

REVISTA DE NEURO-PSIQUIATRIA

Cátedra de Psiquiatría y Neurología

Lima

Junio, 1938

T. I. No. 2

SOBRE UN CASO DE MIASTENIA GRAVIS

Consideraciones generales sobre las miopatías

Por **LUIS D. ESPEJO**

Dice **GULLAIN**, en el prefacio de la primera serie de sus **Etudes Neurologiques**, que "la moderna neurología debe saber apelar a todos los métodos bacteriológicos, físicos y químicos que, en la evolución de todas las ramas de las ciencias médicas, han abierto tantos horizontes nuevos". Las recientes investigaciones realizadas en el campo de ciertas miopatías demuestran cuan fecundos resultados pueden obtenerse con la aplicación de los modernos métodos aportados por las ciencias biológicas, auxiliares indispensables de la medicina, en la dilucidación de tantos procesos fisiopatológicos y la resolución de arduos problemas terapéuticos.

Desde la primera descripción sistemática de las miopatías hecha por **DUCHENNE**, en 1861, hasta los recientes trabajos de **OPPENHEIM**, **BABINSKI**, **THOMAS**, **SOUQUES** y otros, el estudio y clasificación de las afecciones musculares eran exclusivamente topográficos. Dominaba, como dice **MELDOLESI**, un criterio nosográfico. Hasta esa época, puede decirse, el esfuerzo de los investigadores y clínicos se reducía a vanos intentos de clasificación nosoclínica y mera exposición de hipótesis etiopatogénicas de frágil asidero. A partir de 1925, **MARINESCO** y posteriormente **PAULIAN**, inician interesantes trabajos de investigación encaminados a establecer sólidas bases fisió e histopatológicas de las miopatías, especialmente de la miastenia gravis, dolencia considerada como enigmática. Las investigaciones posteriores en el estudio de los procesos químicos del sistema muscular estriado, los resultados terapéuticos de los amino-ácidos, especialmente en la miastenia gravis, y, por último, las notables experiencias sobre la transmisión del influjo nervioso por "mediadores químicos", han contribuido a esclarecer, un tanto, el mecanismo íntimo de algunas miopatías, y abierto amplia vía para investigaciones futuras.

Es difícil establecer actualmente el concepto de miopatía. Hasta hace poco tiempo se reunían las afecciones musculares en tres grandes grupos : el primero, constituido por las llamadas miopatías primitivas progresivas o amiotrofias progresivas primitivas "debidas a una lesión inicial de la fibra muscular misma, con integridad completa del sistema nervioso central y periférico"; el segundo, formado por las denominadas miopatías progresivas secundarias o amiotrofias progresivas secundarias, "debidas a una destrucción progresiva de las células motrices del cuerno anterior de la medula" (VAN GEHUCHTEN); el tercero, muy heterogéneo, de etiopatogenia múltiple, de origen a veces infeccioso, y constituyendo, como la atonía muscular congénita o miotonía congénita de OPPENHEIM, forma de pasaje entre las miopatías progresivas de origen muscular y las miopatías de origen espinal o mielopáticas. Este último grupo es denominado, por algunos autores, "Distrofias musculares". Es en el dominio de estas distrofias musculares propiamente dichas que se han efectuado verdaderos progresos en cuanto a la fisiopatogenia y terapéutica, especialmente en la miastenia gravis y la distrofia muscular progresiva.

El punto de partida en el estudio contemporáneo de las distrofias musculares es, indudablemente, la introducción de la terapéutica amino-ácida. Al respecto, dicen TRIPOLI, Mc. CORD Y BEARD : "El advenimiento de la terapia amino-ácida en el tratamiento de la miastenia gravis y de las distrofias musculares ha abierto un vasto y fértil campo al esfuerzo científico, de tal manera que la investigación bioquímica de estos casos suministrará, en el porvenir, interesantes e importantes contribuciones, particularmente en cuanto se refiere al perturbado metabolismo creatina-creatinina, al proceso fisiopatológico, al diagnóstico diferencial y al pronóstico".

Las observaciones fundamentales de THOMAS, de MILHORAT y TECHNER, a partir de 1932, continuadas por KOSTAKOW, BUTT, BEARD y TRIPOLI y BOOTHBY, han demostrado el valor de la terapéutica amino-ácida en las distrofias musculares; pero, muy especialmente, en la miastenia gravis y la distrofia muscular progresiva. REINHOLD, CLARK, CUSTER, KINGSLEY y Mc CONNELL han estudiado especialmente los cambios en la estructura y composición de los músculos estriados en las distrofias musculares después de la administración de glicocola o glicina; y BOOTHBY, en colaboración con ADAMS y POWER, han estudiado de-

talladamente los cambios metabólicos en la miastenia gravis, principalmente el metabolismo de la creatina-creatinina, consecutivo a la ingestión de amino-ácidos.

Conviene recordar, ante todo, algunas nociones fisiológicas sobre el metabolismo de la creatina. De acuerdo con las investigaciones más recientes, la musculatura contiene la casi totalidad de la creatina del organismo : 90 a 140 gramos en el hombre adulto. Está igualmente averiguado que la creatina juega papel primordial, esencial, en el tonus y la nutrición del músculo. Así, por ejemplo, aumenta en las contracturas y disminuye, al contrario, en las enfermedades caquetisantes.

La creatina se elimina, ordinariamente, en la orina bajo la forma de creatinina : la cantidad eliminada en 24 horas es de 1 a 2 gramos aproximadamente. La creatinina es, pues, un producto del metabolismo creatínico. De origen casi exclusivamente endógeno, la creatina es un resultado de la actividad bioquímica del músculo; sin embargo puede utilizar la creatina aportada por la alimentación hasta cierto límite : existe, pues, un índice de tolerancia a la creatina, no mayor de 1 a 2 grs., después del cual ésta es eliminada, en estado normal, relativamente en pequeña cantidad. La creatina se encuentra en combinación con el fósforo, bajo la forma de ácido fosfocreatínico o fosfágeno. Este ácido, combinación de ácido fosfórico y creatina o guanidina metilacética, descubierto por EGGLETON e identificado por FISKE y SUBRAROW, en 1927, juega papel importantísimo en el mecanismo de la contracción muscular : constituye su substratum químico. Esta cuestión, sobre la cual trataremos posteriormente, constituye un descubrimiento "revolucionario" en el dominio del estudio de los procesos químicos del tejido muscular estriado; asunto que permite la mejor comprensión de los trastornos bioquímicos que condicionan las perturbaciones cuyo conjunto semiológico constituye la distrofia muscular. Según los trabajos americanos recientes, la creatina sería un producto de síntesis formado a expensas de la glicocola o glicina, el más elemental de los ácidos aminados. En efecto, estos autores demuestran que sólo los productos ricos en glicocola son capaces de intervenir en el metabolismo creatínico.

