



Miastenia Gravis

(Segunda Parte)

J. DE LA HOZ,

ORIGEN DE LA RESPUESTA AUTOINMUNE EN LA MIASTENIA GRAVIS

Uno de los problemas no resueltos en la *miastenia gravis* (MG), como en las otras enfermedades autoinmunes, se refiere al origen de la respuesta autoinmune ¿Qué dispara esta respuesta? Se desconoce. Su iniciación se ha asociado al embarazo, período premenstrual, intervenciones quirúrgicas, enfermedades febriles, estrés y a cambios hormonales. El timo ha sido implicado como un sitio posible de origen, ya que aproximadamente el 75% de los pacientes tienen anomalías tímicas. De éstas, el 85% son hiperplasia (formación de centros germinales) y un 15% muestra timomas.

Embriológicamente el timo deriva del tercer par de bolsas faríngeas; en forma inconstante, el cuarto par también contribuye a la formación de esta glándula. Como a partir del tercer par también se forman las paratiroides inferiores, puede aparecer tejido paratiroideo en el mediastino cerca del timo o dentro de él, y también tejido tímico en el cuello.

El timo tiene forma piramidal irregular de base inferior, con sus dos lóbulos fusionados en la línea media. Su cápsula fibrosa penetra en el parénquima, formando tabiques que delimitan lobulillos. El timo es más grande con relación al peso y al tamaño corporal en el momento de nacer, pues pesa unos 25 g, y sigue creciendo hasta la pubertad, cuando puede pesar 45 g. Cada lobulillo posee una corteza periférica oscura, que contiene, sobre todo, células linfoides. La médula central pálida, incluye el componente epitelial. En la zona medular hay aglomeraciones concéntricas de células epiteliales con queratinización focal; estas estructuras se denominan corpúsculos de Hassal.

El timo es un órgano complejo, que tiene un componente linfoide y epitelial. Tradicionalmente se le clasificaba como un órgano endocrino, aunque por mucho tiempo no se conocía con exactitud su función. En época reciente, el timo ha surgido como el sitio clave de la diferenciación de los linfocitos T. Las proteínas superficiales de los linfocitos "**no predestinados**", se reordenan o se modifican de otras maneras merced a su interacción con las células epiteliales del

timo. Parece ser que para el procesamiento de linfocitos, se requiere el contacto intracelular y la secreción de "**factores linfopoyéticos tímicos**". Se han descrito diversos polipéptidos de origen tímico, como timosina, timopoyetina y timina. Aunque todavía no se sabe bien si estas sustancias son distintas de verdad, o variantes de un solo factor indispensable, es evidente que los productos secretorios del timo resultan imprescindibles para desarrollar y mantener un sistema de linfocitos T inmunológicamente competente. En forma menos protuberante, el timo también interviene en la inmunovigilancia y en la tolerancia inmunológica.

Como las sustancias linfopoyéticas se secretan hacia el torrente sanguíneo y actúan como hormonas verdaderas cumpliendo su función a distancia del sitio donde se producen, el timo es un órgano endocrino en el sentido tradicional. Además, también posee una pequeña población de células neuroendocrinas cuyo papel fisiológico no se ha establecido, aunque contribuyen a explicar el desarrollo de tumores neuroendocrinos en este órgano.

La timectomía en la MG resulta en mejoría en la mayoría de los pacientes; tanto las células T como las células B del timo de pacientes con MG, responden más a los receptores de acetilcolina (AChR), que las células T y B de la sangre periférica. Además de los linfocitos, los timos normales y miasténicos, contienen células de tipo muscular (mioides) son probablemente la fuente de receptores de acetilcolina y de mRNA para la subunidad alfa de los receptores que han sido encontrados en los extractos tímicos. Debido a su estratégica localización en el timo, rodeadas por células que presentan antígeno y células T ayudadoras, las células mioides que portan AChR, pueden ser particularmente vulnerables al ataque inmune. Algunas alteraciones de las células mioides o de los linfocitos, o una violación de la regulación inmune, pueden interferir con la tolerancia y llevar a la respuesta autoinmune (6, 51).

La hipótesis de que la *miastenia gravis* pueda ser precipitada por imitación o mimetismo molecular, esto es por una respuesta inmune a un agente infeccioso que recuerda al receptor de acetilcolina, ha adquirido recientemente, algún

apoyo por los anticuerpos obtenidos en 6 de 40 pacientes con MG, unidos a una secuencia de péptidos de virus del herpes simple, que es homólogo a la secuencia de la subunidad alfa del receptor de acetilcolina. Se han informado sobre la reactividad cruzada entre el receptor de acetilcolina y la bacteria (6, 88).

Factores genéricos y anomalías de regulación inmune, pueden incrementar la probabilidad de *miastenia gravis*. Una amplia variedad de otras enfermedades autoinmunes (Nomenclatura 1) ocurren en pacientes con MG, lo que señala un defecto en la regulación inmune como una causa posible, y sugiere que la predisposición puede ser hereditaria.

TRATAMIENTO

El panorama de los pacientes con *miastenia gravis*, ha mejorado notoriamente en años recientes. Antes de 1958, la tasa de mortalidad en la MG generalizada fue del 31% (42). Ahora con cuidados óptimos, la mortalidad esencialmente es de cero y la gran mayoría de los pacientes lleva una vida normal. La meta de la terapia es lograr la remisión; ésta significa que el paciente no tiene síntomas y es capaz de funcionar normalmente sin tomar drogas. Un alto porcentaje, sin embargo, alcanza remisiones farmacológicas, lo que quiere decir, que no tienen síntomas pero pueden necesitar dosis bajas de inmunosupresores (ej: 5 mg de prednisona al día). Si un paciente necesita un inhibidor de la colinesterasa para mantener su fuerza, la enfermedad no está en remisión.

En general, cuatro métodos de tratamiento están corrientemente en uso: estimular la transmisión neuromuscular con agentes antitransferasa, inmunosupresión, inmunoterapia por corto tiempo, las cuales incluyen las plasmaféresis y la globulina inmune intravenosa y, finalmente, una cuarta modalidad, la timectomía (Nomenclatura 6).

Nomenclatura 6. Opciones terapéuticas en la *miastenia gravis*.

1. **Terapia sintomática**
Inhibidores de la colinesterasa de acción corta
Bromuro de piridostigmina (Mestinon)
Inhibidores de la colinesterasa de acción prolongada
Neostigmina (Prostigmina)
Mestinon timespan.
2. **Drogas inmunosupresoras**
Corticoides
Azatioprina (Imuran)
Ciclosporina (Sandimmune)
Ciclofosfamida (Citoxan)
3. **Inmunosupresión quirúrgica a largo plazo**
Timectomía
4. **Inmunosupresión a corto plazo**
Plasmaféresis
Globulina inmune intravenosa

La selección de la terapia debe basarse en las necesidades del paciente y la severidad de la enfermedad. No todos los músculos responden en la misma forma. La MG es una enfermedad crónica con fluctuaciones entre exacerbaciones y mejorías durante su evolución. El estrés, el embarazo, las infecciones, intervenciones quirúrgicas, medicamentos y el calor excesivo, pueden causar exacerbaciones. El tratamiento de una infección subyacente, con frecuencia mejora la fuerza del paciente, sin que sea necesario incrementar la dosis de inhibidores de colinesterasa o de drogas inmunosupresoras.

