

2 11233  
201



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGIA  
Y NEUROCIRUGIA**

*Manuel Rivera*

**EFFECTOS COLINERGICOS A NIVEL CENTRAL  
EN PACIENTES CON MIASTENIA GRAVIS**

**TRABAJO DE TESIS DE POSTGRADO  
QUE PARA OBTENER EL TITULO  
UNIVERSITARIO DE:  
NEUROLOGO  
P R E S E N T A ;  
DR. MARIO ALANIS QUIROGA**

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## **INDICE :**

**INTRODUCCION .....1**

**ANTECEDENTES .....3**

**MATERIAL Y METODOS .....7**

**RESULTADOS .....12**

**DISCUSION .....28**

**CONCLUSIONES .....33**

**BIBLIOGRAFIA .....34**

## INTRODUCCION:

La acetil-colina (Ach) es un neurotransmisor que se ha identificado tanto en el sistema nervioso periférico como en el central. La actividad colinérgica es mediada por dos tipos de receptores; los muscarínicos y los nicotínicos. Es el único neurotransmisor identificado en la unión neuromuscular esquelética. Dentro de los efectos a nivel central que se han identificado del sistema colinérgico es su gran influencia en la actividad de sueño tanto en el despertar como en la fase de movimientos oculares rápidos ( MOR ).

La Miastenia Gravis ( M.G. ) es una enfermedad autoinmune, en donde se ha logrado identificar anticuerpos contra el receptor nicotínico para la Ach (32). Los efectos de esta enfermedad a nivel periférico son bien conocidos; sin embargo la afección al sistema nervioso central (S.N.C.) es poco conocida aún; a pesar de que son ya casi cien años de haberse sugerido esta posibilidad.

En este estudio tratamos de demostrar los posibles efectos colinérgicos a nivel central en pacientes con M.G. Ya que la Ach tiene una importante participación en la actividad del sueño, nosotros planteamos la posibilidad de que los efectos a nivel central pudieran reflejarse en alteraciones del sueño y que éstas se presentaran en un registro polisomnográfico. Estudiamos en forma prospectiva a un grupo de enfermos con M.G. cuya característica principal era la de no haber recibido tratamiento

alguno para su enfermedad y comparar a estos pacientes con un grupo normal.

El objetivo primordial del estudio fué determinar el efecto central colinérgico del bloqueo del receptor nicotínico de pacientes con M.G. mediante la valoración polisomnográfica y el de conocer la implicación clínica que pudiera tener.

## ANTECEDENTES:

Desde 1896 en que Kojevnikov (19) sugirió la posibilidad de involucración del S.N.C. en la M.G. muchas hipótesis se han establecido en torno a este tema. Uno de los puntos que apoyaban más esta teoría era la frecuente relación que existía entre la M.G. y epilepsia reportada por algunos autores como Fearnside en 1915 (8) y más tarde por otros investigadores (24,15,33). Estudios hechos por Kolomenskaya y Fishan en 1964 (20) reportaron un alta frecuencia de anomalías en el electroencefalograma ( EEG ) en pacientes con M.G.; hecho confirmado en el reporte de Hokkanen en 1969 (16). Otras enfermedades se han tratado de relacionar con la M.G. sin embargo la mayoría de ellas sin evidencia científica como: Esclerosis múltiple (27); psicosis (12) alteraciones respiratorias de tipo central (26) etc.; patologías que son raras acompañantes de esta enfermedad.

Se ha tratado de dar una explicación congruente entre esta enfermedad neuromuscular y el S.N.C. Por ejemplo, en el estudio de epilepsia y M.G. en el cual los autores investigaron un mecanismo común de estos dos trastornos y señalaron a la Ach como factor común denominador, sin embargo el papel de este neurotransmisor no era explicado claramente, aún cuando habían reportes que señalaban que en la epilepsia había un mecanismo que involucraba la presencia de una excesiva actividad colinérgica (4,9).

Por otro lado, en otras publicaciones se mencionaba que la Ach

y la acetilcolinesterasa del S.N.C. no influyen determinadamente en la transmisión sináptica en un estado cortical excitado (7).

En 1967 Bradley (3) llegó a la conclusión que la Ach tenía efectos tanto excitatorios como inhibitorios a nivel de las neuronas del tallo cerebral. En 1971 Jasper (17) reporta en su estudio hecho en gatos, a los cuales trató con anticolinesterásicos, que el porcentaje de concentración de Ach en la corteza cerebral se incrementaba dos o tres veces cuando el animal se estaba despertando después de un sueño de ondas lentas que cuando se despertaba por un estímulo sensorial o eléctrico a nivel del sistema reticular mesencefálico; lo que sugería que la activación desincronizada de la corteza cerebral con características en el EEG durante el estado de alerta o el despertar de un sueño de ondas lentas podría estar en relación con los niveles de Ach. Por esa misma época Henriksen y cols. (14) y Magherini (22) en sus trabajos reportados llegaron a la conclusión que en los animales intactos las ondas producidas en la corteza ponto-geniculado-occipital asociadas con la aparición de los movimientos oculares rápidos durante el sueño parecen estar mediados por un mecanismo colinérgico.

En 1976 Papazian (25) reporta sus resultados de un trabajo hecho con estudio polisomnográfico en pacientes con M.G. encontrando una disminución en el total de la duración, porcentaje y número de periodos de MOR; concluyendo que estos hallazgos son debidos al efecto colinérgico a nivel central de pacientes con M.G.

Tratando de hacer más evidente la participación del SNC en la enfermedad de M.G. se realizaron una serie de estudios encaminados a la demostración de la presencia de anticuerpos contra el receptor de la acetil-colina ( Ac Ach R ) en el líquido cefalorraquídeo ( LCR ). El primero de ellos hecho por Fulpiua y cols. ( 10 ) en conejos, a los cuales inmunizaban con Ac Ach R y los registraban electroencefalográficamente, encontraron que la mayor parte de las anomalías en el EEG fueron durante el sueño y raramente se vieron en el estado de alerta, lo que sugería que el factor principal de los efectos centrales observados en pacientes con M.G. pudieran estar en relación a la presencia de anticuerpos en el SNC. Lefvert y cols. en 1978 ( 21 ) realizaron una medición de Anticuerpos en pacientes con M.G. tanto en el LCR como en plasma, además les efectuaron a éstos estudio electroencefalográfico, encontrando que la mayoría de los enfermos que tenían anticuerpos positivos en el LCR presentaban anomalías en el EEG; así mismo estos autores sugieren que existe una fuerte posibilidad que los anticuerpos sean sintetizados localmente a nivel central. Sin embargo en contra de esta teoría Keesey ( 18 ) menciona que la presencia de anticuerpos en el LCR son debidos a un filtración de éstos desde el torrente sanguíneo. Apoyando el hallazgo de la presencia de anticuerpos en el LCR, Adornato y cols. ( 1 ), encuentran la presencia de bandas monoclonales y oligoclonales en pacientes con M.G.

