

RESUMEN TERAPEÚTICO DE ACTUALIDAD

TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES MUSCULARES

L. HERNANDO AVENDAÑO.

Clínica Médica Universitaria. Director: Prof. C. JIMÉNEZ DÍAZ. Madrid.

Las enfermedades primitivas de los músculos, aunque no muy frecuentes, tampoco son tan raras como se supone; de los enfermos vistos en los servicios de San Carlos y del Hospital Provincial, del Prof. JIMÉNEZ DÍAZ, durante lo que va de curso (1951-1952), 11 padecían alguno de estos procesos. De ellos: dos miastenia, uno miotonia congénita, dos miotonia atrofica y seis distrofia muscular progresiva en sus diversos tipos.

Prescindiendo de la etiología y patogenia de estas enfermedades, por otra parte poco conocidas, y del diagnóstico, que generalmente no ofrece dificultades, vamos a ocuparnos preferentemente de su tratamiento, en el que últimamente se han hecho ciertos avances que merecen conocerse:

DISTROFIA MUSCULAR PROGRESIVA.

Enfermedad hereditaria, con carácter recesivo, que se manifiesta por adelgazamiento y debilidad progresiva de los músculos; se han descrito diversas formas clínicas. MILHORAT, en una publicación reciente, cree que todas ellas pueden agruparse dentro de los tres siguientes epígrafes: Forma pseudo-hipertrofica, forma juvenil y forma de Landouzy-Dejerine, que se inicia por la cara, cintura escapular y brazos. Se presenta en hombres con una frecuencia tres veces mayor que en mujeres. Los músculos que primero se afectan son los de los grupos proximales, aunque en estadios finales todos pueden enfermar. Generalmente el metabolismo de la creatina está perturbado, eliminándose ésta en gran cantidad por la orina.

Son muchos los tratamientos que para esta enfermedad se han propuesto; podemos adelantar que, desgraciadamente, ninguno eficaz. Veremos, al irlos enumerando, que cada uno se basa en la idea patogénica que de la enfermedad tiene el que propone el nuevo medicamento, y así, al ir haciendo una historia de las drogas que se han empleado para remediar esta triste enfermedad, haremos también una historia de su patogenia.

Adrenalina y pilocarpina.—En 1930, un autor japonés, KEN KURE, después de numerosas experiencias, llegó a sostener que la distrofia muscular progresiva era debida a una lesión de la hipotética vía vegetativa para el trofismo del músculo; preconizando el tratamiento con inyecciones subcutáneas repetidas de 0,2-0,3 c. c. de una solución al 1/1.000 de adrenalina y 0,1-0,2 de pilocarpina al 1/100. Los resultados primeramente publicados fueron bastante buenos: a las dos-tres horas de la inyección, aparecía un aumento de fuerzas, los movimientos se hacían más fáciles y el paciente sentía una sensación

de bienestar que venía a durar unas doce horas; los efectos secundarios de la inyección (palpitaciones, sofocación, laxitud) se presentaban poco después de poner ésta y desaparecían pronto. Desgraciadamente, las comunicaciones posteriores de los mismos autores y los resultados obtenidos en otras clínicas (ESPEL, von KORALESKI) han sido poco brillantes, no utilizándose este tratamiento en la actualidad.

Glicocola.—Al descubrirse las alteraciones metabólicas presentes en la distrofia muscular progresiva, que se manifiestan especialmente por la creatinuria juntamente con la disminución de creatinina en la orina, se avanzó considerablemente en el conocimiento de la enfermedad. No podemos ni siquiera pasar revista a la serie de trabajos que llevaron a THOMAS, MILHORAT y TECHNER, por un lado, y a KOSTAKOW y SLAVK, por otro, a utilizar la glicocola en el tratamiento de la distrofia muscular progresiva; la administraron a dosis de 15 gramos, divididos en tres tomas, para los adultos, llegando a una dosis total de 2.400 gramos. Con ella obtuvieron resultados positivos en el sentido de que una vez pasadas las tres primeras semanas, durante las que la creatinuria iba en aumento, ésta volvía a sus valores primitivos o a cifras por debajo de aquéllas, y además la creatinina reaparecía en orina; a la vez se observaba una mejoría clínica, que duraba unos tres meses, después de interrumpir la administración de glucocola. De ello dedujeron que con este aminoácido se obtenía una adaptación del músculo a su nuevo estado, pensando que este tratamiento "era ciertamente una terapéutica causal de la enfermedad".

Las primeras publicaciones que aparecieron después (ASSMAN, RESSE, BURNS, RICE, etc.) parecían confirmar los brillantes resultados obtenidos por los iniciadores de esta terapéutica, pero después se vió que no en todos los casos la administración de glucocola iba seguida de aumento de la creatinuria (JIMÉNEZ DÍAZ, VIVANCO³) y que precisamente este aumento de la creatina en orina era condición indispensable para la remisión clínica; por otra parte, el beneficio obtenido en los casos mejores, para la mayoría de los autores, no era tampoco extraordinario. Tomaron ulteriormente poco a poco las publicaciones un carácter pesimista, y en la actualidad se emplea muy poco, y si se sigue usando es porque no tenemos nada mejor.