Decíamos que recientes estudios habían revolucionado el antiguo concepto de la bioquímica muscular. En efecto, a la clásica teoría de MEYERHOF-HILL que esquemáticamente expuesta

se reduce a la transformación del glicógeno muscular en lactacidógeno de EMDEN, que da, a su vez, ácido láctico y ácido fosfórico, en la fase anaerobia y que, luego, por combustión de una parte del ácido láctico, se transforma nuevamente en glicógeno, en la fase aerobia, ha sucedido, debido a las investigaciones de EINER LUNDSGAARD, principalmente, la novísima teoría de la bioquímica de la contracción muscular. En esta teoría también se distinguen dos fases: anaerobia y aerobia. En la primera (anaerobia) se admite, que bajo el influjo del sistema nervioso, y por un mecanismo ignorado, se produce un "clivaje" del fosfágeno (ácido creatinfosfórico). Esta reacción, que es exotérmica, da lugar a la contracción. Este desdoblamiento de la molécula de fosfágeno da lugar a dos cuerpos: el ácido fosfórico y la creatina. Ahora bien, si el clivaje del fosfágeno se efectúa en un medio cuyo pH sea un tanto inferior a 7, se produce una reacción alcalina del músculo. "La liberación de la valencia menos ácida del ácido fosfórico es, en efecto, ampliamente contrabalanceada por la aparición de una función guanidina". Esta función guanidina parece jugar papel principalísimo, esencial, en el trabajo muscular; así, en los invertebrados se encuentra, en lugar del ácido creatinfosfórico, el ácido argininafosfórico." De todos modos, como dice FONTES, "la liberación del ácido fosfórico mineral, a expensas de la fosfocreatina, es ciertamente un hecho capital para el desencadenamiento de la glicogenolisis". "El músculo en reposo contiene la diastasa glicogenolisante, la adeninapironucleótide y el magnesio, pero carece de ácido fosfórico inorgánico. La aparición de este ácido fosfórico mineral permite al sistema funcionar". Se ve, pues, que el músculo, en anaerobiosis, dispone, de acuerdo con el estado actual de nuestros conocimientos, de una fuente de energía, substratum de la contracción: la hidrólisis de la fosfocreatina. En cuanto al mecanismo de la glicogenolisis, desencadenado por el desdoblamiento de la molécula fosfocreatínica y la producción de ácido fosfórico, es muy complejo. En la glicogenolisis intervienen diversos elementos: la apozinasa muscular de NEUBERG, y la codiastasa. Esta última no es otra cosa que la reunión de tres compuestos: fosfatos, sales de magnesio y ácido adenilpirofosfórico, estos elementos son indispensables para que se produzca la glicogenolisis. Con la intervención de estos diversos factores la glicogenolisis desarrolla sus diversas etapas: la fosforilización, es decir el ingreso de la molécula azucarada en distintos ésteres del ácido fosfórico, y el clivaje de la mo-

lécula azucarada, después del acto preparatorio de la fosforilización, que da lugar a la formación de metilglioxal y ácido láctico.

Después de la fase anaerobia, que hemos descrito sintéticamente, continúa la fase aerobia o fase de reconstrucción molecular. A consecuencia de la energía liberada por la combustión de los productos de la glicogenolisis, se produce la resíntesis de la fosfocreatina; esta reconstitución del fosfágeno puede realizarse tanto con la energía suministrada por una reacción de hidrolisis, como con la de una reacción de oxidación. Sin embargo, estudios muy interesantes sobre esta cuestión, inclinan a pensar que en ciertas circunstancias, la hidrolisis muscular puede impedir la resíntesis de la fosfocreatina, y, por consiguiente, disminuir su concentración en el músculo. En este fenómeno de reversibilidad, parece que los lípidos y los prótidos pueden substituir a los glúcidos en la resíntesis del fosfágeno, según se desprende de las experiencias de TH CAHN y HOUGET, citados y comentados por FONTES. La contracción muscular, en síntesis, se efectúa esencialmente en virtud de la siguiente reacción reversible: la fosfocreatina se desdobra en ácido fosfórico y creatina y estos cuerpos se combinan nuevamente para dar lugar a la fosfocreatina.

Este breve recorrido a través de los procesos químicos de la contracción muscular son indispensables, repetimos, para poder comprender los fenómenos patológicos que se operan en ciertas miopatías.

Del grupo de las miopatías sólo la distrofia muscular progresiva y la miastenia gravis han beneficiado, por decirlo así, de los modernos estudios del metabolismo general y, particularmente, muscular.

La distrofia muscular progresiva fué objeto, otrora, de discusiones entre neurologistas y miogenistas, hasta que ha poco tiempo se iniciara la revisión del problema miopático. Es a GINO MELDOLESI a quien se debe un estudio completo y bien documentado de este síndrome. Según este autor, la distrofia muscular progresiva constituye una enfermedad autónoma, con características clínicas y anatomopatológicas definidas.

Desde el punto de vista clínico, sus caracteres son los siguientes: 1) evolución fatal, inexorable; 2) lesiones musculares especiales; 3) trastornos del metabolismo general y muscular característicos; 4) herencia familiar constante y "miopathische dia-

these"; y, 5) presencia constante de definidos y severos cambios de la capacidad digestiva.

Una rápida y sucinta explicación de los caracteres arriba mencionados, nos permitirá formarnos un criterio respecto a los progresos realizados, últimamente, en el campo de las afecciones musculares, y que marcan un evidente adelanto en la neurología contemporánea.

La distrofia muscular progresiva, como lo indica su denominación, es un proceso inexorable. Es posible el alivio por algún tiempo y aun largos años, pero la extensión y severidad de la enfermedad siguen un curso ininterrumpido.

El miopático distrófico no tiene ningún músculo en estado normal. Existen variaciones en las alteraciones funcionales y estructurales, y en los trastornos nutritivos que traen, como consecuencia inevitable, la incapacidad dinámica. La severidad, profundidad y extensión del proceso son extraordinariamente diferentes de un músculo a otro; pero se mantiene y reproduce siempre, con absoluta fidelidad, el mismo cuadro clínico e histológico. "El músculo miopático se muestra heterogéneo", dice MELDOLESI. "Dentro del conjunto del músculo se observan diferentes grados de excitabilidad de fibra a fibra: disminución, aumento o completa normalidad de la excitabilidad de las fibras musculares". En todo caso, cualquiera sea el grado de dicha excitabilidad, la del nervio es siempre normal. Los casos en los cuales se constata reacción de degeneración deben ser considerados como de diagnóstico dudoso.

Según MELDOLESI, más que la heterogeneidad de la estructura muscular y que las reacciones cronácicas, son los trastornos de coloración de la fibra muscular los que adquieren carácter específico en la miopatía primitiva; alteraciones de coloración que pueden coincidir paradójicamente con cierta integridad estructural de la fibra. El músculo se encuentra, en este caso, descolorido como consecuencia de una disminución de su contenido en mioglobina. Y, precisamente, esta propiedad es la que diferencia la atrofia y distrofia simples de las de origen nervioso central y periférico, que conservan siempre su carga de mioglobina inalterable. Además, el mismo autor insiste en que este descoloramiento o desmioglobiniación muscular constituye carácter diferencial de la distrofia muscular progresiva con otros síndromes miopáticos. Este trastorno del metabolismo del pigmento tiene una significación considerable

en la patogenia de la distrofia muscular progresiva. En este concepto, se complica la concepción patogénica de la enfermedad. La mioglobina es un pigmento que contiene hierro; semejante a la hemoglobina, se diferencia de ésta por sus propiedades físicas y químicas. Posee, además, la propiedad de fijar oxígeno y conservar cierta reserva de oxígeno intramuscular.

La importancia de la mioglobina en el hombre es considerable. Como lo ha demostrado recientemente VAN SLYKE, desempeña la mioglobina el papel de catalizador, principalmente en la reacción de fijación de los ácidos a las bases químicas. De esta manera, los ácidos derivados del trabajo muscular son rápidamente neutralizados, lo que ocurre cuando la provisión de oxígeno es insuficiente, como sucede, por ejemplo, durante la contracción muscular en que la circulación venosa está estasiada, perturbada, por la compresión de las vénulas. "La mioglobina impide, pues, cuando su cantidad es suñciente, el envenenamiento de las fibras musculares por sustancias ácidas". De esta manera la mioglobina desempeña una función de protección, la **pufferfunktion** intracelular que impide la fatiga muscular.