INHIBIDORES DE LA COLINESTERASA

Los agentes contra la colinesterasa, continúan siendo usados como drogas de primera línea en la terapia de la MG. Su uso busca controlar los síntomas (fatiga, debilidad) y no tienen efectos en la patología de la función inmune.

La piridostigmina (Mestinon), es el anticolinesterásico más ampliamente usado. Sus efectos comienzan a los 30 minutos, su pico de acción se observa a las 2 horas y gradualmente declina. La dosis y el esquema de administración se basan en las necesidades del paciente. Su dosis máxima rara vez excede los 120 mg. Dosis muy altas, pueden incrementar la debilidad. Una preparación de liberación sostenida está disponible, pero debe ser usada sólo con el paciente en cama, para tratar, si es necesario, la debilidad que pueda ocurrir durante la noche o muy temprano en la mañana. Si el problema de deglución es muy severo, la medicación puede ser administrada por sonda nasogástrica. Cuando ocurren efectos colaterales (calambres abdominales, diarrea), se controlará con drogas anticolinérgicas (dosis bajas) o ajustando la dosificación de las anticolinesterasas.

Aunque las drogas anticolinesterásicas, benefician a la mayoría de los pacientes, la mejoría no es completa y con frecuencia disminuye después de semanas o meses de tratamiento. Los pacientes con MG ocular, pueden ser tratados con solo un inhibidor de la colinesterasa, pero la mayoría de los pacientes con MG generalizada necesitan inmunoterapia.

Timectomía

La timectomía está indicada por sus efectos terapéuticos o para prevenir la extensión de un timoma. La meta de la timectomía, como tratamiento de la *miastenia gravis*, es inducir a la remisión o, al menos, lograr una gran mejoría, al permitir una disminución en la medicación inmunosupresora. Existe un amplio consenso en que el paciente con *miastenia gravis* generalizada, que está entre la pubertad y los 60 años, debe ser sometido a una timectomía. Aunque no han sido informados efectos adversos, como consecuencia de una timectomía, en niños es preferible demorarla hasta la pubertad, si es posible, debido a la capacidad que tiene la función del timo en la estabilización y desarrollo del sistema inmune (83). La timectomía ha sido indicada en pacientes ancian-

nos (73) con MG, pero existe incertidumbre acerca de la persistencia de la glándula en tales pacientes, después de los 60 años. La timectomía, también se ha efectuado en pacientes con MG ocular, con informes de buenos resultados (82). Los tumores tímicos deben ser resecados quirúrgicamente, ya que ellos pueden difundirse a los órganos vecinos y convertirse en invasores, aunque rara vez hacen metástasis.

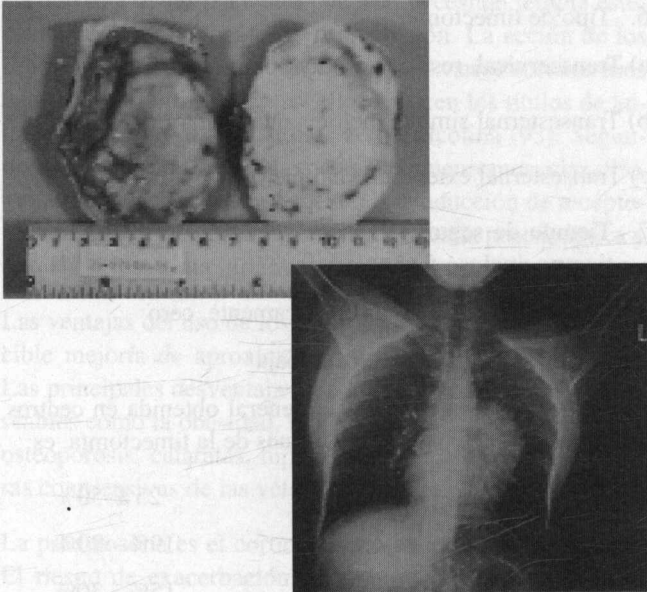


Figura 5. Se observa un timoma de un paciente miasténico.

Los beneficios de la timectomía en la MG, se observan, muchas veces, después de meses o años de la operación. Sus efectos benéficos, se explican por la remoción de una fuente de antígenos para la producción de anticuerpos contra los receptores de acetilcolina y de células tímicas B.

Indicaciones para la timectomía

A) Miastenia no timomatosa

1. Si los síntomas están completamente o casi completamente controlados con drogas anticolinesterasa y los pacientes funcionan normalmente o si los síntomas son puramente oculares, la cirugía puede ser diferida.
2. Los pacientes con historia clínica corta, no sólo mujeres jóvenes sino también hombres de edad, son candidatos para timectomía, debido a la alta incidencia de remisiones quirúrgicas inducidas.
3. Si las modalidades adicionales de terapia, como corticosteroides, drogas inmunosupresoras y plasmaféresis, se requieren para controlar los síntomas, la timectomía temprana está indicada para intentar obtener una remisión y prevenir el uso por mucho tiempo, de tales formas terapéuticas con sus efectos colaterales deletéreos inherentes.

4. No existe una edad superior límite para la cirugía que indique que el paciente reúne los requerimientos fisiológicos para la operación.
5. Los pacientes más jóvenes, adolescentes, aunque pocos, son candidatos para la cirugía, especialmente si requiere la terapia adicional (ver numeral 3).
6. La timectomía no se debe efectuar en circunstancias de urgencia. Sin embargo, en momentos de enfermedad incontrolable, puede estar indicada en casos individuales.
7. Con las técnicas modernas de imágenes, es raro encontrar en la cirugía un timoma oculto.

B) Miastenia timomatosa

1. Todos los pacientes con timomas, son candidatos quirúrgicos tan pronto como puedan ser controlados los síntomas. Los corticosteroides, las drogas inmunosupresoras y la reciente plasmaféresis, no contraindican la operación.
2. Tres aspectos de la MG timomatosa se deben tener en cuenta: a) La miastenia, es más difícil de controlar postoperatoriamente. Por tanto, debe reconocerse la necesidad de soporte ventilatorio prolongado (intubación endotraqueal) y, ocasionalmente, la traqueostomía. b) La miastenia leve puede exacerbarse después de la resección del timoma. c) El tamaño y la extensión del timoma puede requerir técnicas de resección extendidas.
3. Independientemente de qué tan pequeño o localizado sea el timoma, siempre debe hacerse una timectomía total, con el fin de no dejar pasar por alto múltiples tumores y reseca todo tejido tímico hiperplásico (Figura 6).

