación de impulso eléctrico
2. Movimientos del impulso o potencial de acción bajo los axones terminales y membrana presináptica
3. Activación de los canales de calcio, con flujo de calcio hacia la terminación nerviosa y liberación de ACh.

**Eventos postsinápticos**

1. Fijación de la ACh a los AChR
2. Incremento de la permeabilidad de los canales al catión y al influjo de cationes
3. Producción del potencial de la placa terminal, lo cual despolariza la membrana muscular e inicia la acción potencial
4. Hidrólisis del exceso de ACh por la AChE y recaptación de la colina por la terminación nerviosa para sintetizar más ACh.

**La unión neuromuscular en la *miastenia gravis***

La anomalía básica en la *miastenia gravis* es una disminución en el número de receptores de acetilcolina (Figura 3B). Esto fue demostrado por primera vez por el uso de la toxi-

na de serpiente, la alfa bungarotoxina, marcada radioactivamente, la cual se une específica, cuantitativa e irreversiblemente a los receptores de acetilcolina del músculo esquelético (22). Estudios de especímenes de músculo, obtenidos por biopsia, mostraron que las uniones neuromusculares de pacientes con *miastenia gravis*, tienen sólo una tercera parte de los receptores de una persona sana, tomada como control (74). En general, el grado de reducción de los receptores de acetilcolina, se correlacionan con la severidad de la enfermedad. También se observan cambios morfológicos de simplificación del patrón de los pliegues de la membrana postsináptica y un aumento del espacio entre la terminación del nervio y la membrana postsináptica (34).

Estos cambios en la unión neuromuscular explican completamente el cuadro clínico y electrofisiológico de la MG. El principio básico es que la contracción muscular depende de una transmisión neuromuscular efectiva, y la efectividad de la neurotransmisión depende del número de interacciones entre las moléculas de acetilcolina y los receptores de ésta. En las uniones neuromusculares normales los potenciales en la placa terminal son más que suficientes para generar potenciales de acción muscular consistentemente, sin fallas. En las uniones miasténicas la disminución del número de receptores de acetilcolina resulta en disminución de la amplitud de los potenciales en la placa final con fallas para producir potenciales de acción en algunas fibras. Cuando la transmisión falla en muchas uniones, el poder del músculo está reducido, con la manifestación clínica de debilidad. Cuando las contracciones son repetidas, el poder del músculo progresivamente declina como resultado de la falla de la transmisión en más y más uniones neuromusculares. Esta es la consecuencia de la reducción de los receptores de acetilcolina en las uniones miasténicas (32).

### Los receptores de acetilcolina

El receptor nicotínico de acetilcolina del músculo esquelético es el blanco de la respuesta autoinmune en la *miastenia gravis*. Este receptor normalmente recibe renovación continua en la unión neuromuscular. Los nervios motores tienen un papel importante en este proceso regulando la síntesis, la composición de sus subunidades, distribución y degradación de esos receptores. Existe evidencia sustancial de que la transmisión neuromuscular, tiene un papel clave en la regulación neural de estos fenómenos (102).

El deterioro de la transmisión, induce a transcripción incrementada de genes de acetilcolina. Este proceso de cambio y renovación de los receptores de acetilcolina, permiten su recuperación completa en pacientes con *miastenia gravis*, una

vez que el ataque autoinmune ha sido controlado. Uno de los más importantes avances en la biología de los receptores, ha sido la secuencia y clonación de genes para todas las subunidades del receptor de todas las especies, incluyendo a los humanos (23, 65). Por medio del uso de la ingeniería genética, es posible producir ahora fusión de proteínas consistentes en grandes estiramientos o subunidades enteras de los receptores de acetilcolina. Han sido producidos receptores estructural y funcionalmente intactos insertando subunidades mensajeras de RNA (mRNA) dentro de las células. Estos receptores generados por la biotecnología moderna, pueden ser importantes en forma extrema, en las estrategias terapéuticas futuras.

Los anticuerpos reducen el número de receptores de acetilcolina disponibles por tres mecanismos: acelerada endocitosis con degradación; bloqueo funcional de los sitios de unión de la acetilcolina; y daños mediados por el complemento. De manera interesante los anticuerpos de algunos pacientes tienen un efecto más pronunciado en la degradación, mientras que otros producen un bloqueo más marcado de dichos receptores. La capacidad que tienen para unirse al complemento, indudablemente contribuye a su patogenicidad.

### Papel de los linfocitos en la *miastenia gravis*

Aunque la producción de anticuerpos contra los receptores de acetilcolina es directamente atribuible a las células B, existen extensas evidencias de que las células T, tienen un papel clave en la respuesta de anticuerpos en la *miastenia gravis* (1, 55). Así, las células T de pacientes con esta enfermedad, responden al estímulo con receptores de acetilcolina y aumentan la producción de anticuerpos antirreceptores *in vitro*. Los linfocitos de la sangre periférica, incluyen linfocitos T y B específicos para receptores de acetilcolina. La línea T o clonos que reactivan con los otros receptores, han sido aislados de la sangre periférica o más eficientemente del timo de pacientes con MG (45, 58). En contraste con su papel en la producción de anticuerpos antirreceptores de acetilcolina, las células T probablemente no actúan como células efectoras en la *miastenia gravis*. En realidad las células T de estos pacientes, han demostrado que responden a más de 30 péptidos derivados de los receptores de acetilcolina. La evidencia de la heterogenicidad de las células T, debe ser tenida en cuenta cuando sean diseñadas las vías de acceso con inmunoterapia específica dirigida a estas células (63).

---

*La segunda parte de este trabajo aparecerá publicada en la siguiente entrega de CIRUGIA (Vol. 13 No. 2 - Abril-Junio 1998).*