La carencia de mioglobina constituye, pues, carácter dominante en la distrofia muscular progresiva. Su disminución o ausencia explica el fácil agotamiento del músculo y el prolongado tiempo que requiere para conseguir su restablecimiento funcional. De esta carencia mioglobínica depende, consecutivamente, la perturbación de las funciones de síntesis y resíntesis del glicógeno y del fosfágeno y el trastorno en la transformación de la creatina en creatinina. Esta hipótesis, desde luego, exige confirmación. "La capacidad funcional de cada grupo muscular, dice MELDOLESI, está en estricta relación con la escala o nivel mioglobínico de las fibras musculares".

Según las investigaciones de MELDOLESI, efectuadas durante cerca de diez años, los trastornos del metabolismo pigmentario no se encuentran en otras formas de atrofia muscular, ni en las simplemente musculares ni en las de origen nervioso. Constituye, pues, este fenómeno un carácter diferencial de gran valor en las miopatías. Este trastorno metabólico se encuentra no solamente en los pacientes de distrofia muscular, sino también en las familias de los miopáticos distróficos; se trata de una anormalidad cualitativa que permanece, muchas veces latente.

En cuanto se refiere al metabolismo creatínico, los distróficos musculares presentan siempre en la orina creatina, en más o menos cantidad, mientras la creatinina se encuentra considerablemente reducida. Se sabe que el adulto normal elimina solamente creatina y casi nunca creatinina, ni aun con una sobrecarga de proteína y glicocola. Al contrario, en los miopáticos, la administración de cierta dosis de proteína o de glicocola produce una gran excreción de creatina. La creatinuria, al contrario de la mioglobina, no es específica de la distrofia muscular progresiva, pues, se encuentra regularmente en otras afecciones musculares.

El metabolismo de los hidratos de carbono se encuentra, igualmente, comprometido en la distrofia muscular progresiva. Algunos casos recuerdan lo que ocurre con la diabetes sacarina: la misma curva de hiperglicemia provocada, la misma anormalidad de tasa de glicemia y, no rara vez, acetonuria. En estos casos se ha comprobado alteraciones en el aparato insular del páncreas. Entre el metabolismo creatínico y el de los hidratos de carbono existe, evidentemente, una relación estricta. En efecto, se sabe que los productos de la glicogenesis intervienen en el mecanismo de la resíntesis del fosfágeno; por consiguiente, las perturbaciones del metabolismo hidrocarbonado, de una parte, y la carencia glicogénica, de otra, explican la perversión del metabolismo de la creatina-creatinina.

Los trastornos digestivos forman parte del cuadro clínico de la distrofia muscular progresiva. Se ha observado la frecuencia de trastornos gástricos, duodenales y especialmente pancreáticos. Hay disminución de la amilasa, la lipasa y de la tripsina. La falta o disminución de esta última explica la carencia de amino-ácidos, tan importante para el metabolismo nitrogenado.

MELDOLESI, tantas veces citado y a quien se debe un estudio muy completo de la distrofia muscular progresiva, ha intentado una explicación patogénica de esta enfermedad. Para este autor la d. m. p. constituye una diátesis hereditaria, familiar, latente en algunos miembros de familia del distrófico, y capaz de actualizarse por circunstancias mal determinadas; diátesis que se ajustaría a las leyes mendelianas. El substrato anatómico es un estado displástico del músculo. La musculatura es anormal porque no puede utilizar la sustancia colorante del músculo: la mioglobina. En la miopatía hay un estado de verdadero hambre. La falta de

asimilación de los amino-ácidos, consecuencia de la insuficiencia pancreática, determina una carencia muscular que provoca, a su vez, perturbaciones en el metabolismo azoado e hidrocarbonado. La miodistrofia progresa, pues, en estricta dependencia con el trastorno nitrogenado.

Este somero estudio, que hemos expuesto siguiendo las observaciones y conclusiones de MELDOLESI, nos ilustra sobre la importancia que el metabolismo general desempeña en la patogenia de las miopatías, y permite suponer que las investigaciones bioquímicas esclarecerán, en el porvenir, el mecanismo íntimo de este importante grupo de afecciones musculares.

La **miastenia gravis** es el otro síndrome que ha beneficiado de las nuevas investigaciones fisiológicas. Descrita por primera vez por SAMUEL WILKS, en 1877, ha sido estudiada por ERB, OPPNHEIM y WEIGERT, en Alemania; por MARINESCO, DEJERINE, THOMAS, SOUQUES, BABINSKI y otros, en Francia. Recientemente ha sido objeto de estudios muy interesantes de parte de las escuelas alemana y americana.

MARINESCO decía en 1928: "Se puede afirmar que, si la sintomatología de esta enigmática enfermedad es bastante conocida, no es lo mismo de su substrato anatómico-patológico y sobre todo de su fisiología. Esto no tiene nada de sorprendente—añadía—dado que nuestros conocimientos sobre el mecanismo fisiológico de dos fenómenos esenciales que caracterizan esta enfermedad, a saber, la fatiga y el agotamiento de la actividad de los músculos no está todavía bien dilucidado". Sin embargo, en un trabajo publicado por este autor, en 1928, aportaba hechos a favor de la hipótesis que la miastenia depende de un desorden endócrino-vegetativo. A este respecto, agregaba: "La reacción del medio tisular, de la misma manera que los cambios nutritivos, es gobernada por el equilibrio del sistema vegetativo influenciado, a su turno, por las glándulas de secreción interna". "Es esta la razón—decía MARINESCO—por la cual yo he sostenido anteriormente que en la miastenia hay un trastorno de la función catabólica representado por el parasimpático y ciertas glándulas asociadas, entre las cuales las glándulas suprarrenales juegan papel importante".

Han sido incriminadas diversas glándulas de secreción interna como causa de miastenia gravis. A consecuencia de la observación de WEIGERT, en 1901, de un caso en el cual encontró un

sarcoma del timo a la autopsia, se pensó en la participación de esta glándula en el proceso miasténico. Sucesivas observaciones de HENRY HUN, LINK y otros, pusieron de manifiesto la presencia de anomalías en el timo de los miasténicos.

Una serie de autores han responsabilizado a diversas glándulas: CHVOSTEK, a la paratiroides; TILNEY, a la hipófisis; BOUDON, a la tiroides; LANDOUZY y SEZARY, a las suprarrenales.

Datos muy interesantes sobre la historia de la **miastenia mayor** o miastenia gravis, se encuentran en el trabajo de JOSEPH COLLINS, que hemos consultado con verdadero interés. Este autor expone, ordenadamente, todas las ideas e hipótesis sostenidas por los diversos observadores. Aunque el estudio clínico es casi exhaustivo, las ideas patogénicas carecen de base experimental.

A WALTER M. BOOTHBY, de Rochester, se debe una descripción precisa y concreta de la iniciación y curso de la miastenia. BOOTHBY tuvo oportunidad de tratar en la Mayo Clinic al principio de sus investigaciones, doce casos de miastenia gravis, entre Abril de 1932 y Mayo de 1933. Hay que reconocer que este notable investigador y clínico ha dedicado especial atención al problema de la enfermedad miasténica. En siete de los casos relatados hubo una historia de infección aguda. De sus observaciones deduce que el 35% tenía síntomas de una ligera infección estreptocócica.

