



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**MIASTENIA GRAVIS ADQUIRIDA
EN CANINOS DOMESTICOS**

**Tesina presentada ante la
División de Estudios Profesionales de la
Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia**

de la

Universidad Nacional Autónoma de México

para la obtención del título de:

Médica Veterinaria Zootecnista

Presentada por:

MARITERE GONZALEZ LAMA

Asesor: MVZ Francisco Trigo Tavera



México, D. F.

1999

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

280191



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 esta 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.

**MIASTENIA GRAVIS ADQUIRIDA
EN CANINOS DOMÉSTICOS.**

Tesina Presentada ante la
División de Estudios Profesionales de la
Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia

de la

Universidad Nacional Autónoma de México
para la obtención del título de:

Médica Veterinaria Zootecnista.

Presentada por:

MARITERE GONZÁLEZ LAMA.

Asesor: MVZ Francisco Trigo Tavera.

México, D.F.

1999.

JURADO

PRESIDENTE

MVZ. FRANCISCO SUÁREZ GUEMES.

VOCAL

MVZ. ROSA MA. PÁRAMO RAMÍREZ.

SECRETARIO

MVZ. ALFONSO BAÑOS CRESPO.

SUPLENTE

MVZ. FRANCISCO TRIGO TAVERA.

SUPLENTE

MVZ. VERÓNICA CABALLERO GUTIERREZ.

DEDICATORIA:

A ti MAMÁ, por tu inmenso apoyo y profundo cariño a los que debo todo lo que tengo y soy; tu vida ha sido mi fuente de inspiración. ¡Gracias por todo!

A ti PAPÁ, de quien aprendí a amar a los animales y a respetar el trabajo. ¡Gracias por tus consejos y ayuda! Sabes que siempre estás presente.

A mis hermanas ANA y CHARO por su apoyo a lo largo de mis estudios. ¡Gracias por su ayuda y comprensión en los momentos difíciles!

A ti CUAUH por todo tu amor, paciencia y ejemplo que me impulsaron a llegar a la meta. ¡Gracias por tu gran apoyo y cariño; lo logramos!

AGRADECIMIENTOS:

A mi asesor Dr. Trigo Tavera, por su invaluable ayuda y mucha paciencia, por todos los ánimos y buenos consejos que siempre me ha brindado.

A la extraordinaria ayuda de mi jurado. ¡Gracias Dr. Francisco Suárez, Dra. Rosa Ma. Páramo, Dr. Alfonso Baños y Dra. Verónica Caballero!

A mi muy querida Facultad y Universidad a quien debo mi formación, experiencia y todos los triunfos profesionales que he tenido.

A mis maestros de quienes aprendí además de valiosos conocimientos, el sentido profundo y humano de esta profesión, especialmente a: Dr. Alfredo Cortés, Dra. Claudia Rivera, Dr. Miguel Angel Martínez, Dr. Labrador y Dr. Fausto Reyes.

A Fundación U.N.A.M., por el apoyo que siempre me ha brindado y por la hermosa labor que realiza.

Al Hospital de Pequeñas Especies por la confianza que en mí pusieron, especialmente a mis buenos amigos Joaquín Aguilar y Saúl Martínez.

A toda mi familia, a la que tengo cerca y a la que está lejos, por la fortaleza que me fue heredada. ¡Gracias especialmente a mi tía Monsa, Adriana y David y por los ánimos que me transmitieron! ¡Gracias Enrique-Quicoco Flores por tu poyo!

A mis amigos de la carrera, muy especialmente a Carmelita, Cossette Christian y Aileen por todo el cariño y apoyo que me brindaron.

A mis amigos de toda la vida Ale, Marthita, Magui, Cheli, Erick y Sony, porque aún en la distancia continúan siendo una influencia positiva en mi vida.

A mis inolvidables compañeros Toti, Socra, Fidji, Topacio, Bati, Geraldine y a todos los que no alcanzo a nombrar pero que me han permitido disfrutar de su compañía.

A todos aquellos sin nombre que me regalaron su invaluable vida que me han comprometido a seguir siendo mejor cada día.

CONTENIDO

	Página
RESUMEN	2.
INTRODUCCIÓN	3.
DEFINICIÓN	4.
FISIOLOGÍA	6.
PATOFISIOLOGÍA	7.
CLASIFICACIÓN	8.
SIGNOLOGÍA	10.
DIAGNÓSTICO	11.
TRATAMIENTO	15.
PRONÓSTICO	18.
CASOS CLÍNICOS	19.
DISCUSIÓN	22.
CONCLUSIONES	23.
LITERATURA CITADA	24.