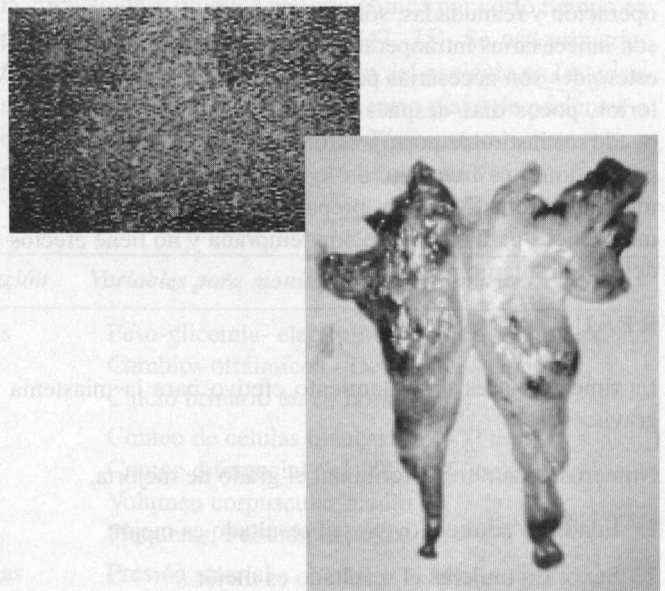


Figura 6. Hiperplasia tímica en un paciente con miastenia gravis.

La preparación preoperatoria, debe optimizar las fuerzas del paciente y especialmente la función respiratoria, pero deben ser evitados los agentes inmunosupresores, si es posible, ya que ellos pueden incrementar el riesgo de infección. Si la capacidad vital está por debajo de 2 litros, se debe efectuar la plasmaféresis antes de la cirugía, para lograr una respiración satisfactoria en el postoperatorio.

Las vías de acceso quirúrgico preferidas para la timectomía son la transcervical y la transesternal. Hay situaciones en que se requieren las dos vías de acceso combinadas. Una de las críticas que se han hecho a la vía transcervical, es que la timectomía total es un reto difícil de ser logrado, dadas las observaciones operatorias de casos fallidos en que sustanciales cantidades de tejido tímico han sido pasadas por alto, incluyendo timomas. Por tanto, nunca se debe usar para timoma. La palabra transesternal incluye esternotomía transversa. Puede efectuarse o no una amplia entrada pleural. El grado de timectomía se designa como "simple" o "extendida". La timectomía simple implica extirpación de la glándula propia, delineada por una cápsula propia con apariencia bilobulada. La extendida significa una amplia apertura pleural con la búsqueda de los lóbulos supernumerarios y de nódulos separados de tejido tímico, así como la extirpación de la grasa mediastinal anterior desde los ángulos pericardiofrénicos en la parte inferior, hasta la región cervical, y lateralmente desde el nervio frénico derecho hasta el izquierdo.

En general, los niveles de anticuerpos contra receptores de acetilcolina, caen después de la timectomía. En el postoperatorio inmediato, el control del dolor con métodos como morfina intratecal o drogas epidurales, son bien toleradas. Las drogas anticolinesterasa son discontinuadas el día de la operación y reanudadas, sólo por demanda postoperatoria, y son innecesarias intraoperatoriamente. La dosis de estrés de esteroides son necesarias pero reducidas a niveles preoperatorios, pocos días después de la cirugía. La plasmaféresis puede ser instituida postoperatoriamente si la miastenia empeora, como es frecuente en los casos de timomas; es una modalidad efectiva para preparar pacientes severamente miasténicos para una operación temprana y no tiene efectos deletéreos a largo plazo.

RESULTADOS

La timectomía es un tratamiento efectivo para la miastenia gravis.

Numerosos factores determinan el grado de mejoría.

1. Edad: En adultos jóvenes el resultado es mejor
2. Sexo: En mujeres el resultado es mejor
3. Duración preoperatoria de los síntomas: Cuanto más corta, el resultado es mejor

4. Patología tímica:
 - a) Hiperplasia, mejor que atrofia
 - b) Hiperplasia mejor que timoma
5. Terapia médica previa: Cuanto menos uso de adyuvantes (ej. esteroides), mejor
6. Tipo de timectomía:
 - a) Transcervical, resultados muy pobres
 - b) Transesternal simple, mejores que el anterior
 - c) Transesternal extendida, aún mejor
7. Tiempo de seguimiento postoperatorio: Mejoría con el tiempo, incluso 5 años o más
8. Mortalidad quirúrgica: Prácticamente, cero
9. Morbilidad quirúrgica: Muy baja

De acuerdo con la experiencia general obtenida en centros de referencia, la expectativa después de la timectomía, es:

1. Remisión	25%-50%
a. Completa libre de drogas	19% - 20%
b. Completa, con drogas	15% - 30%
2. Mejoría	35% - 50%
3. Sin cambio	10%
4. Empeoramiento	Pocos
5. Recurrencia después de la mejoría	Pocos

La timectomía es, en verdad, sólo una incidencia en el tratamiento global de la *miastenia gravis*. Varios programas de tratamiento en diferentes clínicas a lo largo del mundo, hacen más difícil llegar completamente a incontrovertibles conclusiones. Los datos anteriores, son meros rangos y varían de una clínica a otra. La MG es una enfermedad importante en la vida del paciente y su vigilancia constante es esencial en forma indefinida.

Tratamiento inmunosupresivo

La terapia inmunosupresiva está indicada cuando la debilidad muscular no es satisfactoriamente controlada por drogas anticolinesterasa y, sobre todo, cuando es incapacitante y pesa más que el riesgo de posibles efectos colaterales de las drogas inmunosupresoras. La prednisona, la azatioprina y la ciclosporina, son los agentes usados en la actualidad para inmunosupresión a largo plazo en la *miastenia gravis*. Estas drogas son comparadas en la Nomenclatura 7. En general, el tratamiento debe ser continuado por un período prolongado, más frecuentemente en forma permanente. Debido al riesgo

inherente a un tratamiento por largo tiempo con inmunosupresores, es esencial para un seguro y efectivo manejo de éstos, una concienciación médica y una completa aceptación de la terapia por parte del paciente.

Corticosteroides

La mayoría de los pacientes con MG necesitan terapia esteroide en algún momento de su evolución. La acción de los esteroides en la MG no está clara, pero varios mecanismos han sido sugeridos. Primero, ellos reducen los títulos de anticuerpos contra los receptores de acetilcolina (93). Segundo, ellos pueden mejorar la transmisión neuromuscular (95). Tercero, pueden tener un papel en la producción de receptores de acetilcolina y estabilizar la membrana postsináptica y reducir la respuesta inflamatoria (8).