Existen publicaciones que apoyan la posibilidad de



alteraciones a nivel central en este tipo de enfermedad neuromuscular, como el reporte de Bergonzi y cols. ( 2 ), en donde encuentran alteraciones en los potenciales evocados auditivos de tallo en pacientes con M.G. que hacían pensar que estas anomalías eran debidas a una fatiga a nivel central.

En base a que el sistema colinérgico juega un papel muy importante en el procesamiento cognitivo y como lo mencionan Davis ( 6 ) y Penetar ( 28 ) que fármacos anticolinérgicos provocan alteraciones en el aprendizaje y la memoria. Tucker y Cols. (34) en 1988 realizan un estudio en el cual demuestran una franca disfunción cognitiva en pacientes con M.G. a diferencia de su grupo control, además encuentran que estas fallas desaparecen una vez que se le realiza plasmaféresis a estos enfermos, concluyendo así que los efectos colinérgicos a nivel central en esta enfermedad se ve reflejado en un deterioro cognitivo.

Recientemente Quera-Salva ( 29 ) menciona que en pacientes con M.G. de tipo crónico se ve una mayor frecuencia de apneas e hipopneas de tipo central comparandolas con un grupo control, postulando que efectivamente existe un efecto colinérgico central en este tipo de patología.

## MATERIAL Y METODOS:

Este fué un trabajo prospectivo realizado con pacientes del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

### SUJETOS.-

#### Grupo miasténico:

Criterios de inclusión. Se incluyeron todos aquellos pacientes con sospecha clínica de Miastenia Gravis por arriba de los 15 años de edad ratificados por estudio electroencefaloaográfico y/o respuesta farmacológica positiva y que nunca recibieron tratamiento médico o quirúrgico para su enfermedad.

Criterios de exclusión. Se excluyeron todos aquellos pacientes con sospecha clínica de M.G. que sin embargo no tenían cuando menos un estudio paraclínico positivo que corroborara el diagnóstico. También fueron excluidos todos aquellos pacientes que estaban recibiendo tratamiento médico o se les había efectuado tratamiento quirúrgico.

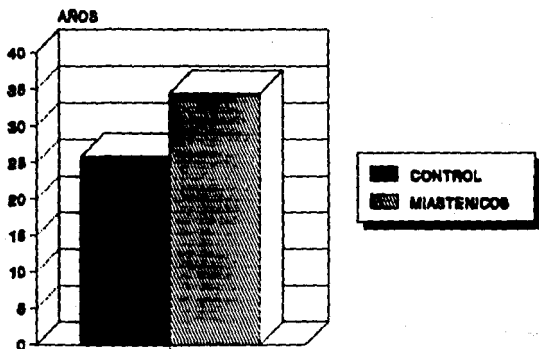
Las características generales de los pacientes fueron las siguientes (tabla 1): El número total de sujetos fué de cinco, todos ellos del sexo femenino, con edades de 16 hasta 55 años con un promedio de 34.0 años (fig.1). Ninguno de ellos tenían antecedentes de importancia. El diagnóstico fué hecho clínicamente y corroborado cuando menos con un estudio paraclínico es decir en todos ellos se encontró la prueba de edrofonio positiva, además tres de ellos tenían prueba de jolly

**Tabla 1. CARACTERISTICAS GENERALES DEL GRUPO MIASTENICO**

No. Suj	Sexo Edad	Etapa Clínica	Tiempo Evolucion	Tratamiento Recibido	Pruebas E / J	Patología Asociada
1	F 21a	II A	5 años	Ninguno	+ +	Ninguna
2	F 32a	I	4 años	Ninguno	+ -	Ninguna
3	F 40a	II B	2 años	Ninguno	+ +	Ninguna
4	F 16a	II B	1 año	Ninguno	+ +	Ninguna
5	F 55a	I	4 meses	Ninguno	+ -	Ninguna

Fig. 1

## EDAD PROMEDIO



positiva. Los cinco pacientes tenían además perfil tiroideo y tomografía de mediastino resultando ambos estudios normales. Se clasificó el estadio clínico en el momento del estudio de acuerdo a los criterios de Osserman (23) y encontramos que 2 de nuestro grupo se encontraban en etapa I, un paciente se encontraba en etapa IIA y el resto en etapa IIB.

Una vez confirmado el diagnóstico de M.G. se llevó a cabo un estudio polisomnográfico en todos ellos durante dos noches consecutivas, cada una de ellas con duración de cuando menos ocho horas. Se analizaron los resultados obtenidos en la primera noche, segunda noche y el promedio de ambas.

Se realizó el análisis estadístico mediante la prueba no-paramétrica de Mann-Whitney con la corrección de Wilcoxon para muestras pequeñas.

#### Grupo control:

Este grupo estaba compuesto, al igual que el anterior, por cinco sujetos todos ellos del sexo femenino y con edades que comprendían de los 15 a los 41 años de edad con un promedio de 24.8 años (Fig.1). De la misma forma que en el grupo miasténico se realizó el estudio polisomnográfico a todos ellos y el análisis fué hecho de la misma forma que en el del grupo anterior y posteriormente se hizo una comparación de resultados entre ambos grupos.

#### Aparato de registro:

Se realizó el registro polisomnográfico en un electroencefalógrafo Nicolet modelo-1 A97 de 18 canales, un Kit

de macroelectrodos EEG clorurados de plata de disco de copa; un Kit de electrodos EMG largos, con objeto de monitorizar los movimientos de las piernas, un Kit de detectores de tensión y un termistor dual somniprobe M. 1110, para determinar alteraciones de la respiración durante el sueño.