Los estudios efectuados por ROBERTSON en los músculos obtenidos en la necropsia, sugieren la idea de algún tipo de infección con especial tropismo por los músculos, a semejanza de lo que ocurre en ciertos casos de artritis crónica. Este estudio, como lo hace anotar BOOTHBY, exige investigaciones ulteriores. BUTT, en el laboratorio del Dr. Robertson, ha demostrado, por su parte, estreptococos en algunos de los músculos obtenidos a la necropsia en enfermos de miastenia. Sin embargo, estas investigaciones requieren experiencias de control muy riguroso. Además, siguiendo la investigación etiológica, ROSENOW ha obtenido cultivos de la garganta de los pacientes de miastenia, los cuales inyectados a animales han producido un síndrome simulando el de la miastenia gravis. El pudo obtener, en seguida, organismos procedentes de estos animales inoculados, y en una segunda y tercera serie de animales reproducir la enfermedad nuevamente. El organismo es un estreptococo, que sólo puede ser cultivado en condiciones semi-anaerobias,

en tubos de caldo-cerebro, según la técnica de ROSENOW. Este investigador ha preparado con dicho estreptococo una vacuna. El Dr. WALTER M. BOOTHBY, que ha tenido la bondad y gentileza de suministrarme los datos arriba mencionados, me ha relatado el interesante caso de un cirujano de New York, atacado de miastenia gravis, tratado con la vacuna de ROSENOW con excelentes resultados. Estas investigaciones etiológicas y valiosos esfuerzos terapéuticos alientan a proseguir en esta vía de investigación.

La sintomatología de la miastenia es característica. La primera manifestación de la enfermedad es la astenia, consecutiva al menor esfuerzo. GOLDFLAM ha llamado la atención sobre esta astenia, como carácter dominante de la dolencia. Después se inician los fenómenos pseudoparalíticos, principalmente en el territorio de los nervios craneales : tercero, sétimo, y noveno pares. El primer síntoma es la diplopia, seguida, casi inmediatamente, de la ptosis palpebral. Algunos autores señalan, en este período, cierta debilidad de los músculos de la expresión. Sin embargo, excepcionalmente, las extremidades son las primeras comprometidas en el proceso (COLLINS). Los síntomas oculares pueden durante algún tiempo construir, junto con la sensación de agotamiento muscular, toda la sintomatología de la enfermedad. Estos síntomas pueden remitir durante la mañana, al despertar, para acentuarse en el transcurso del día. Esta miastenia minor rara vez adquiere categoría de modalidad clínica autónoma; generalmente, el proceso miasténico sigue su curso, extendiéndose a otros grupos musculares. Así, por ejemplo, son atacados los músculos que intervienen en las funciones de la masticación, la deglución y la fonación. El compromiso de las dos primeras funciones da lugar a serios trastornos, impidiendo la alimentación del paciente y, por la frecuente regurgitación nasal de los líquidos, la deshidratación del enfermo. En estas condiciones, la muerte sobreviene, casi siempre, por exhaustación y deshidratación. La alimentación a la sonda, por vía nasal, constituye el mejor recurso en estos casos. En veces, el enfermo presenta todas las características de la parálisis pseudo-bulbar. Esto explica la denominación asignada a la enfermedad por HOPPE, en 1892 : "bulbar paralysis without anatomical foundation". La miastenia se extiende, en seguida, al cuello, brazos, piernas y dorso. Después de cinco a ocho semanas de iniciación, el paciente se encuentra en gran estado de debilidad y, en veces, de postración, al punto de no poder movilizarse ni incorporarse en su lecho. Esta con-

dición, sin embargo, por grave que parezca, puede invertirse, por decirlo así : el enfermo comienza a mejorarse, aun sin tratamiento; adquiere fuerzas gradualmente, en algunas semanas, se levanta y puede retornar a sus labores. Estos ciclos de gran insuficiencia muscular seguidos de rápido o lento mejoramiento se suceden a intervalos diferentes, aunque algunos observadores han constatado un lapso entre ellos de tres a cuatro semanas. Este fenómeno, verdaderamente curioso, es posible se deba, como sugiere BOOTHBY, a que la toxina que causa la fatiga muscular se produce de acuerdo con las variaciones en el índice de crecimiento de las bacterias, agentes posibles de la enfermedad. Una observación muy interesante de BOOTHBY es la presencia en el miasténico de un síntoma : el mucus adherente, espeso, generalmente abundante, secretado aparentemente por las membranas mucosas de la boca y la faringe, y posiblemente por las glándulas salivares. "La cantidad de este mucus varía grandemente de un día a otro, de una semana a otra y de un mes a otro. Cualquiera sea su cantidad, su presencia significa que la condición del paciente no es la misma que otras veces. En efecto, hay a menudo una estrecha correlación entre la condición general del enfermo y la cantidad de mucus". Esta interesante observación de BOOTHBY, la hemos podido comprobar en nuestra observación personal. En el curso de la enfermedad de nuestra paciente, hubo siempre una relación estricta entre la cantidad de mucosidades y las fases de agravación de la miastenia. La presencia de mucus, pues, constituye uno de los más serios peligros para la vida del enfermo : invadiendo la cavidad oral, e incapaz de deglutirse, impide la alimentación e hidratación del paciente. En estos casos es indispensable el uso de cateter nasal.

COLLINS describe casos de miastenia gravis de evolución rápida y fatal. "Los síntomas de miastenia gravis se desarrollan y extienden repentinamente, y alcanzan su completo desarrollo dentro de corto tiempo". Los casos más severos son, sin embargo, aquellos que comprometen los músculos respiratorios y, rara vez, el músculo cardíaco.

El diagnóstico de la miastenia gravis no ofrece dificultad en los casos típicos, en completa evolución. Se basa, principalmente, en la historia clínica, caracterizada por la presencia de una debilidad progresiva muscular que afecta alternativamente a uno u otro grupo de músculos, con períodos irregulares de remisión. Además,

no se observa atrofia muscular. El ritmo de la eliminación de la creatina, bajo la acción del tratamiento amino-ácido es considerado, por algunos autores, como un elemento valioso de diagnóstico diferencial.

Las perturbaciones del metabolismo de la creatina en la miastenia son de considerable importancia. MILHORAT, KOSTAKOW, BEARD, TRIPOLI y ANDES, FAURE BEAULIEU y R. WAHL han insistido sobre estos trastornos del metabolismo creatina-creatinina en los miopáticos y especialmente en la miastenia gravis.

En la miastenia gravis se encuentra siempre creatina en la orina, contrariamente a lo observado en el adulto normal que sólo elimina creatinina. BEARD y sus colaboradores encontraron en la orina de sus miopáticos 0.07 a 1,63 grmos. de creatina antes de la administración de la terapia amino-ácida. El grado de creatinuria inicial parece no tener influencia sobre el mejoramiento subsiguiente a la administración de los ácidos animados.

En esta categoría de enfermos la tolerancia a la creatina es casi nula, y toda administración de esta sustancia va seguida de una creatinuria, más o menos considerable. Por el contrario, la eliminación de la creatinina por la orina es inferior a la cantidad normal. Parece, pues, que el músculo ha perdido la capacidad para utilizar la creatina; y, entonces, ésta pasa a la orina más o menos íntegramente. El trastorno metabólico es, todavía, más complejo: hay insuficiencia en la función sintética de la creatina a expensas de la glicocola; o bien, de acuerdo con la moderna teoría de la bioquímica muscular, el músculo ha perdido la propiedad de resintetizar el fosfágeno o ácido creatinfosfórico, favoreciendo, así, la difusión de la creatina, como piensan LINEGAR, FROST, WINSTON, SALEM y MYERS. En estas condiciones, el miasténico, y en general el miopático, no puede utilizar la creatina para realizar la función de síntesis del fosfágeno. BEARD y sus colaboradores dicen a este respecto: "el trastorno metabólico en el miopático no está en la inhabilidad para formar creatina sino en la inhabilidad para retener y utilizar la creatina en los músculos". De aquí que la desaparición de la creatinuria y su almacenamiento en el músculo está asociado a la mejoría clínica. Ahora bien, el hecho de no aumentar la creatinuria en las amiotrofias secundarias, después de la administración de glicocola, hace conjeturar la intervención

nerviosa (neurona periférica) en el trofismo muscular y, por consiguiente, en el metabolismo de la creatina. De acuerdo con esta prueba de la glicocola en las afecciones musculares, es posible hacer el diagnóstico diferencial, como lo ha propuesto MILHORAT, y BEART y sus colaboradores, entre las miopatías secundarias y las distrofias musculares o miopatías propiamente dichas.