Las ventajas del uso de los esteroides son la rápida y predecible mejoría de aproximadamente 70% de los pacientes. Las principales desventajas son los efectos colaterales indeseables como la obesidad, fácil contusión, acné, hirsutismo, osteoporosis, cataratas, hipertensión, hiperglicemia, fracturas comprensivas de las vértebras, etc.

La prednisona es el corticoide más frecuentemente usado. El riesgo de exacerbación, se minimiza incrementando la dosis gradualmente, empezando con 15 a 20 mg diarios de prednisona e incrementándola en 5 mg cada 2 o 3 días hasta llegar a un punto final de respuesta clínica satisfactoria o a una dosis de 50 a 60 mg al día. La mejoría generalmente se observa de la segunda a la cuarta semana, con máximos beneficios a los 6 o 12 meses. Después de 3 meses de recibir dosis diarias altas de tratamiento, el esquema es gradualmente modificado a un régimen de días alternos, para minimizar los efectos colaterales. La dosis total es entonces reducida muy lentamente, pero puede requerirse meses o años para determinar la dosis mínima efectiva. Pocos pacientes son capaces de permanecer completamente sin prednisona.

Nomenclatura 7. Inmunoterapia en *miastenia gravis*.

<i>Droga</i>	<i>Dosis para adulto</i>	<i>Tiempo de iniciación</i>	<i>Variables para monitorizar los efectos de la droga</i>
Prednisona	15-20 mgs incrementando gradualmente hasta 50 a 60 mgs	2-3 semanas	Peso-glicemia- electrolitos-presión sanguínea. Cambios oftálmicos - Densidad ósea - Calcio urinario en 24 horas.
Azatioprina	2-3 mg kg/día (Dosis total: 100-250 mgs)	3-12 meses	Conteo de células blancas (>3.500 mm ³). Conteo diferencial (<1.000 Linf. mm ³). Volumen corpuscular medio. Plaquetas. Función hepática.
Ciclosporina	5 mg kg/día administrada en 2 dosis. Dosis total 125-200 mg, dos veces al día	3-12 semanas	Presión arterial- Creatinina-BUN. Niveles plasmáticos de ciclosporina.

Azatioprina

Es la droga inmunosupresora que con más frecuencia se usa en la terapia de MG. Generalmente se administra para reducir los efectos colaterales indeseables, cuando la respuesta a la prednisona es inadecuada y cuando los pacientes muestran una exacerbación durante la reducción de las dosis de prednisona. Su acción predominante es sobre las células T (38), y su efectividad en la *miastenia gravis*, puede ser debida al hecho de que la producción de anticuerpos antirreceptores de acetilcolina sea células T dependientes. El tratamiento se inicia con una dosis de prueba de 50 mg (1 tableta) diaria por una semana. Si se tolera bien esta dosis, se incrementa gradualmente en 2 o 3 mg kg/día.

Ciclosporina

Se usa cuando un paciente es incapaz de tomar azatioprina o no responde adecuadamente a una combinación de azatioprina y prednisona. La droga inhibe la producción de interleuquina 2 (37) a partir de las células T ayudadoras. Su acción es similar a la azatioprina, pero lo hace en forma más rápida, en 1 o 2 meses. Sus efectos colaterales incluyen nefrotoxicidad e hipertensión. Los niveles sanguíneos de la droga, se deben verificar constantemente, para mantenerlos en 100 a 150 mg/l, lo mismo que los datos de creatinina. La dosis usual es de 3 a 6 mg/kg/día, en dosis dividida, cada 12 horas.

Inmunoterapia por corto tiempo

Plasmaféresis. La plasmaféresis remueve los anticuerpos de la circulación y produce mejoría clínica por corto tiempo en pacientes con *miastenia gravis* (47, 75). Se usa principalmente para estabilizar la condición del paciente en las crisis miasténicas o en el tratamiento a corto plazo de pacientes a quienes se practica timectomía. Típicamente, cinco tratamientos de intercambio de 3 a 4 litros cada vez, se efectúan

en el curso de 2 semanas. El efecto de la plasmaféresis es rápido.

Después de cada sesión los niveles de anticuerpos caen, pero generalmente suben después de que la plasmaféresis es descontinuada (rebote), pero incluso pacientes miasténicos con anticuerpos negativos, pueden mejorar con la plasmaféresis. El número de plasmaféresis está basado en la severidad de la debilidad y en la salud general del paciente. La respuesta al procedimiento generalmente se observa al segundo o tercer intercambio. Los inconvenientes de las plasmaféresis son problemas con el acceso venoso, riesgo de infección en el catéter permanente, hipotensión, embolismo pulmonar. La principal desventaja, son los altos costos.

Globulina inmune intravenosa. La administración de globulina inmune intravenosa, es una alternativa a la plasmaféresis. Sus indicaciones son similares. Sus ventajas radican en que está rápidamente disponible, no son necesarios equipos especiales o personal adiestrado y se puede administrar en pacientes ambulatorios. La dosis usual de globulina inmune es de 400 mg/kg/día, por 5 días consecutivos. El índice de mejoría después del tratamiento, es de 73% (7). La respuesta favorable se observa a partir del cuarto o quinto día. El efecto es temporal pero puede ser sostenido por semanas o meses, lográndose terapia intermitente a largo plazo en pacientes, por otra parte, con enfermedad refractaria. Su mecanismo de acción es desconocida. Antes de ser administrada, se deben determinar los niveles de inmunoglobulina A, porque en presencia de insuficiencia de esta inmunoglobulina, la reacción anafiláctica ocurre. Son efectos colaterales de cefalea, *rash*, dolor torácico, hipertensión, meningitis aséptica y un síndrome parecido a un accidente cerebrovascular. La insuficiencia renal generalmente ocurre en las personas de edad o en pacientes con enfermedad renal previa (91).

CONSIDERACIONES TERAPEUTICAS ESPECIALES

Miastenia gravis en embarazo

Aproximadamente un 33% de las mujeres embarazadas con MG, pueden tener exacerbaciones de la miastenia. Puede ocurrir en el embarazo o en el posparto. Se recomiendan las siguientes guías para la conducción de tal eventualidad: 1. Evitar el uso de sulfato de magnesio en una madre preecláptica. 2. No usar por vía intravenosa un inhibidor de la colinesterasa porque puede ocurrir un parto prematuro. 3. Se puede usar el inhibidor por vía oral y, si es necesario, agregar prednisolona. 4. Las drogas inmunosupresoras están contraindicadas y se deben interrumpir, si se están administrando. 5. El parto por vía vaginal o por cesárea, se recomienda con anestesia epidural. 6. El recién nacido debe ser vigilado asiduamente en su respiración.