RESUMEN

GONZÁLEZ LAMA MARITERE. *MIASTENIA GRAVIS* ADQUIRIDA EN CANINOS DOMÉSTICOS. Práctica Profesional Supervisada en el Área de Medicina, Cirugía y Zootecnia de Pequeñas Especies (bajo la asesoría del MVZ Francisco Trigo Tavera).

Se describe la importancia de la *Miastenia Gravis* Adquirida como una enfermedad no rara en el área de medicina veterinaria, siendo causa común de megaesófago adquirido canino. Se revisa la fisiología normal de la unión neuromuscular, y la patofisiología, clasificación, signología, diagnóstico, tratamiento y pronóstico de esta neuropatía. Se presentan dos casos clínicos que describen una presentación común de la *miastenia gravis* adquirida generalizada. Uno de los casos se observó durante la estancia en la Universidad Estatal de Washington, en Pullman, Washington; con lo cual se pudo tener las bases para identificar otro caso dentro del Departamento de Medicina, Cirugía y Zootecnia para Pequeñas Especies, F.M.V.Z., U.N.A.M.; donde nunca antes había sido diagnosticada la enfermedad. Se analizan principalmente las controversias que existen del tratamiento y pronóstico de los pacientes miasténicos así como la importancia de no seguir subdiagnosticando este desorden inmunomediado.

INTRODUCCIÓN

Hace sólo pocos años el hablar de *miastenia gravis*, que fue descrita por primera vez en perros en 1961, era pensar en una enfermedad muy poco común y rara, de aparentemente poco impacto en el área de pequeñas especies; sin embargo, con el paso del tiempo a través de la investigación y mejoramiento de técnicas diagnósticas se ha descubierto la importancia de dicha neuropatía. Esta es causa de padecimientos cuyo origen era considerado idiopático, tal es el caso del megaesófago adquirido donde aproximadamente del 25 al 38% de los casos descritos en perros son causados por *miastenia gravis* adquirida. ⁽¹⁻⁴⁾

El objetivo de este trabajo es ofrecer una visión clínica de esta enfermedad para su identificación, diagnóstico, tratamiento y pronóstico; así como la presentación de algunos casos clínicos donde se ejemplifican las formas más comunes de su presentación.

El desarrollo de este trabajo tuvo su inicio en la Práctica Profesional Supervisada que se realizó en la Universidad Estatal de Washington, en Pullman, Washington; donde se tuvo la oportunidad de conocer a esta patología como una situación actual y concluyó con la identificación de un caso en la Ciudad de México, dentro del Hospital de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la U.N.A.M., Departamento de Medicina, Cirugía y Zootecnia para Pequeñas Especies. Como dato sobresaliente no había ningún informe anterior de la identificación de *miastenia gravis*, siendo entonces el primer caso diagnosticado y descrito en esta institución.

Se espera que esta información sea de utilidad para que los médicos que realizan clínica de pequeñas especies tengan una herramienta más para enfrentar la ardua labor de, no sólo dar tratamientos paliativos en la casi árida área de neuropatología, sino que se pueda llegar al diagnóstico de una enfermedad cuyo número de enfermos no puede permitir que se le desconozca o se le continúe subdiagnosticando.

MIASTENIA GRAVIS ADQUIRIDA EN CANINOS DOMÉSTICOS.

DEFINICIÓN

La *miastenia gravis* es una neuropatía caracterizada por la deficiencia o falla en la transmisión neuromuscular, clínicamente se caracteriza por una debilidad muscular que empeora con el ejercicio y disminuye con el descanso o con la administración de fármacos anticolinesterasas. Es común observar un decremento en la amplitud de los potenciales de acción posterior a la estimulación nerviosa repetitiva. Es de distribución mundial y se ha descrito en perros y muy rara vez en gatos. ⁽³⁻⁾

Existen dos variantes de la enfermedad:

a) La forma heredada: es de tipo familiar, se transmite como rasgo autosómico recesivo. Es poco común. Se ha descrito en perros de las razas Jack Russell Terrier, Springer Spaniel y Fox Terrier de pelo liso, así como en mestizos. ⁽³⁻³²⁾