Los sujetos fueron evaluados durante dos noches continuas bajo técnicas estándares de registro en las que se monitorizaron las siguientes variables: actividades electroencefalográficas con derivaciones (C3/A2 o C4/A1) de acuerdo al sistema 10/20, actividad electro-oculográfica (EOG), actividad electrocardiográfica (EKG) y actividad electromiográfica (EMG) de mentones y tibiales de ambas piernas y respiración por medio de un termistor naso-bucal y bandas de tensión en tórax. Los sujetos acudieron al laboratorio a las 21 horas, iniciando el registro después de colocados los electrodos y sensores y en el momento en el que el sujeto despertó espontáneamente o bien a las 8 A.M. del día siguiente.

Los datos polisomnográficos fueron analizados de acuerdo al criterio de Rechtschaffen y Kales (30). La actividad MOR fue definida como la sucesión de movimientos oculares rápidos con intervalos menores o iguales a 3 segundos, tomando en consideración tanto los movimientos oculares rápidos verticales como horizontales. Los desórdenes respiratorios durante el sueño se valoraron a través del índice de alteraciones en la respiración (IAH) o número de apneas o hiponeas por hora sueño (13). La presencia de mioclonus nocturno o síndrome de movimiento periódico de las piernas se determinó mediante los criterios de Coleman (5).

## RESULTADOS

Tanto el grupo control como el grupo con miastenia gravis fueron estudiados durante periodos de tiempo similares como lo muestra la figura 2, en la que no se observan diferencias estadísticamente significativas en el tiempo total de registro (TTR) así como tampoco en el tiempo total de sueño.

Las Tablas 2 y 3 muestran los valores de los índices de inicio y continuidad del sueño durante la primera y segunda noche de registro para los grupos estudiados. Utilizando la prueba estadística de Mann-Whitney con la corrección para muestras pequeñas de Wilcoxon no fué posible encontrar diferencias estadísticamente significativas entre los índices. Únicamente el porcentaje de vigilia final mostró diferencias significativas, siendo mayor el porcentaje de vigilia para el grupo con miastenia (grupo control=0.9 + 0.4 vs grupo miastenia= 2.8 + 0.8,  $p < .03$ ).

En cuanto a la arquitectura de sueño se observó en el grupo con Miastenia un aumento en la fase de sueño de ondas lentas (fase3) y en la fase de sueño MOR, probablemente a expensas de una disminución en la fase de sueño ligero (fase 2). La tabla 4 y figura 3 muestran estos resultados.

La actividad MOR presentó diferencias estadísticamente significativas en los siguientes parámetros: latencia MOR (ver hipnogramas del grupo miasténico y grupo normal) y actividad MOR

mínima. La latencia a sueño MOR se encuentra acortada para el grupo con Miastenia (ver figura 4). Este acortamiento se observa desde la primera noche de registro (ver figuras 5 y 6). La duración mínima de la actividad MOR es menor para el grupo con miastenia (0.4 vs 0.2,  $p < .001$ , ver tabla 7). A lo largo de la noche se presentan diferencias en la duración del ciclo MOR; durante la primera parte de la noche, primer ciclo, el tiempo que pasa el sujeto en sueño MOR es menor que en la segunda parte de la noche, 4to. ciclo. La tabla 7 muestra que estas diferencias en la duración del sueño MOR se mantienen para el grupo con miastenia, no encontrándose diferencias significativas con respecto al grupo normal (ver figura 7).

Aunque no fué posible observar diferencias significativas entre los grupos de estudio, el número de eventos de actividad MOR definidos de acuerdo a la sección de Método, se aprecia ligeramente aumentado en el grupo con miastenia (ver Tabla 7).

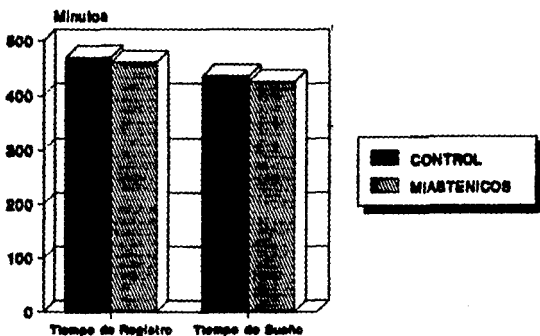
El análisis detallado de los diferentes tipos de movimiento durante el sueño permitió observar diferencias significativas tanto en los movimientos aislados como periódicos de las piernas, encontrando aumento en los índices por hora de sueño en ambos tipos de movimiento en los pacientes con miastenia gravis. A diferencia de estos hallazgos la actividad muscular del mentón fué nula en los pacientes con miastenia (ver tabla B).

De los cinco sujetos del grupo con miastenia gravis, uno de ellos presentó un alto índice de apnea de sueño 52.3 predominante del tipo obstructivo, probablemente asociada a su constitución robusta.



Fig. 2

## DURACION DEL ESTUDIO Promedio de la 1a. y 2a. Noche



**Tabla 2. INDICES DE INICIO Y CONTINUIDAD DEL SUEÑO**

Parámetros	Grupo Normal	Grupo Miasténico
<b>Tiempo Total Reg.</b>		
1a. Noche	444.8 ± 23.5	451.8 ± 51.5
2a. Noche	493.1 ± 17.4	470.2 ± 44.4
X	468.9 ± 16.0	460.0 ± 32.8
<b>Tiempo Total sueño</b>		
1a. Noche	405.4 ± 29.3	416.3 ± 56.0
2a. Noche	465.0 ± 20.5	435.4 ± 35.2
X	435.0 ± 19.5	424.8 ± 33.0
<b>Indice eficiencia sueño</b>		
1a. Noche	90.9 ± 2.9	90.8 ± 2.3
2a. Noche	94.1 ± 1.4	93.0 ± 2.7
X	92.5 ± 1.6	91.8 ± 1.8
<b>Latencia sueño 1</b>		
1a. Noche	5.3 ± 2.3	12.2 ± 4.2
2a. Noche	3.0 ± 0.8	4.6 ± 1.9
X	4.1 ± 1.2	8.8 ± 2.7
<b>Latencia sueño 2</b>		
1a. Noche	9.2 ± 2.5	18.2 ± 4.8
2a. Noche	5.6 ± 0.9	7.5 ± 3.3
X	7.4 ± 1.4	13.5 ± 3.4