Crisis miasténicas

la crisis en MG, se define como el súbito empeoramiento de los síntomas, los cuales necesitan asistencia respiratoria. Las crisis surgen generalmente por infección (pulmonar), intervención quirúrgica, en la iniciación de altas dosis de prednisona en el tratamiento o por dosis excesivas de inhibidores de la colinesterasa.

Durante la crisis, se deben seguir las siguientes etapas: 1. Asegurar la vía aérea y monitorizar los signos vitales. 2. Medir la función respiratoria, la capacidad vital y los gases arteriales. 3. Descontinuar los inhibidores de la colinesterasa. 4. Transferir el paciente a la unidad de cuidados intensivos. 5. Organizar una plasmaféresis, si está disponible, o considerar una terapia con globulina inmune intravenosa. 6. Investigar la causa subyacente y tratarla vigorosamente. Se puede agregar prednisona y drogas inmunosupresoras.

Miastenia gravis en la edad avanzada

Los pacientes con MG después de los 60 años, son tratados primariamente con inhibidores de la colinesterasa. En las formas más severas, se les somete a prednisolona y azatioprina. la timentomía está indicada cuando hay timoma.

Inmunoterapia específica: El futuro del tratamiento

En forma ideal, la meta de la terapia en la *miastenia gravis* debe ser eliminar la respuesta autoinmune específica de los receptores de acetilcolina, sin interferir con el sistema inmune. Dados los actuales conocimientos de la enfermedad, debe ser posible diseñar una terapia inmune racional y específica.

Primero, se sabe que las patogénesis de la MG, depende de un mecanismo mediado por anticuerpos. El tratamiento efectivo debe inhibir los anticuerpos contra los receptores de acetilcolina. Segundo, los anticuerpos que responden contra los receptores de acetilcolina son dependientes de las células T. Tercero, el receptor de acetilcolina es un antígeno altamente inmunogénico. La supresión de la respuesta al receptor, puede requerir métodos más poderosos que para otros antígenos menos potentes. Cuarto, la respuesta inmune a los receptores de acetilcolina son altamente heterogéneos. Las estrategias terapéuticas deben tener en cuenta el amplio espectro de la especificidad tanto de las células T, como de las células B.

Acceso directo a las células B

Ya que las células B producen anticuerpos patogénicos en la *miastenia gravis*, parece lógico intentar interrumpir el proceso de la enfermedad en esta etapa crucial. Como se ha discutido antes, las células B y los anticuerpos que ellas produ-

cen, son altamente heterogéneos. Los anticuerpos producidos por ellas, son capaces de unirse a una amplia variedad de epitomes de los receptores de acetilcolina. Estos anticuerpos actúan como la "dirección" de cada célula B (Figura 7). Si las moléculas del receptor de acetilcolina están armadas con "cargas" letales, las células B pertinentes tomarán el antígeno letal y morirán, en una estrategia llamada "antígeno caliente suicida". Experimentalmente, inmunotoxinas compuestas de receptores de acetilcolina unidos a la cadena A tóxica de ricino y al yodo 125, han sido usados exitosamente en animales (no inmunizados) o in vitro (50, 89). En la *miastenia gravis*, sin embargo, precisamente los mismos anticuerpos que sirven de dirección de las células B, están presentes en la circulación. Ellos pueden unir las moléculas inmunotóxicas, formando complejos que pueden precipitarse en el pulmón, hígado, riñones, sin nunca alcanzar su meta, pero con el riesgo de dañar estos órganos.

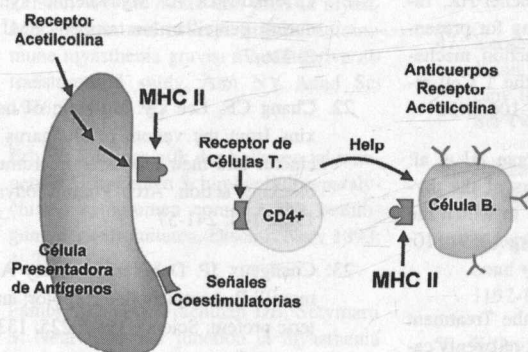


Figura 7. Producción de anticuerpos, dependiente de las células T.

Este problema podría aplicarse virtualmente a cualquier estrategia diseñada para las células B específicas de los receptores de acetilcolina.

El antígeno al presentarse a las células, éstas lo internalizan (el receptor de acetilcolina), lo procesan y después lo presentan los péptidos procesados en asociación con el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) clase II como una molécula unida al sujeto. Las células T, receptoras de antígeno específico de las células T ayudadoras (CD4+) se unen al complejo específico de péptidos MHC. La interacción del antígeno presentado a las células y la célula T, requiere señales coestimuladoras y es ayudado por adhesión de moléculas y citoquinas, lo cual resulta en estimulación de las células T. Estas activadas, ayudan a las células B específicas de los receptores de acetilcolina, que unen el antígeno (receptor de acetilcolina) a la superficie de los anticuerpos procesándolos y presentando el complejo MHC - péptido, como otras células presentadoras de antígenos. Ellos, por lo tanto interactúan con las células T uniéndose a los receptores de las células T; éstas prestan ayuda a las células B, por

medio de moléculas de superficie y citoquinas (no mostradas), con la resultante en proliferación de células B y la secreción de anticuerpos específicos contra los receptores de acetilcolina.

Acceso directo de las células

Como ya se ha anotado, las células T tienen una función de pivote en la respuesta autoinmune de anticuerpos en la *miastenia gravis* (Figura 7) y tienen ciertas características que son susceptibles de accesos terapéuticos. Los receptores de las células T reconocen epitomes lineares (asociados con MHC clase II) que generalmente difieren de los epitomes determinados que se ajustan al reconocimiento por las células B (11). Esto permite marcar la importancia de las células T a través de sus receptores, mientras se reduce la posibilidad de intercepción por anticuerpos circulantes. Sin embargo, varios otros marcadores de superficie pueden servir como directores semiespecíficos para ser blanco. Las células T como objetivo pueden ser inactivadas o suprimidas por métodos que actualmente están siendo probados.

Un método terapéutico no antígeno específico, incluye la reducción de las células T ayudadoras por medio de anticuerpos contra la molécula de superficie ayudadora (CD4) (14). El tratamiento con anticuerpos anti CD4, interfiere con las células T ayudadoras, produciendo un efecto inmunosupresivo general que ha sido usado experimentalmente para tratar *miastenia gravis* en animales.

La estrategia semiselectiva dirigida a las células T activadas, está siendo también explorada. Las células T incluidas en una respuesta inmune activa, expresan receptores para interleuquina 2, mientras que las células T de memoria y en reposo, no (92). Una toxina interleuquina 2 para inmunoterapia, ha sido producida mediante ingeniería genética, y consiste en un receptor unido a media molécula de interleuquina 2 y al fragmento letal de la toxina diftérica. Este compuesto es aceptado por las células T activadas, que expresan receptores de interleuquina 2, lo cual produce su muerte. Experimentalmente se ha demostrado que esta toxina inhibe la proliferación de las células T específicas de los receptores de acetilcolina, así como también la producción de anticuerpos antirreceptores de acetilcolina.