Ha tenido, sin embargo, el empleo de esta droga una cosa de bueno, y es la multitud de trabajos sobre fisiología y metabolismo del músculo a que ha dado lugar; entre ellos destacan en lugar preeminente los de investigadores españoles (JIMÉNEZ DÍAZ, VIVANCO, CASTRO, SÁNCHEZ CUENCA), que, sin haber dado una solución definitiva al problema, representan una magnífica base para futuras investigaciones y un positivo avance en nuestros conocimientos sobre fisiopatología muscular.

Vitamina E.—Se comenzó a emplear la vitamina E en el tratamiento de estos enfermos a partir de las investigaciones iniciadas por EVANS y BURNS (1928), repetidas por otras muchas escuelas (GOETSCH y

PAPENHEIMER, JIMÉNEZ DÍAZ y VIVANCO), que obtenían en los animales de experimentación sometidos a una dieta carente en vitamina E alteraciones equiparables a las de la distrofia muscular progresiva en el hombre.

Los resultados conseguidos han sido bien poco halagüeños. JIMÉNEZ DÍAZ explica el fracaso de la vitamina E con una teoría muy ingeniosa. Considera la distrofia muscular "una enfermedad de las sinapsas": la vitamina actuaría sobre éstas formando parte de un sistema fermentativo unida a una proteína específica desconocida. En el animal sometido a una dieta privada de tocoferol basta la administración de esta vitamina para restablecer las condiciones normales fisiológicas en la sinapsa, y por eso se curan. En el hombre afecto de distrofia lo que falta es la proteína, y por eso no mejora con la simple administración de vitamina E.

Vitamina B₆.—El hallazgo de focos de necrosis circunscritos y de atrofia muscular en las ratas sometidas a un déficit de vitamina B₆, la producción de temblores y convulsiones en ellas con grandes dosis de piridoxina y el aumento de fuerza muscular en los avitaminósicos tratados con vitamina B₆ llevaron a ANTROPOL y SCHOTLAND a ensayar este tratamiento en seis casos de distrofia muscular pseudohipertrofica a dosis semanal de 100-500 mg. por vía intramuscular; obtuvieron en cuatro de los seis casos mejorías muy acusadas. Posteriormente se han hecho más ensayos sobre esta terapéutica, recomendando dosis menores (50-100 mg.) durante largos períodos (tres meses); los resultados son inciertos y muy inconstantes. No parece, por lo tanto, que éste sea el medicamento que necesitamos en el tratamiento de la distrofia muscular progresiva.

Insulina.—Ultimamente MAYERHOFER² refiere excelentes resultados en los niños tratados con insulina, 4 a 7 unidades, en 2-3 inyecciones intramusculares diarias; este tratamiento requiere ulterior comprobación.

Finalmente, YOUNG ha descrito un ingenioso aparato de ayuda mecánica para facilitar los movimientos a estos enfermos. Terminar esta larga serie de tratamientos con uno en el que se propone "ayuda mecánica" da idea mejor que ninguna frase del triste desamparo en que nos encontramos frente a esta enfermedad. Del interés que despierta en todas partes del mundo, sirva de muestra la creación de dos institutos para su estudio, uno en Nueva York y otro en Texas, durante el año 1950.

MIOTONIA CONGÉNITA (ENFERMEDAD DE THOMPSEN).

Enfermedad caracterizada por dificultad para la relajación después de una enérgica contracción voluntaria, dificultad que va disminuyendo progresivamente, hasta desaparecer, con la repetición del mismo movimiento; este retraso en la relajación se pone también de manifiesto por excitación mecánica de los músculos (reacción miotónica). Sus manifestaciones clínicas comienzan en la infancia y duran toda la vida. Nunca se observan atrofas musculares, sino que, por el contrario, los que la padecen muestran excelente desarrollo muscular (aspecto atlético).

En el tratamiento de la enfermedad de Thompson se viene empleando desde hace ya muchos años la quinina, que alivia las molestias de estos pacientes sin hacerlas desaparecer del todo. Muchos enfermos no la toleran bien, presentando trastornos visuales, zumbidos de oídos, vértigos, más molestos que la

misma enfermedad. Se da a dosis de 1-1,75 gramos diarios, repartidos en tres tomas.

THOMPSEN⁶ demostró que producía acostumbramiento, y que éste puede evitarse administrando la quinina en series de ocho días, intercalando períodos de otros ocho de descanso. Este mismo autor aconseja la administración simultánea, por vía oral, de grandes cantidades de calcio, que refuerza la acción de la quinina.

La mayoría de los enfermos, que conocen, naturalmente, bien su padecimiento, saben que al repetir un mismo movimiento éste va haciéndose progresivamente más fácil y consiguen verse temporalmente libres de síntomas manteniendo una constante actividad. Dos hermanos afectados de esta enfermedad que nosotros hemos tenido ocasión de observar, no tomaban la quinina más que en ocasiones especiales; y uno de ellos, deportista, nos refería que en los intervalos del juego se veía obligado a seguir moviéndose, saltando sobre el sitio, para no encontrarse "trabado" en el momento de volver a actuar.

MIOTONIA ATRÓFICA. DISTROFIA MIOTÓNICA (ENFERMEDAD DE STEINERT).