En el gato se ha informado en 1 siamés y en 2 europeos domésticos de pelo corto. ^(8, 13 y 14)

La signología aparece entre las 6 y 8 semanas de vida. Existe debilidad muscular generalizada y en algunas ocasiones megaesófago. ⁽⁵⁻¹²⁾

Se debe a una deficiencia estructural o funcional de los receptores nicotínicos de acetilcolina (AC) de la unión neuromuscular postsináptica, del músculo estriado; sin la formación de autoanticuerpos contra ellos. ^(3-13 y 15)

b) La forma adquirida, se ha descrito en razas puras y mestizas, teniendo mayor predisposición en perros Pastor Alemán, Cobrador Dorado, Cobrador de Labrador, Dachshund y Terrier Escocés. ⁽³⁻³²⁾ En gatos se ha descrito en Abisinio, Somalí y doméstico europeo de pelo corto. ^(8, 13 y 14)

La presentación en caninos domésticos es bimodal de 2 a 4 años y de 9 a 11 ó 13 años; y sin aparente predilección de sexo. ⁽³⁻³²⁾

En el gato se ha informado de la presentación en las edades de 1-3 años (4 casos), y de 9 años (1 caso). ^(8 y 14)

La *miastenia gravis* adquirida es un desorden inmunomediado donde se forman autoanticuerpos en contra de los receptores de AC, ocasionando la destrucción de los receptores y daño de la membrana postsináptica.

Tiene tres presentaciones clínicas: *miastenia gravis* focal, *miastenia gravis* generalizada y *miastenia gravis* aguda fulminante. Los signos varían desde la afección local de los músculos esofágicos, faríngeos y extraoculares, hasta la presentación generalizada aguda. ⁽³⁻³²⁾

Esta patología debe encabezar los diagnósticos diferenciales de perros con megaesófago adquirido. ^(10 y 15)

FISIOLOGÍA

La unión neuromuscular está formada por la relación entre el axón terminal de una neurona motora y la placa terminal de una fibra esquelética muscular, existiendo entre ellas el espacio sináptico. El neurotransmisor de las uniones neuromusculares es la AC, la cual se almacena en el citoplasma en vesículas cercanas a la membrana nerviosa terminal. (15, 31 y 32)

Para que se lleve al cabo la propagación y transmisión del estímulo es necesario alcanzar un potencial de acción que al llegar a la región distal ocasiona la despolarización de la terminación nerviosa y la subsecuente apertura transitoria de canales de calcio (Ca^{+}) de la membrana presináptica. El flujo de Ca^{+} provoca el vaciamiento de las vesículas que contienen AC hacia el espacio sináptico por exocitosis. La AC atraviesa dicho espacio y llega a los receptores de AC localizados en la placa terminal de la fibra muscular o membrana postsináptica. Los receptores son proteínas de membrana que además funcionan como canales permeables de sodio (Na^{+}) y potasio (K^{+}). Una vez que son ocupados todos los sitios de unión para AC se permite la apertura temporal de canales y el Na^{+} penetra al interior de la célula provocando una onda de despolarización (potencial de acción muscular); este potencial se extiende por toda la fibra nerviosa y causa la liberación intracelular de Ca^{+} induciendo finalmente la contracción muscular.

La contracción muscular depende del número de receptores de AC activados. De forma normal un organismo dispone de AC y receptores de AC en exceso para asegurar la transmisión neuromuscular (factor de seguridad). Después de la estimulación repetitiva para la liberación de AC, se va disminuyendo la cantidad liberada en cada despolarización, este agotamiento no es visible clínicamente debido al factor de seguridad. (8, 9, 15, 16, 17, 30 y 32)

La estimulación exagerada de las fibras musculares se evita principalmente por la rápida degradación de la AC del espacio sináptico por hidrólisis de la enzima acetilcolinesterasa, y por otros mecanismos como la difusión fuera del espacio o desintetización transitoria desde los receptores. (15, 16, 17, 30 y 32)

PATOFISIOLOGÍA

La alteración en la *miastenia gravis* adquirida se debe a la falta de funcionalidad de los receptores nicotínicos de AC del músculo esquelético, lo cual es causado por un grupo heterogéneo de autoanticuerpos producidos en contra de los receptores. La mayoría de estas inmunoglobulinas son de tipo G. (15-18, 26, 30 y 32)