Otro acceso terapéutico que recluta el sistema inmune del sujeto, tiene en cuenta la administración oral de antígenos. Aunque esta ingesta oral de antígeno es conocida desde tiempo para inducir tolerancia, este método tiene un renovado interés muy atractivo para el tratamiento de las enfermedades autoinmunes (92). La administración oral de receptores de acetilcolina purificados, se ha observado que previene tanto el aspecto clínico como el inmunológico de la *miastenia gravis* en ratas modelos (99). Los efectos en la

enfermedad de los humanos, están siendo sometidos a prueba.

ABSTRACT

Over the past 15 years there has been much progress on the knowledge about the pathogenesis, immunology, and molecular biology of myasthenia gravis (MG). Diagnostic and clinical management methods are well defined and, in general, they are successful from the symptomatic viewpoint. But in spite of such advances, we remain ignorant about the mechanism that triggers the immune response in MG and although there are varied therapeutic approaches, the disease still is incurable.

Measurement of anti-acetylcholine receptor antibodies is the most reliable and specific diagnostic method, closely followed by electromyography.

Most patients with MG require prednisone and immunosuppressor drugs. Thymectomy is commonly recommended for patients with generalized MG or thymoma. Plasmapheresis and immune globulin are indicated during episodes of exacerbation of the disease. Future treatment options are sought in the complex field of clinical immunology.

REFERENCIAS

1. Abramsky O, Aharonov A, Webb C, Fuchs S: Cellular immune response to acetylcholine receptor rich fraction, in patients with myasthenia gravis. Clin Exp Immunol 1975; 19:11-6
2. Adler H: Thymus und myasthenie. Arch Klin Chir 1937; 189:529-33
3. Albers JW, Hodach RJ, Kimmel DW et al: Penicillamine induced myasthenia gravis. Neurology 1980; 30: 1246-050
4. Almon Rr, Adrew AG, Appel SH: Serum globulin in myasthenia gravis. Inhibition of L-Bungaraton to acetylcholine receptors. Science 1974; 186: 55-71
5. Akakura Y: Mediastinoscopy. In: XI International Congress of Bronchoesophagology. Hakne, Japan 1965; 6
6. Aokit, Dragman DB, Asher DM, Gibbs CJ Jr, Bahmanyar S, Wolinsky JS: Attempts to implicate viruses in myasthenia gravis. Neurology 1985; 35: 185-92
7. Arsura E: Experience with intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. Clin Immunol Immunopathol 1989; 53: suppl S; 170-9
8. Askanas V, Mc Ferrin J, Park-Matsumoto C, Lee CS, Engel WK: glucocorticoid increases acetylcholine esterase and organization of postsynaptic membrane in innervated cultured human muscle. Exp Neurol 1992; 15: 368-75
9. Behan PO, Currie S: Myasthenia gravis. In: Clinical Neuroimmunology. Philadelphia: W.B. Saunders Co; 1978; 130-1
10. Bell ET: Tumors of the thymus in myasthenia gravis. Nervous Mental Dis 1917; 45: 30-43
11. Berzofsky JA, Brrett SJ, Streicher HZ, Takahashi H: Antigen processing for presentation to Thymophocytes: function, mechanisms, and implications for the T Cell receptoire. Immunol Rev 1988; 106: 5-31
12. Blalock A, Mason MF, Morgan HJ et al: Myasthenia gravis and tumors of the thymic region. Report of a case in which the tumor was removed. Ann Surg 1939; 110: 544-59
13. Blalock A: Thymectomy in the Treatment of myasthenia gravis. Report of twenty cases. J Thorac Surg 1944; 13: 316-21
14. Brostoff SW, Mason DW: Experimental allergic encephalomyelitis: Success full treatment in vivo with a monoclonal antibody that recognizes T-helper cells. J Immunol 1984; 133: 1938-42
15. Bucknall RD: Myasthenia associated with D-penicillamine therapy in rheumatoid arthritis. Proc R Soc Med 1955; 23: 115-64
16. Buzzard EF: The clinical history and post-mortem examination of five cases of myasthenia gravis. Brain 1905; 28: 438-83
17. Carlens E: Mediastinoscopy: A method for inspection and tissue biopsy in the superior mediastinum. Dis Chest 1959; 36: 343-8
18. Carlen E: Thymectomy for myasthenia gravis with the aid of mediastinoscopy. Opuscula Med 1968; 13: 175-9
19. Clagett OT, Eaton LM: Surgical treatment of myasthenia gravis. J Thorac Surg 1947; 16: 62-6
20. Crile G Jr: Thymectomy through the neck. Surgery 1966; 59: 213-7
21. Czlonkowska A: Myasthenic syndrome during penicillamine treatment BMJ 1977; 2: 226-7
22. Chang CE, Lee Cy: Isolation of neurotoxins from the venom of Bungarus multicinctus and their modes of neuromuscular blocking action. Arch Pharmacodyn Ther 1962; 144: 241-57
23. Changeux JP, Debilliers - Thierry A, Chemouilli P: Acetylcholine receptor; an allosteric protein. Science 1984; 225: 1335-45
24. Date HH, Feldberg W: Chemical transmission at motor nerve ending in voluntary muscle? J Physiol (Lond) 1934; 81: 39-40
25. Daroff RB: The office Tensilon test for ocular myasthenia gravis. Arch Neurol 1986; 43: 843-4
26. Davies SE, Macartiney JC, Camplejohn RS et al: DNA flow cytometry of thymomas. Histopathology 1989; 15: 77-83
27. Desmedt JE: Nature of the defect of neuromuscular transmission in myasthenic patients posttetanic exhaustion. Nature 1957; 179: 156-7
28. De Robertis EDP, Bennett HS: Some features of submicroscopic morphology of synapses in frog and earthworm. J Biophys Biochem Cytol 1955; 1: 47-58
29. Eaton LM, Clagett OT: Presehtnt state of thymectomy in treatment of myasthenia gravis. Am J Med 1955; 19: 703-7
30. Edgeworth HA: A report of progress on the use of ephedrine in a case of myasthenia gravis. JAMA 1930; 94: 1136-9