Enfermedad también hereditaria, que se caracteriza por atrofia muscular manifiesta, sobre todo en los músculos de la cara, nuca y antebrazo, con menos frecuencia en los brazos y piernas y rara vez en el tronco; presentan la reacción miotónica (dificultad para la relajación después de excitación mecánica). Estos trastornos musculares se acompañan en casi todos los casos de alteraciones tróficas de otros órganos: Catarata, atrofia testicular en el varón, calvicie, caída de dientes, acrocianosis, esclerodermia, megacolon y alteraciones cardíacas; sobre estas últimas se insiste mucho en la literatura reciente (DE WIND⁴).

La terapéutica en estos enfermos es poco o nada eficaz. THOMPSEN, que ha reunido 101 casos de enfermedad de Steinert repartidos en 21 familias danesas, encontró que la quinina reducía la respuesta miotónica, pero considera la administración de este fármaco en la miotonia atrófica, rara vez justificada.

SHY BLENDLER y MCEACHERN RUBINOVITCH⁵ han tratado dos pacientes con cortisona; desapareció la respuesta miotónica, pero no se mejoraron nada de sus síntomas.

Ningún otro agente terapéutico de los empleados hasta la fecha se ha mostrado capaz de modificar el curso del proceso.

MIASTENIA GRAVIS (ENFERMEDAD DE ERB-GOLDFLAM).

El síntoma principal de esta enfermedad es la disfunción muscular debida a una fatigabilidad elevada, con recuperación después de un cierto descanso. Afecta principalmente a los músculos voluntarios, y entre éstos a los extrínsecos del ojo, faciales, maséters y músculos relacionados con la palabra, frecuentemente también a los del cuello y parte proximal de las extremidades. Es afección relativamente frecuente en los países del Norte y menos en nuestras latitudes; la máxima incidencia corresponde a la segunda y tercera décadas de la vida, no tiene preferencia por ninguno de los dos sexos ni se transmite de manera hereditaria.

Su etiología es desconocida y el trastorno causal parece radicar en el balance de colinesterasa en las sinapsas.

Las únicas manifestaciones anatomopatológicas

de la enfermedad son las infiltraciones de pequeñas células redondas en el espesor del músculo, sobre las que ya llamó hace tiempo la atención BUZZARD; son de significación poco clara; para el Prof. JIMÉNEZ DÍAZ representarían metástasis locales del tejido linfóide del timo, describiendo en estas "linforragias", junto a células iguales a los linfocitos y linfoblastos, otras exactamente comparables a los timocitos. En la mayoría de los enfermos se observan alteraciones del timo; para casi todos los autores la frecuencia de timomas es muy grande. CASTLEMAN y NORRIS²⁴, revisando los casos operados por VIETS y 295 casos más de la literatura, los encuentran en un 30 por 100, aunque es de destacar a este respecto que en cambio SEYBOLDS, utilizando las estadísticas de la Mayo, encuentra que si bien un 15 por 100 de los miasténicos tenían timomas en un 25 por 100 de los enfermos con tumor de timo no había síntomas de miastenia.

Se han descrito también otras anormalidades, aparición de centros germinales de linfocitos en los nódulos corticales, que BRATTON²⁵ encuentra en el 66 por 100 de los 70 casos operados por él, y sólo en tres de otros 70 timos de enfermos no miasténicos procedentes de autopsias.

Hasta 1934, en que MARY WALKER demostró que la prostigmina mejora considerablemente los síntomas de estos enfermos, el pronóstico de la miastenia era muy malo. Ya antes, sin embargo, se habían propuesto numerosos tratamientos, eficaces algunos de ellos, inútiles otros.

Efedrina.—El sulfato de efedrina fué recomendado en 1930 por HARRIET EDGEWORTH⁷, que padecía *myasthenia gravis*, y aún hoy se utiliza como coadyuvante de la prostigmina. Su eficacia se calcula en un 15 por 100 de la de esta última. No se conoce bien su modo de acción, pero parece ser que actúa directamente sobre el tono del músculo. Se da a dosis de 10 a 30 mg., dos o tres veces al día.

Glicina.—En 1932, BOOTHBY^{8, 8 bis} observó en algunos casos graves de miastenia un balance negativo de nitrógeno, azufre y fósforo (como ocurre en otras muchas enfermedades), y además demostró una disminución notable en la excreción de creatina. Al comprobar la mejoría de los balances negativos de aquellos cuerpos y el aumento de la eliminación de creatina después de la administración de glicina, decidió emplear este aminoácido en el tratamiento de la miastenia, determinando según él "una cierta mejoría en casi todos los casos y un franco alivio de los síntomas en muchos"; sus resultados no han podido ser comprobados por otros autores y nadie actualmente le aconseja en esta enfermedad.

Potasio.—Casi universalmente se reconoce que la acetilcolina es el agente químico liberado en la placa terminal motora¹⁰, y parece demostrado que el impulso nervioso sin acetilcolina no puede producir contracción del músculo¹¹; pero también, generalmente, se acepta que el potasio influye de una manera notable sobre la función del músculo voluntario¹¹; sus efectos pueden explicarse en parte por su acción sobre los nervios, donde juega un papel importante en la transmisión del impulso nervioso, y sobre la unión mioneural, a cuyo nivel tiene una acción anti-curarizante, siendo capaz de hacer desaparecer, hasta un cierto límite, la acción producida por el curare¹².