Los mecanismos propuestos para describir el daño en la transmisión neuromuscular incluyen una acelerada endocitosis de los anticuerpos unidos a los receptores de AC, destrucción de la membrana postsináptica cercana a los receptores, mediada por complemento; disminución de la síntesis e incorporación de nuevos receptores membranales, e interferencia funcional por bloqueo directo de los receptores. (5, 14 y 18)

No se ha podido identificar con exactitud el factor desencadenante de la formación de autoanticuerpos, sin embargo se ha descrito una cierta sensibilidad autoinmune que es mediada por múltiples genes; así como la relación con algunos síndromes paraneoplásicos secundarios a tumores, particularmente timomas y menos frecuentemente a carcinoma colangiocelular, adenocarcinoma u osteosarcoma. (1, 7, 10, 13, 14, 19, 29 y 33-36)

Se ha observado que algunos de los tumores anteriores poseen antígenos de membrana estructuralmente parecidos a los de los receptores de AC, por lo cual los anticuerpos formados por el organismo en contra de ellos aparentemente reaccionan contra los receptores de la unión neuromuscular por una posible reacción cruzada, sin embargo se desconoce el mecanismo específico. En humanos se ha identificado la "imitación molecular" de ciertos agentes infecciosos, como por ejemplo *Fusobacterium spp*, que comparte determinantes antigénicos con los receptores de AC. (1, 5, 15 y 29)

La fatiga en los pacientes miasténicos se debe a la disminución de receptores funcionales de AC y a un agotamiento de las reservas de AC secundaria a la sobreestimulación nerviosa de la motoneurona, la cual no puede propagar el estímulo inicial y por lo tanto no obtiene la respuesta o contracción muscular. (1, 15, 31 y 32)

CLASIFICACIÓN DE LA FORMA ADQUIRIDA

De acuerdo a la presentación clínica, la *miastenia gravis* adquirida puede clasificarse en:

1) *Miastenia Gravis Focal*.

No existe debilidad muscular apendicular. Pueden presentarse los siguientes signos:

- Únicamente megaesófago y regurgitación.
- Megaesófago con debilidad facial (incluyendo músculos oculares), faríngea o laríngea.
- Diversos grados de debilidad muscular facial, faríngea o laríngea sin megaesófago.

Se desconoce la razón por la cual sólo se afecta un grupo particular de músculos. (8, 10, 15-19 y 30)

2) *Miastenia Gravis Generalizada*.

Puede observarse una debilidad muscular esofágica, facial, faríngea o laríngea; existe una obvia debilidad apendicular que puede presentarse de las siguientes formas:

- Predominante o exclusivamente debilidad de miembros pélvicos.
- Niveles similares de debilidad en miembros torácicos y pélvicos.

Existen informes de pacientes miasténicos generalizados que llegan a progresar hasta la presentación aguda fulminante. (8, 10, 15-19 y 30)

3) *Miastenia Gravis Aguda Fulminante*.

Se presenta debilidad muscular apendicular profunda; es de comienzo y progresión rápida. Se caracteriza por:

- Debilidad muscular esofageal, facial, faríngea o laríngea de grados variables.
- Regurgitación frecuente de grandes volúmenes de líquido asociada con megaesófago.
- Comienzo agudo y progresión rápida de tetraparesis (debilidad o ataxia de los cuatro miembros) y distress respiratorio (dificultad para respirar).

La falla respiratoria ocasionada principalmente por neumonía por aspiración y debilidad de los músculos respiratorios, es la causa más común de muerte.

Se debe diferenciar de botulismo, polirradiculoneuritis y parálisis por garrapatas^(8, 10, 15-19 y 30)

De acuerdo a la respuesta al tratamiento puede clasificarse como:

- 1) *Miastenia Gravis* Leve: la debilidad muscular es de corta duración y no hay afección de esófago. Reacciona bien al tratamiento.
- 2) *Miastenia Gravis* Mediana: existen dificultades de movimiento, respiratorias y de deglución. Puede estar afectado el esófago. La respuesta al tratamiento no es muy satisfactoria.
- 3) *Miastenia Gravis* Grave: se caracteriza por postración, dilatación esofágica, dificultades respiratorias y de deglución. Puede haber neumonía. No hay respuesta al tratamiento y la mortalidad es alta. ^(18 y 19)

SIGNOLOGÍA

Los signos de *miastenia gravis* adquirida incluyen dificultad para la deglución, vómito o regurgitación, hipersalivación, tos, disfonía (cambio de voz por debilidad muscular laríngea), respiración con dificultad, debilidad muscular de miembros anteriores y posteriores y en ocasiones reflejo palpebral disminuido posterior a una estimulación repetida de la zona (debilidad muscular facial) y posible dilatación pupilar constante. Bajo anestesia pueden visualizarse la abducción de las cuerdas vocales y la disminución funcional aritenoidea. El megaesófago es muy frecuente debido a que gran parte del esófago canino es de músculo esquelético. (2, 8, 10, 13, 15 y 30).