31. Elmqvist D: Neuromuscular transmission with special reference to myasthenia gravis. *Acta Physiol Scand* 1965; 64 suppl: 249
32. Elmqvist D, Hofmann WW, Kugelberg J, Qastel DMJ: An electrophysiological investigation of neuromuscular transmission in myasthenia gravis. *J Physiol (Lond)* 1964; 174: 417-34
33. Engel AG, Sahashi K, Lambert EH, Howard FM: The ultrastructural localization of the acetylcholine receptor, immunoglobulin G and the third and ninth complement components at the motor endplate and their implications for the pathogenesis of myasthenia gravis. In: Aguayo AJ, Karpati G (eds). *Current topics in nerve and muscle research*. Amsterdam: Excerpta Medica 1979; 111-22
34. Engel AG, Tsujihata M, Lindstrom JM, Lennon VA: the motor end plate in myasthenia gravis and in experimental autoimmune myasthenia gravis: a quantitative ultrastructural study. *Ann NY Acad Sci* 1976; 274: 60-79
35. Erb W: Zur casnistik der bulbaren lahmungen III Ueber einen Schimbar bulbarparalytischen symptomem complex mit bethiligung der extremitaten. *Dtsch Z Nerv* 1893; 4: 312-52
36. Fambrough GM, Frachman DB, Satymarti S: Neuromuscular junction in myasthenia gravis: decreased acetylcholine receptor. *Science* 1973; 182: 193-5
37. Flanagan WM, Corthesy F, Bram RJ, Crabtree GR: Nuclear association of a T-cell transcription factor blocked by FK-506 and cyclosporin A. *Nature* 1991; 352: 803-7
38. Galanaud P, Crevon MC, Erard D, Wallon C, Dormont J: Two processes for B-Cell triggering by T-independent antigens as evidenced
39. Goldflam S: Ueber einen scheinbar bulbarparalytischen symptomem complex mit bethiligung der extremitaten. *Dtsch Z nerv* 1893; 4: 312-52
40. Grandhomme F: Ueber Tumoren des Vorderen Mediastinum und ihre Beziehungen zu der thymusdruse. Frankfurt am Main. Johannes alt. Verlagsbuchhandlung 1900
41. Grob D, Arsura El, Brunner NG, Namba T: The course of myasthenia gravis and therapies affecting outcome. *Ann NY Acad Sci* 1987; 505: 472-99
42. Grob D, Brunner NG, Namba T: The natural course of myasthenia gravis and effect of therapeutic Measures. *Ann NY Acad Sci* 1981; 377: 652-69
43. Hamil P, Walker MB: the action of Prostigmin in neuromuscular disorders. *J Physiol* 1935; 82: 36-7
44. Hertel G, Mertens HG, Reuther P, Richer K: The treatment of myasthenia gravis with azathioprine. In: Day PC, ed *Plasmapheresis and the immunobiology of myasthenia gravis*. Boston: Houghton Mifflin; 1979; 315-28
45. Hodlfield R, Toyka KV, Michels M, Heiningerk, Conti - Tronconi B, Tzartos SJ: Acetylcholine receptor - specific human T-Lymphocyte lines. *Ann NY Acad Sci* 1987; 505: 27-38
46. Jolly F: Ueber myasthenia gravis pseudo-paralytica. *Berl Klin Wochenschr* 1895; 31: 1-7
47. Keeseey J, Buffkin D, Kebo D, Ho W, Hermann C Jr: Plasmaexchange alone as therapy for myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci* 1981; 377: 729-43
48. Kynes G: The results of thymectomy in myasthenia gravis. *BMJ* 1949; 1: 611-6
49. Keynes g: Surgery of the thymus gland. Second (and third) thoughts. *Lancet* 1954; 1: 1197-1202
50. Killen JA, Lindstrom JM: Specific Killing of lymphocytes that cause experimental autoimmune myasthenia gravis by ricin toxin -Acetylcholine receptor conjugates. *J Immunol* 1984; 133: 2549-53
51. Kirchner T, Hoppe F, Schalke B, Muller - Hermelink HK: Microenvironment of thymic myoid cells in myasthenia gravis. *Virchow Arch (B) Cell Pathol* 1988; 54: 295-302
52. Kuks JBM, Oesterhuis HJGH, Limburg PC: The TH. Antiacetylcholine receptor antibodies decrease after thymectomy in patients with myasthenia gravis: Clinical correlation. *J Autoimmun* 1991; 4: 197-211
53. Laquer L, Weigert C: Beitrage zur Lehre von dem Erb'schem Krankheit 1. Uber die erb'schem Krankheit (Myasthenia gravis) (lacquer) 2. Pathologisch- Anatomischer Beitrag zur Erb'schem krankheit (Myasthenia gravis) (Weiger). *Neuro Zentralb* 1901; 20: 594-601
54. Lee CY, Tseng LF: Distribution of Bungarus multicinctus venom following envenomation. *Toxicology* 1966; 3: 281-90
55. Lennon VA, Lindstrom JM, Seybold ME: Experimental autoimmune myasthenia gravis; cellular and humoral immune responses. *Ann NY Acad Sci* 1976; 274: 283-99
56. Lindstrom JM, Seybold ME, Lennon VA, Whittingham S, Duane DD: Antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis; prevalence, clinical correlates, and diagnostic value. *Neurology* 1976; 26: 1054-9
57. Lindstrom JM, Lambert EH: Content of acetylcholine receptor and antibodies bound to receptor in myasthenia gravis, experimental autoimmune myasthenia gravis and Eaton Lambert syndrome *Neurology* 1978, 28: 130-8
58. Link H, Olsson O, Sun J et al: Acetylcholine receptor-reactive T and B cells in myasthenia gravis and controls. *J Clin Invest* 1991; 87: 2191-5
59. Marino M, Muller-Hermelink HK: Thymoma and thymic carcinoma. Relation of thymoma epithelial cell to the cortical and medullary differentiation of the thymus. *Virchows Arch IV (A)* 1985; 407: 119-49
60. McFarlin DE, Barlow M, Strauss AJL: Antibodies to muscle and thymus in nonmyasthenic patients with thymoma: Clinical evaluation. *N Engl J Med*: 1966; 275: 1321-6
61. Mertens HG, Hertel G, Renther P et al: Effect not immunosuppressive drugs (azathioprine). *Ann NY Acad Sci* 1981; 377: 691-9
62. Miledi R, Molinoff P, Potter LT: Isolation of the cholinergic receptor protein of Torpedo electric tissue. *Nature* 1971; 229: 554-7
63. Miola L, Manfredi AA, Yuen MH, Howard JF Jr, Conti-Tronconi BM: T-helper epitomes on human nicotinic acetylcholine receptor in myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci* 1993; 681: 196-218
64. Nastuk WL, Plascia OJ, Osserman KE: Changes in serum complement activity in patients with myasthenia gravis. *Proc Soc Exp Biol Med* 1960; 105: 177-84
65. Noda M, Furatani H et al: Cloning and sequence analysis of calf cDNA and human genomic DNA encoding alfa-subunidad precursor of muscle acetylcholine receptor. *Nature* 1983; 305: 818-23
66. Nomori H, Horinouche H, Kaseda S et al: Evaluation of the malignant grade of thymoma by morphometric analysis. *Cancer* 1988; 61: 982-8
67. Norris EH: The Thymoma and thymic hyperplasia in myasthenia gravis with obser-