Los primeros en usarlo en clínica fueron WILSON y WRIGTH¹², en 1927, y actualmente se sigue utilizando, principalmente bajo forma de citrato y sobre

todo de cloruro, a la dosis de 10 gramos, 15 y hasta 50; mejora los síntomas, pero no los hace desaparecer del todo.

Guanidina.—A partir de la publicación de DODD, RIVEN y MINOT¹³, en 1938, en que proponían la guanidina en el tratamiento de la miastenia, han sido bastantes los enfermos tratados con este fármaco; su parecido con la creatina y la acción decurarizante de ésta fueron las razones que les llevaron a utilizarla; los resultados obtenidos distan mucho de ser brillantes; produce alivio en una pequeña parte de los pacientes (probablemente aquéllos en que la eliminación de creatinina es baja), pero rara vez los resultados obtenidos han sido francamente satisfactorios, razón por la cual su uso se ha generalizado poco¹⁴.

Prostigmina.—El año 1934 marca un hito en el tratamiento de esta enfermedad. MARY WALKER observó que la debilidad muscular de la miastenia era clínicamente idéntica a la de la intoxicación por el curare, y pensó que quizá se mejoraría por la administración de salicilato de fisostigmina, hipótesis que se reveló cierta, utilizando después la Prostigmina (neostigmina¹⁵), análogo estructural de la fisostigmina, pensando en su posible mayor actividad; los hechos le dieron nuevamente la razón. A partir de estos trabajos son innumerables los estudios hechos en clínicas y laboratorios que comprueban y refuerzan la comunicación original.

Se ha comparado el descubrimiento de la prostigmina para el miasténico con el de la insulina para el diabético, pues no solamente ha mejorado considerablemente la triste situación en que éste se encontraba, sino que su descubrimiento ha servido de estímulo a todos cuantos se dedican a investigar sobre este problema, y como consecuencia se han producido avances terapéuticos que nos hacen mirar con algo más de esperanza el porvenir de los miasténicos en particular y de todas las enfermedades musculares en general.

La eficacia terapéutica de la prostigmina es tal que incluso se emplea como prueba diagnóstica, observando la mejoría producida por la inyección intramuscular (VIETS y SCHWAB) o intravenosa (TETHER¹⁶) de prostigmina; la respuesta es rápida, tardando sólo uno o dos minutos en presentarse. VIETS, en 1947, modificó la prueba, proponiendo la exploración por radioscopia de la primera porción del esófago con una papilla de regular consistencia; estudia la deglución en los enfermos antes y después de la administración de prostigmina (velocidad de vaciamiento de los senos piriformes y de la valécula, contracción normal de los músculos faríngeos, etc.); para su autor, esta prueba es sólo positiva en los casos de miastenia.

Estos tests son todos superiores y desde luego menos peligrosos que las pruebas funcionales propuestas con relajadores musculares: Quinina, quinidina, curare (BEANISH y MCFARLANE¹⁷), galamina o flaxedil (DUNDEE¹⁸).

La toxicidad de la prostigmina cuando se emplea a dosis corrientes por la boca o por vía intramuscular es prácticamente nula. TETHER, inyectándola intravenosa, vía por la que es, según AESCGLIMAN y REYNERTS, dos veces más tóxica, a dosis de 0,5 miligramos, no ha tenido en 34 casos más que accidentes ligeros (algún dolor abdominal, fasciculaciones musculares, ligero vértigo, náuseas o diarrea), que fueron perfectamente controlados por la inyección subcutánea de 0,6 mg. de atropina.

Hay un solo caso descrito en la literatura de

muerte después de la administración de 1 mg. de prostigmina a un hombre de treinta y nueve años como prueba diagnóstica (MERIL¹⁹); cinco minutos después de la inyección aparecieron convulsiones generalizadas con dificultad respiratoria, seguidas de estado de shock; la muerte ocurrió cincuenta minutos más tarde; en la autopsia no se pudo encontrar ninguna lesión orgánica; para VIETS²⁰, la muerte en este caso es inexplicable; MERIL se inclina a que se tratara de un caso de hipersusceptibilidad para este medicamento, como se ha descrito para casi todos los demás.

¿Cómo actúa la prostigmina? Para la mayoría, la acción de la prostigmina se haría sentir en las placas terminales de los nervios en los músculos, donde se uniría a la colinesterasa, inactivándola, permitiendo así una acción más larga y prolongada de la acetilcolina; sin embargo, para GOLDSTEIN y col.²¹, la acción farmacológica de la droga no guarda relación con la inhibición de la colinesterasa del plasma, lo que parece estar de acuerdo con la observación de WILSON y MAW²⁰, que no encuentran diferencia en los valores de pseudocolinesterasa en el suero y de la colinesterasa en los glóbulos rojos en sus casos de miastenia comparados con 100 normales, y usando un anticolinesterásico de síntesis (Di-isopropil-fluorofosfato) no encuentran relación entre la mejoría clínica obtenida, muy relativa, y la inhibición, muy completa, de la actividad colinesterásica. Repetimos, sin embargo, que para la mayoría de los autores la prostigmina actuaría inactivando la colinesterasa o aumentando la producción de acetilcolina; ahora bien, los estudios de estos autores antes citados merecen tenerse en cuenta, pues quizá exista otro factor metabólico que influya en la acción de estos medicamentos.