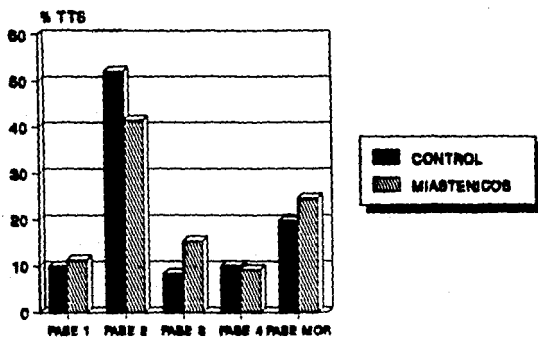
**Tabla 3. INDICES DE INICIO Y CONTINUIDAD DEL BUERO**

Parámetros	Grupo normal	Grupo Miasténico
<b>% Vigilia Total</b>		
1a. Noche	8.6 ± 3.0	9.2 ± 2.4
2a. Noche	5.5 ± 1.2	7.0 ± 2.8
X	7.0 ± 1.6	8.2 ± 1.7
<b>% Vigilia intrareg.</b>		
1a. Noche	6.0 ± 2.5	4.4 ± 2.8
2a. Noche	4.3 ± 1.4	2.5 ± 1.4
X	5.2 ± 1.4	3.6 ± 1.6
<b>Vigilia intrareg. Mayores de 1 Min</b>		
1a. Noche	3.2 ± 1.0	2.0 ± 0.8
2a. Noche	2.2 ± 0.6	2.5 ± 1.0
X	2.7 ± 0.6	2.2 ± 0.6
<b>Vigilia intrareg. Mayores de 3 Min</b>		
1a. Noche	1.6 ± 0.6	1.6 ± 0.5
2a. Noche	1.4 ± 0.2	1.2 ± 0.6
X	1.5 ± 0.3	1.4 ± 0.4
<b>% Vigilia Final</b>		
1a. Noche	1.4 ± 0.8	2.1 ± 0.9
2a. Noche	0.5 ± 0.3	3.6 ± 1.4 p < .05
X	0.9 ± 0.4	2.8 ± 0.8 p < .03

Fig. 3

## ARQUITECTURA DE SUEÑO

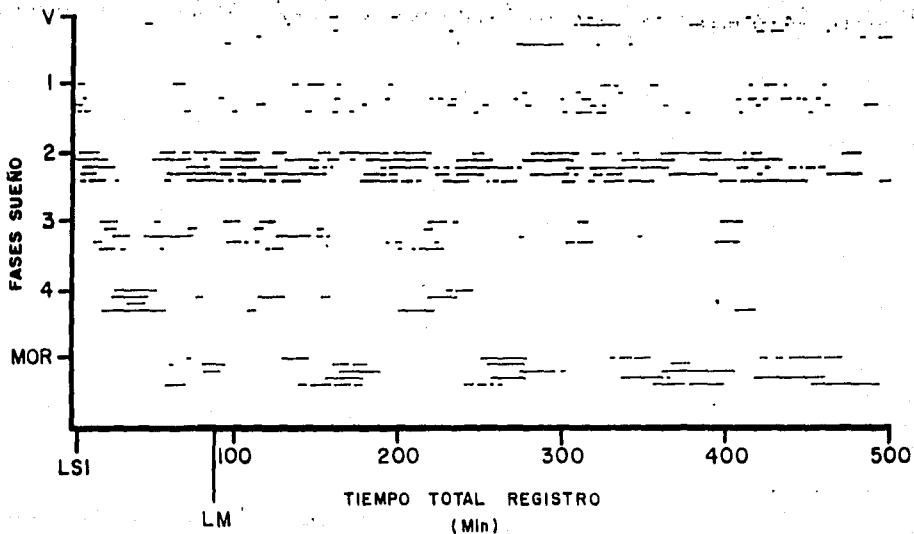
Promedio de la 1a. y 2a. Noche



**Tabla 4. ARQUITECTURA DE SUEÑO**

Parámetros	Grupo Normal	Grupo Miasténico	
<b>% Fase 1</b>			
1a. Noche	10.0 ± 2.6	12.0 ± 3.4	
2a. Noche	10.0 ± 2.4	10.3 ± 1.7	
X	10.0 ± 1.7	11.3 ± 1.9	
<b>% Fase 2</b>			
1a. Noche	53.9 ± 5.1	41.4 ± 2.2	p < .04
2a. Noche	50.4 ± 3.2	41.6 ± 2.2	p < .02
X	52.1 ± 2.9	41.5 ± 1.5	p < .01
<b>% Fase 3</b>			
1a. Noche	7.5 ± 1.8	16.8 ± 3.8	p < .03
2a. Noche	9.1 ± 1.8	13.5 ± 3.6	
X	8.3 ± 1.2	15.4 ± 2.6	p < .01
<b>% Fase 4</b>			
1a. Noche	10.9 ± 4.2	8.7 ± 2.4	
2a. Noche	9.0 ± 2.6	9.8 ± 1.2	
X	10.0 ± 2.4	9.2 ± 1.3	
<b>% Fase MOR</b>			
1a. Noche	17.7 ± 1.8	25.1 ± 3.2	p < .03
2a. Noche	21.7 ± 2.2	23.9 ± 3.4	
X	19.7 ± 1.5	24.6 ± 2.3	p < .05

HIPNOGRAMA DEL GRUPO CONTROL  
(SEGUNDA NOCHE)