Como consecuencia de lo arriba expuesto, los miasténicos que experimentan mejoría clínica, subjetiva y objetivamente, son aquellos cuya excreción de creatina es elevada (de 50 a 200 %, según los datos de BEARD y otros); aunque esta creatinuria desaparezca después o retorne al nivel de control.

Después de las consideraciones de orden general sobre las miopatías y la descripción somera que hemos hecho sobre la miastenia gravis, vamos a insertar en el presente trabajo, una interesante observación personal de miastenia, que tuvimos oportunidad de estudiar detalladamente.

Observación personal.—La señora N. N., de 26 años de edad, solicita mis servicios profesionales en Enero de 1935, porque ha tiempo sufre de afección del sistema nervioso, sobre cuya naturaleza hay diversas opiniones médicas.

Las anamnesis suministra los siguientes datos de importancia.

Antecedentes hereditarios.—Sétima hija de un matrimonio que ha tenido doce hijos; sus padres viven en la actualidad y gozan de completa salud. Sin embargo, hay un hecho muy interesante: el padre de la paciente fué procreado durante el curso de una dolencia nerviosa de la madre. De las investigaciones practicadas, se deduce que la enferma pertenece a una familia donde se encuentran taras neuropáticas evidentes, sobre cuya naturaleza es difícil pronunciarse.

Antecedentes personales.—De constitución asténica o leptosómica (KRETSCHMER), la enferma ha tenido, en la infancia, sarampión; a los doce años, tifoidea con enterorragias. Menarquia a los trece años. A la edad de dieciséis años, con motivo de una gran emoción, el fallecimiento de una hermanita, presentó un **síndrome hemipléjico**, de carácter móvil, que duró veinte días, aproximadamente.

Esta hemiplejia ha dejado una hemiparesia facial inferior derecha. A los veintidós años tuvo una sinusitis, que no ha dejado secuelas.

Contrajo matrimonio a los veintitrés años, habiendo tenido dos hijas sanas. La primera gestación fué normal. La segunda estuvo acompañada de fuertes cólicos hepáticos, durante todo el embarazo.

La enferma sufre hace algún tiempo de amigdalitis crónica.

La enferma es nerviosa y muy emotiva.

Enfermedad actual.—Hace algunos meses, tres meses después de su segundo parto, comenzó a experimentar las primeras manifestaciones de su dolencia actual. De principio insidioso, estuvo precedida de algunos prodromos, al parecer sin mayor importancia : cefaleas de intensidad mediana, nerviosidad, etc. Después hizo su aparición el primer signo característico de la enfermedad : una astenia progresiva, consecutiva generalmente, al menor esfuerzo. Luego, presentó **ptosis del párpado derecho**; ptosis progresiva, con ligeros períodos regresivos; alternabilidad condicionada por la fatigabilidad general. Esta ptosis limitada, al principio, al párpado derecho se extendió al párpado izquierdo, pero conservando siempre cierto carácter alternante los fenómenos miasténicos.

Poco tiempo después, los síntomas propios de la miastenia se hicieron sentir en los miembros superiores, “no pudiendo levantar los brazos, ni hacer fuerza con ellos”, según expresión de la paciente. Igualmente, la astenia se manifestó en los miembros inferiores, dificultando, un tanto, la marcha; pero, sin imprimir a ésta ningún carácter neurológico especial, a parte la fatigabilidad rápida muscular. En los últimos meses, el proceso miasténico se ha extendido al dominio de otros nervios craneales : dificultad en la pronunciación, en la masticación y en la deglución. Estos trastornos no son permanentes y progresivos, y se modifican favorablemente bajo la acción medicamentosa; sin embargo, últimamente tienden a destacarse en el cuadro mórbido, sin perder su movilidad, característica de la dolencia.

No se constatan signos reveladores de una franca insuficiencia endócrina.

La reacción miasténica de JOLLY ha sido positiva, ligeramente. Sabemos en qué consiste esta reacción, “El músculo normal, sometido a la estimulación farádica tetanizante, permanece en contracción sostenida por todo el tiempo en que actúa sobre él la corriente; y el agotamiento de su contracción no se presenta sino después de muchos minutos”. Al contrario, en “un músculo afecto de

miastenia grave, el relajamiento muscular es casi inmediato, y una nueva contracción no puede ser obtenida sino después de un reposo." "Asimismo, si se estimula dicho músculo miasténico, con la misma corriente farádica tetanizante, pero no en forma persistente, sino repetidamente y con interrupciones rítmicas muy frecuentes, se nota con toda claridad que la contracción muscular producida en cada estimulación se hace progresivamente más débil en amplitud, hasta que cesa completamente." "Por último, en ambas modalidades de excitación del músculo miasténico, si se aumenta la intensidad de la corriente, o bien, si se deja trascurrir un nuevo período de reposo de algunos segundos, la contracción muscular reaparece, pero no tarda en volver a desaparecer por agotamiento". El Dr. Luis Pesce, a quien pertenecen los párrafos transcritos, termina su informe, como sigue : En resumen : basándose en la confrontación con las proporciones que he expuesto acerca de las características fundamentales con que se presenta la Reacción Miasténica de JOLLY en los casos de miastenia grave, se puede legítimamente apreciar, así por el grado de reducción en amplitud de la sacudida muscular, como por el tiempo de su duración que se han obtenido bajo la estimulación farádica, que el fenómeno de agotamiento de las funciones neuro-musculares bulbo-espinales que se presenta en este caso en el momento actual, es bastante moderado". Como se ve por el informe del Dr. Luis Pesce, la reacción miasténica, en nuestro caso, fué positiva, aunque moderadamente.

Respecto a la frecuencia y valor de la reacción miasténica de Jolly, dice COLLINS : "Según mi experiencia, la llamada reacción miasténica no es ni tan constante ni tiene el valor diagnóstico que se le atribuye".

El metabolismo basal fué normal.

Las reacciones de Wassermann y Kahn, negativas.

La numeración globular y el hemograma no suministran datos de importancia.

La investigación radiográfica del timo, practicada por el Dr. Oscar Soto, fué, igualmente, negativa.

La investigación del metabolismo creatina-creatinina, practicado por el Dr. Pedro Weiss, demostró la existencia de una ligera creatinuria, antes del tratamiento amino-ácido, y aumento moderado de la creatinuria después de la ingestión de glicocola.

Desde que hicimos el diagnóstico de miastenia gravis, instituímos el tratamiento en boga. A través de la literatura, supimos de los benéficos resultados obtenidos con el empleo de los aminoácidos, especialmente con la glicocola o glicina. Se encargó dicho producto a Alemania, primero, y, luego, a los Estados Unidos; y siguiendo los consejos del Dr. WALTER M. BOOTHBY, que nos confirmó el diagnóstico que hicieramos de miastenia, sometimos a nuestra paciente a la terapéutica combinada de glicocola y efedrina, a las dosis empleadas por BOOTHBY en sus pacientes en Rochester. Se la administró a la enferma 20 a 30 gramos de glicocola, repartida en cinco dosis, diluídas en gran cantidad de agua. La primera dosis, después del desayuno; la segunda, en el intervalo entre el desayuno y el almuerzo; la tercera, después del almuerzo; la cuarta al mediodía; la quinta, después de la comida. Algunas veces, se recomendó una sexta dosis al acostarse. La efedrina fué dada a la dosis de 0,01, antes de almuerzo y otra en la tarde. Los efectos de esta medicación no se dejaron esperar. La enferma respondió a la primeras dosis. A pesar de la repugnancia que le causaba la glicocola, la paciente hacía esfuerzos para soportarla. Además, prescribimos un régimen tónico general y endócrino, en razón de la hipotensión arterial.