- variations on the general pathology. *Am J Cancer* 1936; 27: 421-33
68. Oppenheim H: Weiterer Beitrag zur Lehre von den acuten Nichteinigen Encephalitis und der poliencephalomyelitis. *Dtsch Nervenheilkd* 1899; 15: 1-27
 69. Osserman KE: Myasthenia gravis in New York: Grune and Stratton, 1958; 79-86
 70. Osserman KE, Kaplan LI: Rapid diagnostic test for myasthenia gravis. *JAMA* 1952; 150: 265-8
 71. Papatestas AE, Genkins G, Kornfeld P et al: Effects of thymectomy in myasthenia gravis. *Ann Surg* 1987; 206: 79-88
 72. Patrick J, Lindstrom J: Autoimmune response to acetylcholine receptor. *Science* 1973; 180: 871-2
 73. Perlo VP, Amason B, Castleman B: The thymus gland in elderly patients with myasthenia gravis. *Neurology* 1975; 25: 294-5
 74. Pestronk A, Drachman DB, Self SG: Measurement of junctional acetylcholine receptors in myasthenia gravis: Clinical correlates. *Muscle Nerve* 1985; 8: 245-51
 75. Pinching AJ, Peters DK, Newson Davis J: Remission of myasthenia gravis following plasma-exchange. *Lancet* 1976; 2: 1373-6
 76. Ricci C, Rendina EA, Pesscarmona DE et al: Correlations Between histological type, clinical behavior and diagnosis in thymoma. *Thorax* 1989; 44: 455-60
 77. Rosai J, Levine GD: Tumors of the thymus. *Atlas of Tumors Pathology*, second series, Fascicle 13. Bethesda, MD, Armed Forces Institute of Pathology, 1976
 78. Rowland LP: Myasthenia gravis. In: Matthews WB, Glaser GH, editors. *Recent advances in clinical Neurology*. Edinburgh: Livingstone 1978; 25-46
 79. Safar D, Aimé C, Cohen-Kaminsky S et al: Antibodies to thymic epithelial cells in myasthenia gravis. *J Neuroimmunol* 1991; 35: 101-10
 80. Santa T, Engel AG, Lambert EH: Histometric study of neuromuscular junction ultra structure. In: Myasthenia gravis. *Neurology* 1972; 22: 71-82
 81. Schumacher CH, Roth P: Timektomie bei einem Fall von morbus Basedowi mit myasthenie. *Mitteilungen, Grenzgebieten Med Chir* 1912; 25: 746-65
 82. Schumm F, Wietholter H, Fatch-Moghadam A, Dichgans J: Thymectomy in myasthenia gravis with pure ocular symptoms. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985; 48: 332-7
 83. Seybold ME, Howard FM Jr, Duane DD, Payne WS, Harricon EG Jr: Thymectomy in juvenile myasthenia gravis. *Arch Neurol* 1971; 25: 385-92
 84. Skrabanck P: Myasthenia gravis: 300 years. *J In Coll Phys Surg* 1974; 3: 121-6
 85. Simpson JA: Myasthenia gravis: A new hypothesis. *Scott Med J* 1960; 5: 419-36
 86. Soffer LJ, Gravielove JL, Laqueur HP et al: The effects of anterior pituitary adenocorticotrophic hormone (ACTH) in myasthenia gravis with tumor of the thymus. *J Mount Sinai Hosp* 1948; 15: 73-82
 87. Soffer LJ, Gravielove JL, Wolf BS: Effect of ACTH on thymic masses. *J Clin Endocrinol Metab* 1952; 12: 690-6
 88. Stefansson K, Dieperink ME, Richman DP, Gómez CM, Marton LS: Sharing of antigenic determinants between the nicotinic acetylcholine receptor and proteins in *Escherichia coli*; *Proteus vulgaris*, and *Klebsiella pneumoniae*: possible role in the pathogenesis of myasthenia gravis. *N Engl J Med* 1985; 312: 221-5
 89. Sters RK, Biro G, Rahkik, Filipp G, Peper K: Experimental autoimmune myasthenia gravis: can pretreatment with 125 I-labeled receptor prevent functional damage at the neuromuscular junction? *J Immunol* 1985; 134: 841-6
 90. Strauss AJR, Seegal BC, Hus KC, Burkholder PM, Nastuk WL, Osserman KE: Immunofluorescence demonstration of a muscle binding, complement fixin serum globulin in myasthenia gravis. *Proc Soc Exp Biol Med* 1960; 105: 184-91
 91. Tan E, Hajinazarian M, Bay W, Neff J, Mendell JR: Acute renal failure resulting from intravenous immunoglobulin therapy. *Arch Neurol* 1993; 50: 137-9
 92. Thompson HS, Staines NA: Could specific oral tolerancia be a therapy for autoimmune disease? *Immunol Today* 1990; 11: 398-9
 93. Tindall RSA: Humoral immunity in myasthenia gravis: effects of steroids and thymectomy. *Neurology* 1980; 30:554-7
 94. Toyka KV, Drachman DB, Griffin DE et al: Myasthenia gravis: Study of humoral immune mechanisms by passive transfer to mice. *N Engl J Med* 1977; 296: 125-31
 95. Van Wilgenburg H: The effect of prednisone on neuromuscular transmission in the rat diaphragm. *Eur Pharmacol* 1979; 55: 355-61
 96. Viets HR: A historical review of myasthenia gravis from 1672 to 1900. *JAMA* 1953; 153: 1273-80
 97. Vincent A, Newsom-Dais J: Acetylcholine receptor antibody as a diagnostic test for myasthenia gravis: results in 153 validates cases and 2967 diagnostic assays. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985; 48: 1246-52
 98. Walker MB: Treatment of myasthenia gravis with physostigmine. *Lancet* 1934; 1: 1200-1
 99. Wang ZY, Qiao J, Link H: Suppression of experimental autoimmune myasthenia gravis by oral administration of acetylcholine receptor. *J Neuroimmunol* 1993; 44: 209-14
 100. Wick MR, Rosai J: Epithelial tumors. In: Givel JC, editor. *Surgery of the thymus*. Berlin: Springer Verlag 1990
 101. Willis T: *De auima brutorum*. Oxford. Theatro Sheldoniano, 1672. English traslation in: Pordage S. (Trans). *The London practice of phy sick two discourses concerning de soul of brutes*.
 102. Witzemann V, Barg B, Nishikawa Y, Sakmann B, Numa S: Differential regulation of muscle acetylcholine receptor gamma and eta-subunit mRNAs. *FEBS Lett* 1987; 223: 104-12.

Correspondencia: Dr. Jaime De la Hoz, Carrera 15 No. 84-54 Cons. 30, Piso 4. Santafé de Bogotá, D. C.