HIPNOGRAMA DEL GRUPO CON MIASTENIA GRAVIS  
SEGUNDA NOCHE

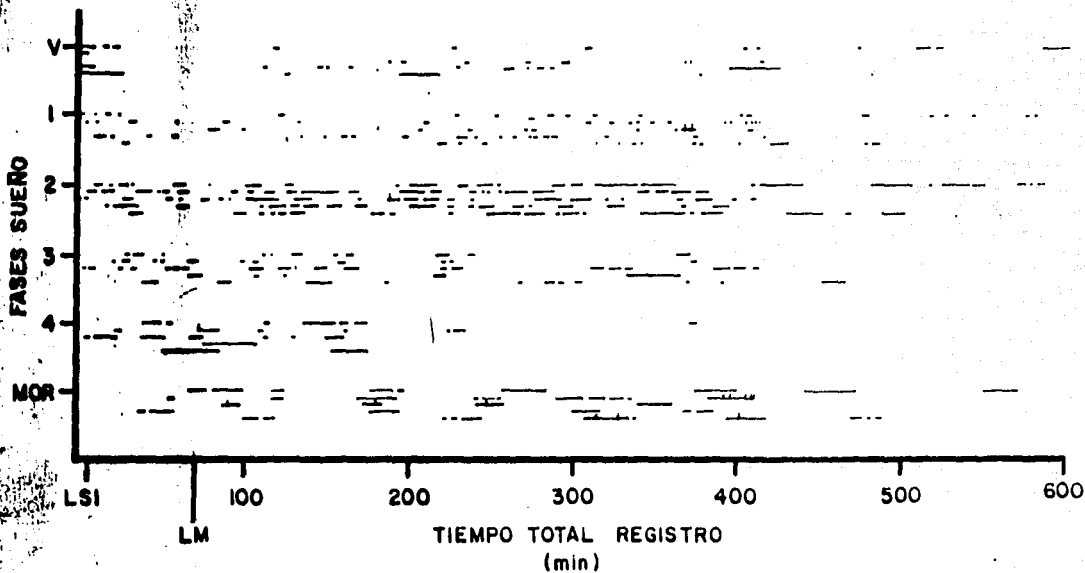


Fig. 4

## LATENCIA DE SUEÑO MOR

Promedio de la 1a. y 2a. Noche

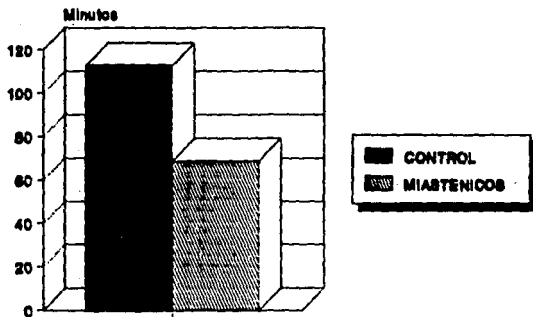




Fig. 5

## LATENCIA DE SUEÑO MOR 1a. Noche

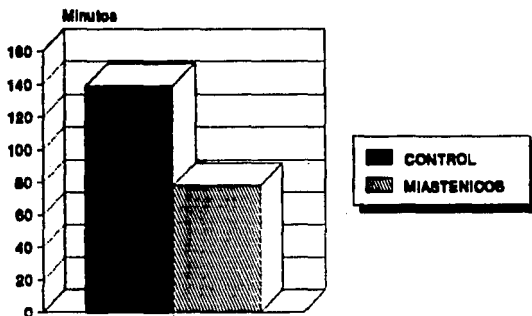
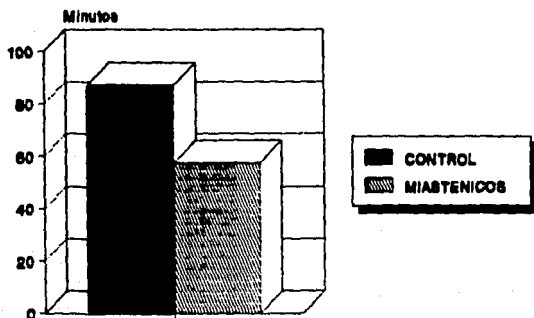


Fig. 6

## LATENCIA DE SUEÑO MOR 2a. Noche



**Tabla 5. ACTIVIDAD MDR DE LA 1a. NOCHE**

Parámetros	Grupo Normal		Grupo Miasténico	
Duración Ciclo MDR en Seg				
1er. ciclo	708.0 ±	78.6	768.0 ±	212.5
4to. ciclo	1248.0 ±	104.2	1386.0 ±	129.9
Actividad MDR mínima				
1er. ciclo	0.4 ±	0.1	0.2 ±	0.1 p < .03
4to. ciclo	0.4 ±	0.0	0.2 ±	0.0 p < .02
Actividad MDR máxima				
1er. ciclo	20.6 ±	4.3	10.2 ±	4.1 p < .04
4to. ciclo	25.6 ±	2.9	21.4 ±	5.3
Duración total de act. MDR en segundos				
1er. ciclo	124.4 ±	28.8	101.9 ±	73.4
4to. ciclo	365.5 ±	111.1	346.5 ±	129.9
Duración total de act. MDR en %				
1er. ciclo	17.8 ±	3.9	11.9 ±	5.2
4to. ciclo	27.4 ±	7.5	29.4 ±	7.1
Número de eventos MDR				
1er. ciclo	25.6 ±	2.2	24.8 ±	11.9
4to. ciclo	48.6 ±	8.5	65.4 ±	14.3

**Tabla 6. ACTIVIDAD MOR DE LA 2a. NOCHE**

Parámetros	Grupo Normal		Grupo Miasténico	
<b>Duración ciclo MOR</b>				
1er. ciclo	768.0	± 147.1	1065.0	± 352.1
4to. ciclo	1926.0	± 324.6	1155.0	± 151.7
<b>Actividad MOR mínima</b>				
1er. ciclo	0.6	± 0.1	0.6	± 0.4
4to. ciclo	0.4	± 0.1	0.2	± 0.0 p < .03
<b>Actividad MOR máxima</b>				
1er. ciclo	14.8	± 3.9	16.0	± 4.0
4to. ciclo	28.7	± 1.3	20.2	± 4.2
<b>Duración total de act. MOR en segundos</b>				
1er. ciclo	117.3	± 34.8	145.0	± 70.0
4to. ciclo	543.1	± 149.5	269.6	± 61.5
<b>Duración total de act. MOR en %</b>				
1er. ciclo	16.3	± 5.1	13.9	± 6.0
4to. ciclo	27.5	± 5.2	22.5	± 4.4
<b>Número de eventos MOR</b>				
1er. ciclo	26.0	± 4.4	37.5	± 12.2
4to. ciclo	70.6	± 11.3	63.0	± 14.4

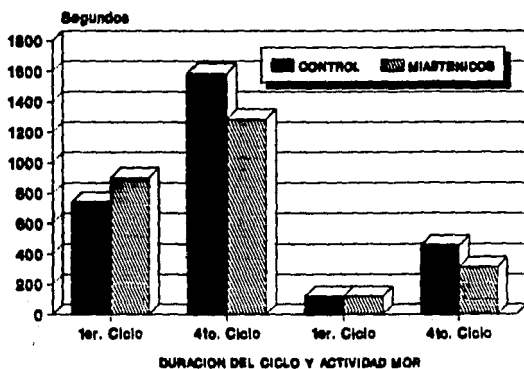
**Tabla 7. ACTIVIDAD MDR DE LA 1a. Y 2a. NOCHE**