Sin embargo del bienestar experimentado por la enferma con la medicación animo-ácida, en los primeros meses, ésta, al fin, dejó de producir los beneficios que esperábamos, y tuvimos que recurrir a diversas medicaciones recomendadas en el tratamiento de esta singular dolencia, tan rebelde a la terapéutica. Así, empleamos cortical suprarrenal, hipófisis anterior, sales de potasio, fisiostigmina o eserina, estriquina, etc., sin conseguir sino alivio transitorio. Siguiendo, sin embargo, los reiterados consejos del Dr. BOOTHBY sobre la necesidad de un tratamiento muy prolongado con glicocola, con cuyo remedio él ha logrado obtener mejorías notables y permanentes, insistimos en su administración. A pesar de todo, creemos que fué esta terapéutica la que permitió mantener la vida de la enferma, y darle, muchas veces, la esperanza de una curación definitiva.

Es posible que de no haber sufrido una enfermedad intercurrente, una bronconeumonía, la enferma hubiera alcanzado la relativa curación que muchos observadores han señalado. Desgraciadamente, esta complicación es frecuente. Condicionada por el mismo estado miasténico, que produce una enorme cantidad de mucus, que

en la imposibilidad de deglutir el enfermo, obtura las vías respiratorias superiores; o bien, por la penetración de alimentos a dichas vías, la bronconeumonía constituye la causa más frecuente de muerte de esta categoría de enfermos.

Extremando las medidas terapéuticas, solicitamos del Dr. BOOTHBY, cuya generosidad fué ilimitada, la vacuna preparada por el Dr. ROSENOW, a la cual hemos hecho ya referencia. Sujetándonos a las indicaciones recibidas de Rochester, empleamos esta vacuna, que por primera vez salía de los Estados Unidos.

La vacuna administrada, cautelosamente, dió halagadores resultados. Después de una fase negativa, constituida de diversos síntomas : malestar general, zumbidos de oído, sensación de mareo, palpitaciones, somnolencia y exageración de los síntomas miasténicos, la enferma experimentaba una sensación de bienestar, seguida de atenuación o mejoría de las síntomas propios de la enfermedad. La vacunación, a dosis progresiva, continuó durante más de dos meses, hasta que se presentaron circunstancias agravantes. En efecto, la enferma se hizo grávida, y, entonces, los síntomas miasténicos se exacerbaron al punto de imposibilitarla para la marcha, la masticación y la deglución. Para interrumpir el embarazo, sufrió un raspado uterino, que debilitó sus energías. Sin embargo, el empleo intensivo de la medicación, a base de glicoccla, efedrina, extracto suprarrenal, hipófisis anterior y fisiostigmina, logró restablecerla un tanto. Desgraciadamente, una intensa emoción, a consecuencia de la pérdida de la madre, y una gripe, adquirida en el curso de una epidemia, agotaron sus ya lánguidas fuerzas, y sucumbió, víctima de una complicación bronconeumónica, después de cerca de dos años de enfermedad.

Hay dos hechos, dos circunstancias, que merecen ser examinadas detenidamente : la infección amigdaliana crónica con exacerbaciones agudas, a la cual nos hemos ya referido, y la influencia del estado grávido y puerperal en la miastenia. Dos circunstancias que debieron tener, en nuestro caso, alguna responsabilidad como causa o predisposición a la dolencia.

BOOTHBY, en uno de sus artículos sobre la miastenia, ha hecho hincapié sobre la importancia, desde el punto de vista etiológico, de las infecciones de las vías respiratorias superiores. Según las observaciones de este autor, el 35% de sus casos "podían referir la aparición de la enfermedad a una infección de la parte superior del apa-

rato respiratorio". Nuestra enferma sufría de amigdalitis crónica y de catarro naso-faríngeo. Es posible, pues, que esta infección tuviera alguna responsabilidad en el proceso miasténico de nuestra paciente.

El otro factor es la gravidez. Ateniéndonos a los datos anamnésticos, la enferma tuvo un segundo embarazo con variados incidentes; entre ellos, cólicos hepáticos. Es durante el período puerperal que se inicia la enfermedad, pues, a partir de él comienza a sentir el primer síntoma fundamental de la enfermedad: la astenia. Algunos observadores, como por ejemplo, HARRY TABACHNICK, han llamado la atención sobre la aparición de la dolencia durante la gestación o en el puerperio. TILNEY observó miastenia gravis al principio del embarazo, y STEVENS menciona el estado puerperal como un factor etiológico. Hasta aquí las informaciones sobre la frecuencia de la miastenia en este período. TABACHNICK cree encontrar, en esta circunstancia, un motivo de investigación hacia la participación de las endócrinas en el proceso miasténico, e insinúa la idea de acumular datos y pruebas llamadas a esclarecer este aspecto del problema de la miastenia gravis.

En el curso de este trabajo nos hemos ocupado, varias veces, del tratamiento de la miastenia. Hemos dicho que la terapéutica amino-ácida tuvo la virtud, si se nos permite la expresión, de descubrir un nuevo campo de investigación en el dominio de las miopatías en general, y, muy especialmente, en la miastenia; y que no solamente ha permitido establecer una terapéutica eficiente y llena de promesas, sino ha abierto nuevas vías de investigación en el dominio tan misterioso e intrincado de las miopatías.

Y ahora debemos ocuparnos de un aspecto sumamente interesante de la terapéutica de la miastenia gravis, cuyos progresos han permitido una acción más enérgica sobre la evolución del proceso miasténico. Nos referimos al tratamiento por la prostigmina.

Antes de ocuparnos de la acción terapéutica de la prostigmina, conviene recordar, aunque sea brevemente, las ideas recientes sobre la transmisión del influjo nervioso por "mediadores químicos".

Antes de 1921, no se conocía sino una sola teoría de la transmisión del influjo nervioso: la llamada "teoría eléctrica", por LAPICQUE. Desde el año 1904, T. R. ELLIOTT, a la sazón estudiante en Cambridge (Inglaterra), previó la intervención de la adrenali-

na como estimulante químico, liberada cada vez que un influjo nervioso llega a la periferia. Esta concepción, que califica de profética BACQ, fué el punto de partida de investigaciones proseguidas por DIXON, O. LOEVI, DALE y otros experimentadores. DIXON, en 1907, trata de demostrar la liberación, en el corazón del perro, de una sustancia muscarínica estimulando el parasimpático vagal. En esta época no se conocía todavía la acetilcolina, y se consideraba la muscarina como la sustancia parasimpaticomimética por excelencia. Es DALE quien reconoció que los efectos obtenidos por DIXON eran debidos a la presencia de colina. DIXON y DALE establecen, pues, por vez primera, la intervención de un intermediario químico vagal en la acción nerviosa.

O. LOEVI, continuando las experiencias de Dixon y Dale, demuestra la presencia de esta sustancia intermediaria del influjo nervioso, y realiza la experiencia célebre del transporte humoral, de la sustancia colínica resultado de las excitaciones nerviosas del corazón de la rana; experiencia que constituye la base de nuestros conocimientos sobre los mediadores químicos. Las experiencias de LOEVI a este respecto son fundamentales: él extrae del corazón de la rana, irrigado con una solución de Ringer, después de la excitación del vago, el líquido de perfusión: líquido vagal, denominado por LOEVI "vagusstoff"; y, luego, transporta dicha sustancia a un corazón nuevo; en este caso, el líquido vagal disminuye la energía y frecuencia de las contracciones, actuando exactamente que la misma excitación vagal. Por otra parte, el mismo investigador ha demostrado que el líquido de perfusión es tanto más rico en colina cuanto mayor es el tiempo de las excitaciones vagales. Estos trabajos e investigaciones sobre la naturaleza acetilcolínica del "vagusstoff", constituyen la base de los modernos estudios sobre la trasmisión del influjo nervioso por intermedio de los mediadores químicos y esclarecen la acción farmacoterápica de la prostigmina.