Dosis y vías de administración.—La dosis depende fundamentalmente de la gravedad de la miastenia y a ella habrá que adaptarla. En el 85 por 100 de los casos basta administrarla por la boca, vía por la que es tres veces menos eficaz que por vía parenteral. En los casos más graves se combina la administración "per os" con la subcutánea. Y durante las crisis se puede inyectar por vía intravenosa, habiéndose llegado a dar, por esta vía, hasta dosis de 30 mg. en el día, repartidas en inyecciones cada hora.

Inconvenientes.—Al lado de todas las ventajas que hemos ido enumerando, la prostigmina tiene también sus inconvenientes, siendo los principales: la cortedad de su tiempo de acción, que obliga a una administración constante del producto, lo que junto con su carestía (segundo inconveniente) le pone fuera del alcance de muchos pacientes; a veces produce síntomas tóxicos que, aunque son fácilmente controlables por la atropina, no dejan de ser desagradables, y por fin, y sobre todo, que no sirve para controlar o hacer desaparecer del todo los síntomas de algunos pacientes, impidiéndoles hacer su vida normal. Estos inconvenientes han servido de estímulo a los autores para seguir buscando un medicamento ideal capaz de aliviar por completo a estos enfermos de sus síntomas; ahora veremos qué es lo que se ha conseguido.

Anticolinesterásicos de síntesis.—D. F. P. (Di-isopropil-fluoro-fosfato).—Fue primeramente utilizado por COMROE y col.²², que lo consideraron útil, aunque no superior a la prostigmina. Los síntomas tóxicos que producía eran más frecuentes y se controlaban peor que los causados por aquella droga, siendo el problema de su dosificación difícil de resolver. A la dosis de 2-3 miligramos por vía

intramuscular, dos o tres veces por semana, ejercía una profunda acción inhibitoria sobre la colinesterasa del suero, llegando a reducir a 0 su nivel en la sangre, aunque los síntomas no se mejoraban en la misma proporción. En trabajos posteriores, GADDUM y WILSON, HARVEY, LILIENTHAL, GROB, JONES y TALBOT, WILSON, MAW y GEOGHEGHAN insisten en que es más tóxica y menos activa que la prostigmina, por lo que no se utiliza en la actualidad.

H. E. T. P. (Hexa-ethyl-tetra-phosphate).—(Contiene un 85 por 100, según se ha visto luego, de T. E. P. P.)

Son WESTERBERG y LUROS los primeros que han utilizado este compuesto en clínica (febrero 1948); le administraron a dosis de 10 a 12 mg., cada tres o cinco días, por vía intramuscular, obteniendo un efecto prolongado; los resultados obtenidos, especialmente asociándole a la prostigmina, eran bastante buenos; sus síntomas tóxicos, similares a los de la prostigmina, eran igualmente bien controlados con la atropina. El verdadero valor de este fármaco no parece estar todavía plenamente establecido.

T. E. P. P. (Tetra-ethyl-pirophosphate).—Descrito por BURGÉN y col. en 1947 como un líquido incoloro, miscible con agua, acetona, glicerina y alcohol. Es muy higroscópico, hidrolizándose fácilmente para convertirse en fosfato ácido de dietilo inactivo. Los primeros ensayos con este medicamento fueron hechos por el mismo BURGÉN, con KEELE y MCALPINE^{22 bis}, en tres pacientes. Encontrando que era un sustituto perfectamente activo de la prostigmina. Menos potente que ella (su acción viene a ser de una tercera parte a la mitad de aquella), es en cambio de efectos más duraderos. Es activo por vía oral a dosis de 8 a 12 mg. diarios, repartidos en tres tomas. Sus efectos secundarios son semejantes a los de la prostigmina e igualmente ceden a la atropina.

Posteriormente, HARVEY, en dos publicaciones, ha confirmado estos resultados, parcialmente por lo menos; la dosis de mantenimiento de sus enfermos era de 15 mg. diarios, divididos también en tres tomas por boca; la máxima depresión de la colinesterasa en el plasma se obtenía a la hora, manteniéndose en niveles bajos durante doce horas y no recuperando su nivel anormalmente alto hasta después de dieciséis días. HARVEY la asocia a la prostigmina y pone de relieve un curioso fenómeno: si la prostigmina se administra poco tiempo antes que el T. E. P. P., éste no es activo; es decir, que la combinación colinesterasa-prostigmina protege al enzima de la acción del T. E. P. P. Por lo tanto, en la práctica, para obtener todo el efecto de este anticolinesterásico deberá administrarse una hora o más antes de la prostigmina.

También STONE y RIDER²³ lo han usado en ocho casos solo, y asociado a la prostigmina en los casos más graves, obteniendo buenos resultados. Los síntomas tóxicos colaterales producidos por este fármaco, a los que SALERNO y COON han dedicado un trabajo, son bien controlados por la atropina.

KOELZER y GIESEN y ATKISON confirman en publicaciones posteriores los mismos buenos resultados.