Parámetros	Grupo Normal		Grupo Miasténico		
<b>Duración ciclo MDR</b>					
1er. ciclo	738.0 ±	79.3	900.0 ±	189.5	
4to. ciclo	1587.0 ±	196.4	1283.3 ±	100.8	
<b>Actividad MDR mínima</b>					
1er. ciclo	0.5 ±	0.1	0.4 ±	0.2	p < .03
4to. ciclo	0.4 ±	0.0	0.2 ±	0.0	p < .001
<b>Actividad MDR máxima</b>					
1er. ciclo	17.7 ±	2.9	12.8 ±	2.9	
4to. ciclo	27.1 ±	1.6	20.9 ±	3.3	
<b>Duración total de act. MDR en segundos</b>					
1er. ciclo	120.8 ±	21.3	121.1 ±	48.7	
4to. ciclo	454.3 ±	92.7	312.3 ±	74.1	
<b>Duración total de act. MDR en %</b>					
1er. ciclo	17.1 ±	3.0	12.8 ±	3.7	
4to. ciclo	27.5 ±	4.3	26.4 ±	4.3	
<b>Número de eventos MDR</b>					
1er. ciclo	25.8 ±	2.3	30.4 ±	8.3	
4to. ciclo	59.6 ±	7.6	64.3 ±	9.6	

Fig. 7

## ACTIVIDAD MOR

Promedio de la 1a. y 2a. Noche



**Tabla B. INDICES DE MOVIMIENTO DURANTE EL SUEÑO**

Parámetros	Grupo Normal	Grupo Miasténico	
<b>Movimiento corporal</b>			
1a. Noche	2.0 ± 0.7	2.8 ± 0.7	
2a. Noche	2.9 ± 0.9	5.6 ± 1.8	
X	2.4 ± 0.5	4.1 ± 0.9	
<b>Movimiento aislado de piernas</b>			
1a. Noche	0.2 ± 0.2	1.9 ± 0.6	p < .03
2a. Noche	0.2 ± 0.1	3.0 ± 1.8	p < .02
X	0.2 ± 0.1	2.4 ± 0.8	p < .002
<b>Movimiento periódico de piernas</b>			
1a. Noche	0.0 ± 0.0	1.5 ± 1.2	
2a. Noche	0.0 ± 0.0	3.0 ± 2.6	p < .05
X	0.0 ± 0.0	2.1 ± 1.2	p < .003
<b>Movimiento de actividad</b>			
1a. Noche	1.4 ± 1.1	0.5 ± 0.1	
2a. Noche	0.3 ± 0.2	1.0 ± 0.4	
X	0.9 ± 0.6	0.7 ± 0.2	
<b>Actividad del mentón</b>			
1a. noche	0.4 ± 0.2	0.0 ± 0.0	p < .05
2a. Noche	1.4 ± 0.8	0.0 ± 0.0	p < .04
X	0.9 ± 0.4	0.0 ± 0.0	p < .003
<b>Movimiento - vigilia</b>			
1a. Noche	0.3 ± 0.2	0.1 ± 0.1	
2a. Noche	0.2 ± 0.2	0.1 ± 0.1	
X	0.2 ± 0.1	0.1 ± 0.1	

Tabla 9

## INDICES DE APNEA DURANTE EL SUEÑO

Parámetros	Grupo Normal	Grupo Miasténico
<b>Apnea central</b>		
1a. Noche	0.4 ± 0.2	1.7 ± 1.1
2a. Noche	0.1 ± 0.0	0.8 ± 0.7
X	0.2 ± 0.1	1.3 ± 0.7
<b>Apnea obstructiva</b>		
1a. Noche	0.3 ± 0.3	5.7 ± 5.7
2a. Noche	0.2 ± 0.2	8.7 ± 8.7
X	0.2 ± 0.2	7.0 ± 4.7
<b>Hipopneas</b>		
1a. Noche	0.2 ± 0.2	4.0 ± 4.0
2a. Noche	0.0 ± 0.0	3.1 ± 3.1
X	0.2 ± 0.1	3.6 ± 2.5
<b>Tipo mixto</b>		
1a. Noche	0.0 ± 0.0	0.5 ± 0.5
2a. Noche	0.0 ± 0.0	0.1 ± 0.1
X	0.0 ± 0.0	0.3 ± 0.2
<b>Índice de Apnea e Hipopneas</b>		
1a. Noche	0.9 ± 0.6	11.8 ± 11.3
2a. Noche	0.3 ± 0.2	12.7 ± 11.7
X	0.6 ± 0.3	12.2 ± 7.6



## DISCUSION:

Los efectos colinérgicos a nivel central en pacientes con M.G. estarían en relación a la presencia o no de anticuerpos contra el receptor de Ach, como los demostrados a nivel periférico. Hay muy pocos estudios reportados, en humanos, que demuestren la presencia de estos anticuerpos a nivel central, uno de ellos el de Lefvert y cols. (21) que sugiere que la presencia de anticuerpos en el LCR son producto de la sintetización a nivel central sin embargo Keesey y cols. (18) piensan que la presencia de estos anticuerpos son producto de una filtración pasiva desde el torrente sanguíneo.