Es muy interesante, también, señalar las experiencias sobre la acción inhibitoria de la eserina o fisiostigmina sobre la esterasa cardíaca, impidiendo la acción destructora de ésta sobre la acetilcolina, y sensibilizando el corazón a la acción de esta última.

Posteriormente, las investigaciones preliminares de DALE, en 1934, y las subsiguientes de FELDBERG y VOGT han demostrado que la excitación directa del músculo por medio de un electrodo determina la liberación de acetilcolina. Al contrario, si se excita un

nervio previamente enervado y degenerado no aparece ninguna traza de esta sustancia. Además, esta sensibilidad es proporcional a la velocidad con la cual la concentración de esta sustancia se eleva en el músculo. "Normalmente esta acetilcolina tiene justamente el tiempo necesario para excitar la placa motriz antes de desaparecer". Ahora bien, "si se emplea la eserina, ésta inhibe la actividad de la esterasa y la destrucción de la acetilcolina se hace muy lentamente y, al fin del período refractario, el músculo se encuentra en presencia de una concentración de acetilcolina suficiente para provocar una nueva descarga de la placa motriz; y estas descargas sucesivas continuarán hasta que la concentración de acetilcolina a nivel de la placa motriz caiga por debajo del umbral de excitación". Continuando el estudio del mediador acetilcolínico, es interesante consignar que "la acetilcolina existe y circula, probablemente, en cantidad considerable bajo una forma inactiva, disimulada, protegida contra toda hidrólisis por la colina-esterasa, de la cual se ignora la naturaleza. Se puede considerar que la excitación de los nervios colinérgicos libera en forma activa una pequeña cantidad de este stock preformado y que esta acetilcolina libre, biológicamente activa, es muy rápidamente escindida en ácido acético y colina por la esterasa".

Es interesante, además, mencionar la hipótesis sobre el mecanismo de la liberación de la acetilcolina. Al respecto, dice BACQ: "En lo que concierne al mecanismo de la liberación de la acetilcolina, Brown y Feldberg han propuesto, en 1935, una interesante hipótesis. Según estos autores, el agente que liberaría la acetilcolina, a partir del complejo donde ella es inactiva, sería el ión potasio (K). En efecto, el KCl, a dosis conveniente, hace aparecer acetilcolina en el líquido de perfusión del corazón, etc. "De otra parte se sabe que el influjo nervioso es una onda rápida de despolarización y que esta despolarización se efectúa por desprendimiento de iones K. Es permitido suponer que el influjo nervioso llegado a las terminaciones preganglionares libera iones K. Así la hipótesis de Brown y Feldberg alcanza a reunir una impresionante haz de hechos. Se sospecha que la sucesión de los fenómenos ocurran en la siguiente forma : influjo nervioso—iones K—acetilcolina—célula receptora". Hasta aquí las modernas investigaciones respecto a la acción de los mediadores químicos en la transmisión del influjo nervioso, y su importancia en la explicación de los fenómenos neuro-musculares.

En 1934 NEVIN, interesado en el estudio bioquímico del

músculo en la miastenia gravis, considera que la zona mio-neural puede ser el asiento de los trastornos miasténicos, así como el lugar de incidencia de los agentes terapéuticos.

La terapéutica de la miastenia por la fisiostigmina se inaugura con JOLLY, en 1895. Este autor fué, en efecto, el primero en utilizarla en la miastenia gravis, pero tuvo que abandonar su empleo en vista de la diarrea y excesiva sudación que produce la droga. WALKER, en 1934, compara, por una parte, las manifestaciones de la miastenia con las producidas por el envenenamiento por el curare; y, por otra, advierte que el curare paraliza los músculos por su acción sobre la zona mio-neural de éstos, y que la fisiostigmina ejerce acción farmacológica antagónica a la del curare. De allí deduce la acción de esta droga sobre los síntomas miasténicos. Investigaciones posteriores vinieron a confirmar esta presunción terapéutica.

La fisiostigmina o eserina fué sustituida por Walker por la prostigmina, en vista de su acción terapéutica más activa. La prostigmina es un alcaloide sintético muy semejante a la fisiostigmina. Según las investigaciones fundamentales de AESCHLIMAN y REINERT, puede establecerse firmemente que su actividad terapéutica depende del grupo ácido monoalkilcarbamin. A expensas de este grupo farmacológico se ha podido hacer la síntesis de la prostigmina.

Según las investigaciones experimentales, como hemos visto, la fisiostigmina y su homólogo la prostigmina actúan sobre la zona mio-neural impidiendo la destrucción, más o menos rápida, de la acetilcolina en esta región neuro-muscular, por inhibición o destrucción de la colina-esterasa, normalmente presente en la sangre. Esta acción de la prostigmina sugiere la hipótesis que "la miastenia es debida a un retardo en la restauración de las relaciones químicas normales a nivel del tejido mio-neural, después de la fatiga. Este retardo impide, perturba, el pasaje de la excitación del nervio motor a la placa terminal del músculo". En la miastenia gravis hay insuficiente liberación de acetilcolina o incremento de destrucción de ésta, por la colina-esterasa. Sin embargo, algunos autores, como por ejemplo THORNER y YASKIN, suponen, en vista de la acción favorable de la efedrina y la benzedrina y otras drogas, que otras zonas fisiológicas deben estar comprometidas en el proceso miasténico. En cuanto se refiere al metabolismo creatina-creatinina, NEVIN considera que dichas alteraciones son efectos secundarios de la en-

fermedad, y que, de acuerdo con la mayoría de los autores, la causa eficiente del proceso es una disfunción de la acetilcolina a nivel del músculo.

Desde WALKER y PRITCHARD hasta los recientes trabajos de THORNER y YASKIN y VIETS, MITCHELL y SCHWAB, en Estados Unidos, y los de E. SCHORRE, en Alemania, el empleo de la prostigmina se ha generalizado en el tratamiento no solamente en la miastenia gravis sino, también, en otras afecciones neurológicas. Su efecto principalmente en la miastenia, es activo y, establecido una posología correcta, teniendo en cuenta la duración de acción de cada dosis, se puede mantener a los enfermos en un relativo buen estado general. Su débil toxicidad favorece su empleo. Además de elemento terapéutico, la prostigmina ha sido utilizada por VIETS y SCHWAB como test o prueba en el diagnóstico de la miastenia. Para este objeto emplearon, al principio, una solución de prostigmina al 1 : 2.000; se inyectaba 1,5 ó 3 cc. subcutáneamente con 1/100 gr. de atropina. El paciente era observado a intervalos de 10, 20 y 40 minutos, y, luego, se prolongaba la observación una, dos o tres horas anotando los signos subjetivos, generales y locales. Después se ha adoptado otro procedimiento : se observa a intervalos de 10 y 30 minutos; luego, una, dos, cuatro y seis horas las reacciones del sujeto. Se anotan los signos subjetivos y objetivos. Las inyecciones se hacen, actualmente, intramusculares. La escala empleada es de 0 a 4;0 indica que no hay cambio alguno, 1 que es ligero, 2 moderado, 3 acentuado y 4 cambio completo. VIETS y MITCHELL recomiendan este test.