O. M. P. A. (Octamethyl-pyro-phosphoramide).—Los anticolinesterásicos enumerados hasta ahora tienen, como hemos podido ver, el inconveniente de las frecuentes manifestaciones tóxicas, y el más activo de ellos, el T. E. P. P., de su fácil hidrólisis. RIDER y col.²³, considerando estas desventajas características de los fosfatos colinérgicos, en los

que todos los grupos alquílicos de la molécula van unidos al fósforo por intermedio de O, han propuesto el Octamethyl-pyro-phosphoramide, que obvia estos inconvenientes; tratan con él seis casos de miastenia, llegando a las siguientes conclusiones: es un medicamento estable y poco tóxico, que puede reemplazar a la prostigmina; se administran por boca, dos dosis diarias de 9 a 18 mg., según los casos. Consideran muy útiles para controlar las dosis la determinación de colinesterasa en suero y glóbulos rojos. Al cesar en su administración, su efecto terapéutico desaparece a las veinticuatro horas, pero el nivel de colinesterasa en sangre tarda dos meses en recuperar su valor primitivo. Los poco frecuentes síntomas de intoxicación desaparecen por la atropina.

Timectomía.—WEIGERT, en 1901, describió por primera vez el hallazgo de un timoma en un paciente afecto de miastenia gravis, poniendo en relación la una con la otra enfermedad. SAUERBRUCH, en 1908, practicó la primer timectomía, pero es sobre todo BLALOCK el que en 1941 propone esta operación como tratamiento causal de la enfermedad; a partir de este momento, son numerosos los casos que han sido sometidos a esta intervención y bastante abundantes las publicaciones que a los resultados de esta operación se refieren. Intentaremos resumir a continuación los datos que de ellas se deducen:

Parece difícil prever el beneficio que un paciente determinado va a obtener con la timectomía, pues sus resultados son inciertos, hasta el punto que han descorazonado a muchos cirujanos, entre ellos el mismo BLALOCK; la mortalidad operatoria es relativamente elevada (KEYNES²⁶ da un 4,2 por 100) y, por otra parte, las remisiones espontáneas y el alivio de los síntomas que se obtienen con el tratamiento médico, hacen que se mire por muchos la timectomía con una cierta prevención.

Sin embargo, otros autores, también numerosos, se muestran partidarios de ella, y no se puede negar el porcentaje de éxitos en las grandes series. KEYNES hace cuatro grupos con sus 155 casos, encontrando: un 32 por 100 que después de la operación se quedan sin síntomas y no necesitan prostigmina; 25 por 100 con pocos síntomas y poca prostigmina; 33 por 100 que mejoran, pero que necesitan prostigmina, y 8 por 100 que siguen igual que antes de la operación. ADAMS y ALLAN, en 1929, dan unos tantos por ciento semejantes en las diversas series, con un 52 por 100 de francas mejorías. VIETS³⁰, en 36 casos, obtiene buenos resultados en el 45 por 100. EATON²⁸, 60 por 100 de remisiones en sus 32 casos; igualmente WHITESIDE y WEDER, KOREMAN y GATENBY, en dos casos los dos primeros y en uno el último, han obtenido excelentes resultados.

El beneficio conseguido no tiene nada que ver, según se deduce de estas publicaciones, con la gravedad de los síntomas. En cambio sí parece influir la edad de los pacientes, obteniéndose la mayor parte de los resultados brillantes en el grupo de enfermos de menos de veinte años y en aquellos con una historia más reciente, aunque hay alguna excepción. Conviene tener en cuenta que la mayoría de los casos operados son graves, con síntomas muy extendidos y de evolución progresiva.

Rayos X.—En vista de los relativamente buenos resultados obtenidos con la timectomía, ARING (1943) trató tres mujeres con radioterapia del timo; sin poder llegar a una conclusión definitiva, sugirió su utilización como prueba preoperatoria. Posteriormente,

HALBERSTAEDTER y HOCHMAN han tratado un caso y WELTE tres, con éxito. En cambio, EATON²⁷ en 100 casos personales sólo encuentra un 18 por 100 de remisiones que duren un año. VIETS se expresa en los mismos términos, siendo para él la radioterapia un proceder abandonado en la mayoría de las clínicas.

ACTH y cortisona.—También en esta enfermedad, y cómo no, se han probado estas drogas, obteniendo los siguientes resultados:

SOFFER²⁹, apoyándose en la involución del sistema linfático, especialmente del timo, en los enfermos tratados con hormona corticotropa, intentó "una timectomía médica" por la inyección intramuscular de esta hormona a una mujer de veintinueve años con un tumor tímico y una miastenia gravis. Por exploración radiológica repetida se pudo ver disminuido el tumor durante la administración de la droga, volviendo aquél sin embargo, a recuperar su tamaño anterior tres semanas después de cesar el tratamiento. Mientras recibió ACTH, la dosis de prostigmina que necesitó la enferma fue semejante a la anterior, pero tres o cuatro días después de cesar el tratamiento empezó a notar aumento de fuerzas y sensación de bienestar, que continuó hasta el punto de que treinta y dos días después pudo suprimir la prostigmina, no habiendo reaparecido los síntomas en el momento de la comunicación.

TORDA y WOLFF³⁰ han empleado ACTH en ocho casos, fundamentando esta terapéutica en los siguientes puntos: Aumento de la síntesis de la acetilcolina "in vivo" (según han podido demostrar ellos mismos en un trabajo anterior³¹) por la hormona corticotropa, reducción del timo y de la masa linfática en general por ACTH y, por último, haber encontrado en la hipófisis de varios pacientes muertos de miastenia un acúmulo de material coloide eosinófilo que hace pensar en un trastorno funcional de la glándula.