Trabajos que demuestran participación activa del sistema colinérgico a nivel central en este tipo de enfermedad son reportados por Tucker y col. (34) en los que demuestran un deterioro cognitivo el cual era reversible una vez que se dja tratamiento como la plasmaféresis. Otro estudio que demuestra igualmente una participación del sistema colinérgico a nivel central en la M.G. es el publicado hace más de 14 años (25) en el cual se señalan los resultados obtenidos en el registro polisomnográfico efectuado en pacientes con este tipo de enfermedad, los cuales reflejaban una relación casi exacta de las alteraciones que pueden haber en el trastorno de sueño al bloquearse el sistema colinérgico, como se ha demostrado con estudios farmacológicos utilizando antagonistas colinérgicos, sin embargo nos llama la atención que en dicho estudio que los

pacientes estudiados con M.G. estaban recibiendo tratamiento con anticolinesterásicos y/o esteroides, e incluso a uno de ellos se le realizó el estudio posttormectomizado con lo que en teoría esperaríamos resultados opuestos a los encontrados por Papazian (25). Existen otros reportes más que por medio de estudios de laboratorio o electrofisiológicos sugieren la participación colinérgica a nivel central en pacientes con M.G. (1,2,18,21); no obstante la discusión que realizamos es en base a estos dos estudios, es decir el realizado con polisomnografía y el neuropsicológico, ya que en este trabajo fueron los estudios realizados a nuestros pacientes. El primero de ellos por Papazian (25) a diferencia del nuestro, el tipo de pacientes que estudiaron fueron tanto del sexo femenino como masculino, algunos de ellos con enfermedades asociadas a su enfermedad neuromuscular, además todos ellos están bajo tratamiento médico cuando se les realizó el estudio polisomnográfico; nuestro grupo miasténico aunque en menor número, todos ellos eran del sexo femenino, ninguno tenía enfermedades asociadas y nunca habían recibido tratamiento médico o quirúrgico para su enfermedad.

Nuestros resultados a diferencia de lo reportando por Papazian (25) muestran en primer lugar que el tiempo total sueño es muy semejante tanto en el grupo control como en el miasténico lo descarta en cierta forma algunos trastornos del sueño. Por otro lado los índices de inicio y continuidad de sueño no mostraron diferencias estadísticamente entre uno y otro grupo; pero en cuanto a la arquitectura de sueño si se encontró diferencias estadísticamente significativas, mostrando que los pacientes con M.G. tienen mayor periodo de tiempo de sueño de

29  
**ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

ondas lentas que el grupo control, probablemente éste aumento secundario a una disminución en el tiempo de sueño ligero como lo representamos en las graficas respectivas, este efecto pudiera guardar alguna relación con alteración en el sistema colinérgico, aunque como sabemos el principal neurotransmisor demostrado para la generación del sueño de ondas lentas es la serotonina. De nuestros hallazgos más interesantes y que diferimos a los reportados anteriormente son los relacionados a la actividad MOR, en la cual se encontraron diferencias significativas en la latencia y actividad mínima MOR, con acortamiento de la primera y un aumento en la segunda, así como un aumento en el número de eventos de actividad MOR aunque esto no fué significativo; esto nos hablaría, a diferencia de lo esperado al plantear en un principio nuestro estudio, que existe mayor efecto colinérgico a nivel central en pacientes con M.B. que en el grupo control, como se ha demostrado farmacológicamente con el uso de agonistas y antagonistas colinérgicos, que por ejemplo al utilizar anticolinesterásicos en animales y aún en humanos el efecto obtenido es una facilitación para la fase MOR con una disminución de la latencia MOR (11). Por otro lado cuando se utiliza pilocarpina, un agonista colinérgico, que tiene efectos tanto en los receptores nicotínicos como muscarínicos los efectos encontrados son los mismos referidos anteriormente; lo interesante es que cuando a estos sujetos se les aplica un bloqueador selectivo del receptor nicotínico (Trimethinium y mecamilamina) los efectos no se ven antagonizados (11), lo cual nos hace pensar que el efecto colinérgico en el sueño está a

cargo de los receptores muscarínicos y que no se vería afectado en caso de bloquearse el receptor nicotínico a nivel central que en teoría nosotros pensamos que está ocurriendo en los pacientes con M.G. al igual como ocurre periféricamente.

Lo anterior explicaría en parte lo aparentemente contradictorio de nuestros resultados, sin embargo lo que nosotros demostramos es no solamente normalidad, sino que en comparación al grupo control está aumentada la actividad colinérgica para lo cual no tenemos una explicación completamente satisfactoria, únicamente postulamos que sí hay un efecto colinérgico a nivel central, pero que éste no es como pensamos una disminución de la actividad del sistema colinérgico, sino por el contrario un aumento de este sistema y que pudiera estar en relación a una mayor disponibilidad de la acetil colina en los receptores muscarínicos.

Con todo esto nosotros no encontramos manifestaciones clínicas de importancia que se correlacionaran con estos trastornos del sueño en los sujetos con miastenia gravis.

En este estudio no se demostró alteraciones significativas en los índices de apnea, como los sugeridos por otros autores (29) que encuentra mayor apneas e hipopneas de tipo central en pacientes con M.G. que en una población normal, esto probablemente debido a que dichas alteraciones respiratorias fueron encontradas en pacientes con M.G. de tipo crónico y que se encontraban en etapas más tardías a las que cursaban nuestros pacientes.

El estudio neuropsicológico practicado a todos nuestros

pacientes no demostró alteraciones cognitivas como las sugeridas en una de las publicaciones, lo cual nos hace pensar que posiblemente este deterioro cognitivo esté en relación al estadio de la enfermedad y con el tiempo de evolución o bien que el efecto colinérgico a nivel central en pacientes con M.G. no se ve reflejado en alteraciones de memoria o aprendizaje.

## CONCLUSIONES:

El efecto colinérgico a nivel central en pacientes con M.G. está en relación a la presencia de anticuerpos contra el receptor específico en esta enfermedad, igual al encontrado a nivel periférico.

Los efectos colinérgicos principalmente demostrados en este trabajo son de tipo agonista, es decir hay un acortamiento en la latencia MOR con un aumento de actividad MOR.

Estos hallazgos no demostraron tener implicaciones clínicas de importancia que pudieran ser una queja acompañante de las manifestaciones neuromusculares.

No existen alteraciones cognitivas demostradas por estudio neuropsicológico en los pacientes miasténicos estudiados por nosotros.

Por último concluimos que los efectos colinérgicos a nivel central en los pacientes con miastenia gravis están dados en forma selectiva a través de un mediador único colinérgico, muscarínico, al ser bloqueado el otro mediador.