La prostigmina se emplea con objeto terapéutico en forma oral, a la dosis de 15 miligramos por tableta. Al principio del tratamiento se recomienda dar cuatro tabletas por día, una cada cuatro horas. Esta dosis es muy pequeña para mantener la eficiencia muscular, y debe aumentarse, progresivamente, hasta administrar seis a doce tabletas por día. En los casos severos de miastenia, se debe dar ordinariamente nueve tabletas, es decir, 135 miligramos de prostigmina. La acción de cada tableta o sea 15 miligramos dura, aproximadamente, dos a tres horas. 30 miligramos de prostigmina, administrada por vía oral, equivalen a 0,5 de una solución al 1 : 2.000 dada en forma intramuscular. Actualmente se recomienda de preferencia la administración oral.

Los síntomas desagradables producidos por el empleo de la

prostigmina se evitan, generalmente, con la administración de algunas gotas de tintura de belladona (10 a 15 gotas, dos o tres veces al día), o el uso de la atropina. El empleo de una o dos tabletas de prostigmina no origina, en la mayor parte de los casos, molestias digestivas.

Como medicamentos adyuvantes de la prostigmina se recomiendan diversas drogas : efedrina, benzedrina, sales de potasio, etc.

Mención especial merece el empleo del cloruro de potasio en la miastenia. A consecuencia de las investigaciones de BROWN, FELDBERG y GUIMARAIS se sabe que "la administración de cloruro de potasio estimula la acción de la acetilcolina en las estructuras donde se produce normalmente la acetilcolina". Como lo hemos dicho en otra parte de este trabajo, el ión K estimula la liberación de la acetilcolina, convirtiendo su modalidad química de pasiva en activa. Estas investigaciones experimentales, indujeron a LAURENT y WALTHER a estudiar la tasa del potasio sanguíneo en los miasténicos y tratar de elevarla con fines terapéuticos. La tasa normal del potasio sanguíneo es de 130 a 170 miligramos por ciento. En los miasténicos, LAURENT y WALTHER encontraron cifras inferiores a las normales. Ellos utilizaron el cloruro de potasio, a altas dosis en la miastenia : 10 gramos de cloruro de potasio, por vía oral, por dosis fraccionadas de 2 gramos, disueltas en un vaso de agua. Esta medicación produce una mejoría manifiesta sobre todos los síntomas miasténicos. Como hemos dicho, refuerza, igualmente, la acción ya bastante energética de la medicación protigminica.

Este rápido estudio sobre la miastenia y su tratamiento, nos demuestra, como decíamos al principio de este trabajo, que los estudios experimentales en el dominio de la fisiología conducen a provechosos resultados, no solamente de orden especulativo sino práctico. De la fisiología a la farmacología y de ésta a la terapéutica: toda una vía regia en el vasto e intrincado dominio de la medicina.

BIBLIOGRAFIA

- Z. M. BACQ : *L'acétylcholine et l'adrénaline. Leur role dans la transmission de l'influx nerveux*, Paris. 1937.
- FRANCK E. BARTON and CHARLES F. BRANCH : "Myasthenia Gravis : report of a Case with Necropsy", *Journal of the American Medical Association*, 1937, t. 109, p. 2044.

- HOWARD H. BEARD, CARLO J. TRIPOLI and JEROME E. ANDES : "The Diagnostic and Pronostic significanse of the Creatin-Creatinin Metabolism in various Myopathies before and after Amino-Acid Therapy", **American Journal of the Medical Sciences**, 1934, p. 706.
- WALTER BOOTHBY : "Myasthenia Gravis". (Fourth report). **Journal of the Medical Association**, 1934, t. 102, p. 259.
- WALTER BOOTHBY : "Myasthenia Gravis", **Annales of Internal Medicine**, 1935, t. 9.
- JOSEPH COLLINS : **Neurological Clinics**, 1918.
- A. COSTEDOAT et E. AUJALEU : "Myasthenie et Glucides", **Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hop. de Paris**, 1934, p. 1366.
- GEORGES FONTES : "Les processus chimiques du tissu musculaire striée", **Confereces de Physiologie Médicale sur des sujets d'actualité**, 1935, p. 105.
- GEORGES D. GAMMON and HAROLD SCHEIE : "Use of Prostigmin as a Diagnostic test of Myasthenia Gravis", **Journal of the American Medical Association**, 1937, t. 109, p. 413.
- GEORGES GUILLAIN : **Etudes Neurologiques**, Paris, 1922.
- A. M. HARVEY and WHITEHILL : "Prostigmine as an Aid in the Diagnosis of Myasthenia Gravis", **Journal of the American Médical Association**, 1937, t. 108, p. 1329.
- VON ST KOSTAKOW : "Ueber Klinische Beobachtungen bei Myasthenia gravis mit Prostigmin (Roche)", **Deutsche medizinische Wochenschrift**, 1936, p. 296.
- CHARLES R. LINEGAR, THOMAS FROST, WINSTON-SALEM and VICTOR C. MYERS : "Variation in Creatine Content of Human Cardiac and Voluntary Muscle at Autopsy", **Arch. of Internal Medicine**, 1938, t. 61, p. 430.
- G. MARINESCO : "Contribution a l' etude de la pysiologique pathologique de la Myasthénie", **Presse Médicale**, 1928, p. 1265.
- GINO MELDOLESI : "Pathologie und Therapie der progresiven muskeldystrophie", **Deutsche medizinische Wochenschrift**, 1937, p. 1654.
- D. PAULIAN : "Recherches sur les Miopathies", **Questions Cliniques d'actualité**, 1935, p. 191.
- A. RAVINA : "La Therapeutique moderne des Myopathies", **Presse Médicale**, 1934, p. 480.
- A. RAVINA : "Les therapeutiques modernes de la Myasthenie", **Presse Médicale**, 1935, p. 1674.

- J. G. REINHOLD J. H. CLARD, G. R. KINGSLEY, R. P. CUSTER and J. W. Mc CONNELL : "The effects of Glicine (Glicocoll) in Muscular Dystrophy", **Journal of the American Medical Association**, 1934, t. 102, p. 261.
- E. SCHORRE : "Zur Behandlung einiger neurologischer Erkrankungen, besonders der Myasthenia gravis mit Prostigmin", **Fortschritte der Therapie**, 1937, p. 19.
- HAROLD E. SIMON : "Myasthenia Gravis. Effect of treatment with anterior pituitary extract", **Journal of the American Medical Association**, 1935, t. 104, p. 2065.
- HARRY TABACHNICK : "Myasthenia Gravis. Consideration of recent advances and influence of Pregnancy", **Journal of the American Medical Association**, 1938, t. 110, p. 884.
- MELVIN W. THORNER and JOSEPH C. YASKIN : "The treatment of Myasthenia Gravis", **American Journal of the Medical Sciences**, 1937, p. 41.
- CARLO TRIPOLI, WILLIAM M. Mc CORD and HOWARD H. BEARD : "Muscular Dystrophy, Muscular Atrophy, Myasthenia Gravis and Strabismus. Clinical and biochemical studies of the effects of Amino-Acid Therapy", **Journal of the American Medical Association**, 1934, t. 103, p. 1595.
- C. J. URECHIA et ALEX RETEZEANU : "Le Glycocolle, l'opothérapie surrenale et l'extrait tuberien dans la Myasthenie", **Presse Médicale**, 1934, p. 1275.
- AMERICO VALERIO : "Pathogenese und Behandlung der Myasthenia gravis", **Deutsche medizinische Wochenschrift**, 1936, p. 2013.
- H. R. VIETS and ROGER S. SCHAU : "Prostigmin in Myasthenia Gravis", **Journal of the American Medical Association**, 1937, t. 109, p. 1955.