La cantidad total empleada en cada paciente fue de 400 mg., dividida en dosis de 20 mg. cada seis horas, en inyección intramuscular; obteniendo remisiones parciales que duran tres meses (en el momento de la publicación del trabajo) después de cesar la administración del producto.

Contrastan estos resultados brillantes con los obtenidos por Hellman³², que en cinco casos no consigue mejoría, así como tampoco SHY y col. en un caso que mejoró subjetivamente durante el tratamiento, pero en el que no se pudo encontrar mejoría objetiva alguna. MILLIKAN y EATON, de la Mayo, han tratado también cinco casos; para ellos el tratamiento tiene un valor limitado, pues en dos no obtuvieron mejoría alguna, en uno ligera, en otro más marcada, considerando al quinto curado.

SOFFER ha tratado algunos casos con dosis de 5 c.c. de extracto suprarrenal tres veces al día, durante cuatro días, obteniendo una reducción del timo. HELLMAN intenta también este tratamiento en dos de sus enfermos, que no habían mejorado por ACTH, con el compuesto A (11-Dehidrocorticosterona), obteniendo mejoría temporal.

RITTER³³ refiere un caso tratado sucesivamente con timectomía, ACTH y extractos corticales que no se benefició de ninguna de estas terapéuticas y acabó por muerte.

Influencia del embarazo sobre el curso de la miastenia.—La respuesta de las mujeres miasténicas frente al embarazo es muy variable; al lado de algunos casos (HARRIS y SCHNEIDER, GUNN y SANDER-

SON) en los que los síntomas se agravan hasta el punto de tener que recurrir a la operación cesárea para obtener el feto dos semanas antes de llegar a término; hay por el contrario otros, entre los que destacan especialmente los de OLSON³⁴ y AMELUNG y LORENZ, en los que los síntomas desaparecieron en la segunda mitad del embarazo para volver a reaparecer al dar a luz las pacientes.

Otros ensayos terapéuticos.—Sólo los citamos a título de curiosidad, pues la mayoría requieren comprobación y su aplicación dudosa puede en algún caso reportar perjuicios.

Aminoácidos.—TORDA y WOLFF³⁵ han ensayado la administración de aminoácidos (utilizan el amigen, producto de la digestión pancreática de la caseína) en cinco enfermos de miastenia; les inyectan diariamente, por vía intravenosa, un litro de una solución con 5 por 100 de amigen y 5 por 100 de dextrosa; después de seis días con esta terapéutica, según ellos, los enfermos pueden espaciar más la ingestión de prostigmina, mejorando el registro electromiográfico de los músculos afectados. Suponen que el beneficio obtenido puede deberse: A que se proporciona al músculo o al nervio un aminoácido esencial no identificado. A la mejora de un proceso enzimático desconocido o, lo que consideran más probable, a un aumento de la síntesis de la acetilcolina por mecanismo no aclarado todavía.

Se limitan a considerar sus resultados como un interesante hallazgo experimental, sin valor terapéutico por el momento.

Pitocin.—Hay dos casos en la literatura (SIMON³⁶ y MAMOU³⁷) de miastenia tratados con pitocin (extracto del lóbulo posterior de la hipófisis) con recuperación completa. No puede excluirse la posibilidad de una curación espontánea.

Mostaza nitrógeno.—Un paciente de miastenia gravis ingresado en la Sala de Hombres del Servicio de San Carlos del Prof. JIMÉNEZ DÍAZ, Dr. OYA, ha sido tratado con mostaza nitrogenada, basándose en los resultados obtenidos con el ACTH en esta enfermedad; pareció sentir una ligera mejoría después de la primera inyección, volviendo después a su estado primitivo; dos semanas después de puesta la última inyección (le fueron puestas cuatro, de 4 mg. cada una) sigue sin presentar ningún cambio.

Choque anafiláctico.—STERN utiliza el choque anafiláctico producido por la inyección de suero de caballo.

Corrientes tetanizantes.—RUDD y CULLIMAN emplean la tetanización para tratar la fatiga del músculo masétero, al parecer con buenos resultados.

Extirpación del seno carotídeo.—Hay varios casos citados en la literatura de mejorías, en algún caso inmediata (PINTUS, 1949), conseguida después de la extirpación o del bloqueo por anestesia del seno carotídeo. STERNAD cita dos casos de operación bilateral satisfactoria. WEILL⁴⁰ cita un caso de CHIGOT, con fallecimiento a las veinticuatro horas de la operación, habiéndose demostrado en la autopsia la existencia de una hiperplasia del timo.

Esta terapéutica, aún en vía experimental, parece peligrosa y de dudoso valor.

RESUMEN DEL TRATAMIENTO DE LAS ENFERMEDADES PRIMITIVAS DE LOS MÚSCULOS.

Miastenia congénita: Quinina y grandes cantidades de calcio "per os".

Distrofia miotónica: Quinina, para hacer desaparecer la miotonia; nada hay bueno para ella.

Distrofia muscular progresiva: Cualquiera de los medicamentos antes citados, con la triste convicción de que damos un "placebo", no un medicamento realmente útil.

Miastenia gravis: Prostigmina "per os" y, en los casos graves, subcutánea e incluso intravenosa. Asociarla o sustituirla, en los casos que se pueda conseguir, por un anticolinesterásico de síntesis, especialmente al O. M. P. A. y el T. E. P. P. El potasio (citrato o cloruro) y la efedrina son útiles como coadyuvantes.