**BIBLIOGRAFIA:**

1. Adornato B.T., Houff S.A., Engel W.K., Dalakas M.: Abnormal Immunoglobulin Bands in Cerebrospinal Fluid in Myasthenia Gravis. *Lancet* 1 : 777, 1978.
2. Bergonzi P., Mazza S. Mennuni G., Morante M., Sollazzo D., Scoppetta C. : Central Nervous System Involment in Myasthenia Gravis. *Ann N.Y. Acad. Sci.* 377: 810-811, 1981.
3. Bradley P.B., Wolstencroft J.H., : Effects of Acetylcholine, Nicotine and Muscarine on Brain Stem Neurons. *Ann N.Y. Acad. Sci.* 142: 15-20, 1967.
4. Brenner C., Merritt H.H., : Effect of Certain Choline Derivatives on Electrical Activity of the Cortex. *Arch. Neurol. Psychiat.* 48: 382-395, 1942.
5. Coleman R.M. : Periodic movements in sleep apnea syndromes and related sleep disorders. En: Williams R., Karacan I., (eds). *Sleep disorders, diagnosis and treatment.* New York: Wiley and Sons, 1978, pp 9-28.
6. Davis K.L., Mohs R.C., Tinklenberg J.R., Hollister L.E., Kopell B.S.,: Physostigmine: Improvement of long-term memory processes in normal humans. *Science* 201: 272-274, 1978.

7. Desmedt, J.E.: A Cholinergic "local hormone" mechanism in the cat's brain. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 8, 701, 1956
8. Fearnside, E.G.: Myasthenia Gravis and Epileptiform attacks observed over a period of 11 years. *Proc. Roy. Soc. Med.* 9, 47-49: 1915.
9. Forster F.M.: Critical Evaluation of the Possible Role of Acetylcholine in Epilepsy. *J. Neuropath. Clin. Neurol.* 1, 98-102: 1951.
10. Fulpius B.W., Fontana A., Cuenoud S.: Central Nervous System Involvement in Experimental Autoimmune Myasthenia Gravis. *The Lancet.* 2, 350-351: 1977.
11. Gaillard J.M., Nicholson A.N., Pascue P.A.: Neurotransmitter Systems. EN: Principles and Practice of Sleep Medicine. Kryger M.H., Roth T., Dement W.C. (Eds): chap. 19 pp 202-212: 1989.
12. Gittleson N.L.: Myasthenia Gravis and Schizophrenia a rare combination. *Br. J. Psychiatry* 122, 343-344: 1973.
13. Guilleminault C., Dement W.: Sleep Apnea Syndromes and related sleep disorders. EN: Williams, R., Karacan, I. (Eds). *Sleep disorders, diagnosis and treatment.* New York: Wiley and Sons, pp 9-28: 1978.



14. Henriksen B.J., Jacobs B.L., Desent W.C.: Dependence of REM sleep PGD waves on cholinergic mechanisms. Brain Res. 48: 412-416, 1972.
15. Hoefler P.F., Aranow H., Rowland P.L.: Myasthenia Gravis and Epilepsy. A.M.A. Arch. Neurol. Psychiat. 80: 10-17, 1958.
16. Hokkanen E., Toivakka E.: Electroencephalographic findings in Myasthenia Gravis. Act. Neurol. Scandinav. 45: 556-567, 1969.
17. Jasper H.H., Tessier J.: Acetylcholine Liberation from cerebral Cortex during paradoxical (REM) sleep. Science 172: 601-602, 1971.
18. Keesey J.C., Tourtellotte W.W., Herrmann C., Andrews J.M., Lindstrom J.: Acetylcholine Receptor antibody in cerebrospinal fluid. The Lancet. 1: 777, 1978.
19. Kojevnikov A.Y.: Medical Review 45, 10. 1896. Citado por Grashchenkov, N.I.: Some aspects of Myasthenia Gravis. Ann N.Y. Acad. Sci 35: 398-408, 1966.
20. Kolomenskaya E.A., Fishman M.N.: The Electrical activity of the brain in patients with Myasthenia. Neuropat I. Psikiat. 64, 532-537: 1967.
21. Lefvert A.K., Pirskanen R.: Acetylcholine receptor antibodies in cerebrospinal fluid of patients with Myasthenia Gravis. The Lancet 2:351-352, 1977.

22. Magherini P.C., Pompeiano O., Thoden U. : Cholinergic mechanisms related to REM sleep: Rhythmic activity of the vestibulo-oculomotor system induced by an anticholinesterase in the decerebrate cat. Arch. Ital. Biol. 110: 234-259, 1972.
23. Osserman K.E.: Studies in Myasthenia Gravis. Arch. Intern. Med. 102: 72-81, 1958.
24. Pages P., Passavant P.: Myasthenie d' Erb: Nervationsinv-carotidienne; Eplipsie secondaire; mort 6 ans après l'intervention. Rev. Neurol 88: 112-118, 1953.
25. Papazian O.: Rapid eye movement Sleep Alterations in Myasthenia Gravis. Neurology 26: 311-316, 1976.
26. Passavant P. : Consideraciones en favor de una alteración de las formaciones vegetativas centrales en el curso de la miastenia. Rev. Esp. Oto-neurooftalmol Neurocirc. 15: 157-164, 1956.
27. Patten B.M., Hart A., Lavelace R. : Multiple sclerosis associated with defect in neuromuscular transmission. J Neurol Neurosurg Psychiatry 35: 385-394, 1972.
28. Penetar D.M. : The effects of atropine, benactyzine and physostigmine on a repeated acquisition baseline in Monkeys. Psychopharmacology 87: 69-76, 1985.

29. Quera-Salva M.A., Troche G., Froeseget C., Fieury B.:  
Sleep Research 18: 356, 1989.
30. Rechtschaffen, A., Kales A., : A manual of  
standardized terminology, techniques and scoring  
system for sleep stages of human subjects. Bis/Bri,  
UCLA, Los Angeles, 1968.
31. Reynolds Ch.F., Spiker G.D., Hanin I., Kupfer J.D.:  
Alographic sleep, aging, and Psychopathology : New data  
and state of the art. Biological Psychiatry, Vol. 18 No.  
18 (2): 139-155, 1983
32. Rosenberg R. M.: The clinical Neurociences: Myasthenia  
Gravis Tindall, R.S.A., 18; 1:745-776, Churchill  
Livingstone 1984
33. Sigwald J., Geets W., Raverdy Ph., Fizevriez P. Deux  
observations d' association de Myasthénie a une  
epilepsie de type Petit Mal chez enfants. Rev. Neurol.  
113:651-654, 1965
34. Tucker D.M., Roeltgen D.F., Wann P.D. y Wertheimer R.I.:  
Memory dysfunction in Myasthenia Gravis. Neurology  
38:1173-1177, 1986