En casos no bien controlados por esta terapéutica, se puede recurrir a la timectomía, que en manos experimentadas ha dado resultados estimables.

BIBLIOGRAFIA

1. ORTERIA NÚÑEZ, A.—Distrofia muscular progresiva. En publicación.
2. MAYERHOFER, E.—Amer. Pediat., 174, 316, 1950.
3. JIMÉNEZ DÍAZ y VIVANCO.—Rev. Clin. Esp., 6, 311, 1942.
4. DE WIND, L. T. and JONES, R. J.—Journ. Am. Med. Ass., 144, 299, 1950.
5. SHY, G. M., BLENDER, S., RABINOVITCH, R. and McEACHERN, D.—Journ. Am. Med. Ass., 144, 1353, 1950.
6. THOMPSON, E.—Myotonia, 231 pp. Aarhus: Universitets Forlaget, 1948.
7. EDGEWORTH, H.—Journ. Am. Med. Ass., 94, 1136, 1930.
8. BOOTHBY, W. M.—Proc. Staff. Meetings Mayo Clinic, 7, 27, 1932.
- 8 bis. BOOTHBY, W. M.—Myasthenia gravis, in Medical paper dedicated to H. A. Christian M. Baltimore, Md. Waverly Press, Inc. 1936.
9. STONE, CH. T. and RIDER, J. A.—Journ. Am. Med. Ass., 141, 107, 1949.
10. FELDBERG, W.—Brit. Med. J., 967, 5 mayo 1951.
11. GOODMAN, L. and GILMAN, A.—The pharmacological Basis of Therapeutics, New York. The Mac Millan Company, 1940, 596-597.
12. WILSON, A. T. and WRIGHT, S.—Quart. J. Exp. Physiol., 26, 127, 1936.
13. DODD, K., RIVEN, S. S. and MINOT, A. S.—Am. J. Med. Sci., 202, 702, 1941.
14. KRANTZ, J. C., JR. and CARR, C. J.—Pharmacologic Principles of Medical Practice Baltimore Md. Williams & Wilkins Company, 1949, 630.
15. WALKER, M. B.—Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 28, 759, 1935.
16. TETHER, J. E.—Journ. Am. Med. Ass., 137, 1,078, 1948.
17. BEANISH, R. E. y McFARLANE, J.—Manitoba Med. R., 31, 1951. (Cit. DUNDEE¹⁸.)
18. DUNDEE, J. W.—Brit. J. Anaesthesia, 23, 39, 1951.
19. MERILL, G.—Journ. Am. Med. Ass., 137, 362, 1948.
20. WILSON, A., MAW, G. A. and GEOHEGAN, H.—Quart. J. Med., 20, 21, 1951.
21. GOLDSTEIN, A., KROYER, O., ROOT, M. A., ACHESON, G. H. and DEHESTY, M. D.—J. Pharmacol. & Exp. Therap., 96, 56, 1949.
22. COMROE, J. H., TODD y col.—Am. J. Med. Sci., 212, 641, dic. 1946.
- 22 bis. BURGEN, A. S. V., KEELE, C. A. and McALPINE, S.—Lancet, 6,501, 519, 1948.
23. RIDER, J. A., SCHULMAN, S., RICHTER, R. B., MOELLER, H. B. and DUBOIS, K. P.—Journ. Am. Med. Ass., 145, 967, 1951.
24. CASTLEMAN, B. and NORRIS, E. H.—Medicine, 38, 27, 1948.
25. BRATTON, A. B.—Brit. Med. J., 2, 96, 1948.
26. KRYNES, G.—Brit. Med. J., 2, 611, 1949.
27. EATON, L. M.—Med. Clin. North Amer., 31, 907, 1947.
28. EATON, L. M. and THOM CLAGETT, O.—Journ. Am. Med. Ass., 144, 963, 1950.
29. SOFFER, L. J., GABRILOVE, J. L., LAQUEUR, H. P., VOLTERA, M., JACOBS, M. J. y SUSSEMAN, M. L.—J. Mt. Sinal Hosp., 15, 73, 1948.
30. TORDA, C. and WOLFF, H. G.—J. Clin. Invest., 49, 1228.
31. TORDA, C. and WOLFF, H. G.—Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 57, 137, 1944.
32. HELLMAN, L.—Federation Proc., 8, 72, 1949.
33. RITTER, J. A. y EPSTEIN, N.—Am. J. Med. Sci., 220, 68, 1950.
34. OLSON, L. J.—Journ. Am. Med. Ass., 137, 1639, 1948.
35. TORDA, C. and WOLFF, H. G.—Arch. Int. Med., 80, 68, 1947.
36. SIMON, S. M.—Med. Rec., 161, 292, 1948.
37. MAMOU, H.—Bull. et Mem. Soc. Med. des Hop. de Paris, 65, 736, 1949.
38. RIESSER, O.—Farmacología y Terapéutica musculares. Edic. Morata, Madrid, 1949.
39. VIETS, H. R. y BRONW, M. R.—New Engl. J. Med., 245, 647, 1951.
40. WEILL, J., CHIGOT, P., CHOPIN et BATTISTI.—Bull. et Mem. Soc. Med. des Hop. de Paris, 66, 783, 1950.