El megaesófago se caracteriza por la dilatación generalizada e hipomotilidad esofágica; es común observar regurgitación; la morbilidad y mortalidad son altas; es frecuente la muerte por neumonía por aspiración recurrente. Las causas de megaesófago son: *miastenia gravis* adquirida, esofagitis, de origen idiopático, y otras. (2-4, 8 y 10)

Los timomas, neoplasias benignas poco comunes, ocasionan por lo general síndromes paraneoplásicos autoinmunes asociados particularmente con *miastenia gravis* adquirida. La presencia de una masa mediastinal craneal y megaesófago, pueden ser altamente sugerentes de timoma y *miastenia gravis* adquirida. De acuerdo al grado de debilidad presente puede ser de tipo focal o generalizada. (34 y 35)

Pueden auscultarse sonidos respiratorios anormales debido al derrame pleural secundario a la neoplasia mediastinal. (10 y 33-37)

En la *miastenia gravis* adquirida es común observar que la debilidad muscular se aumenta con el ejercicio, aún moderado, y disminuye con el descanso, sin embargo se ha visto que no todos los pacientes miasténicos lo presentan. Por lo anterior no se debe descartar este padecimiento a pesar de no poder relacionar la debilidad muscular con la actividad física. (15, 18 y 30)

Los exámenes neurológico y ortopédico a la manipulación, son prácticamente normales. No se debe confundir la marcha anormal con un desorden ortopédico o con alguna mielopatía toracolumbar. (8, 10 y 15)

Algunos pacientes presentan signología respiratoria (rinorrea purulenta, sonidos respiratorios anormales, etc.) secundaria a neumonía por aspiración, que es la complicación principal y la causa de eutanasia o muerte más común. (5, 8, 10, 15 y 30)

DIAGNÓSTICO

Se llega al diagnóstico de *miastenia gravis* adquirida principalmente por la historia clínica y los hallazgos de laboratorio. El hemograma, la bioquímica sanguínea y el urianálisis no tienen cambios. Puede llegar a presentarse la creatinina sérica (CK) elevada, debido al daño de miofibrillas y membranas musculares; pero para ser significativa debe poseer valores muy aumentados (más de 10,000 U/L) o tener elevaciones moderadas y constantes (más de 2000 U/L); de forma normal los valores de CK no pasan de 400 U/L. La desventaja de estos hallazgos es que son poco específicos y pueden observarse en otras miopatías o polimiositis. Deben medirse niveles de hormonas tiroideas para descartar hipotiroidismo, el cual ha llegado a asociarse con miastenia. ^(10, 15, 30 y 37)

Es importante realizar estudios radiográficos rutinarios de tórax para identificar posibles timomas, derrame pleural, bronconeumonía por aspiración, o megaesófago; puede además utilizarse medio de contraste para confirmar la distensión esofágica en caso de que el estudio simple no sea suficiente. Debe considerarse la posibilidad de *miastenia gravis* en todos los casos de megaesófago y debilidad muscular en adultos.

Los timomas generalmente se ubican en el área del mediastino craneal, sin embargo el no encontrarlos en el estudio radiográfico no excluye la posibilidad de una alteración tímica. ^(8, 10, 15, 30, y 33-37)

Otra prueba diagnóstica para la identificación de masas mediastinales es la biopsia percutánea o la punción con aguja delgada (PAD), realizada bajo guía ultrasonográfica; con ella se puede corroborar el diagnóstico de timoma. En caso de haber derrame pleural puede aspirarse el líquido para citología. ^(10 y 33-36)

En caso de presentarse bradicardia o arritmia, debe realizarse un electrocardiograma debido a que está documentada la presentación concomitante de bloqueo atrioventricular de tercer grado y *miastenia gravis* adquirida. No se ha podido determinar la causa de esta condición. ^(10, 37 y 38)

Otro método diagnóstico es la mejoría clínica de la debilidad muscular después de la administración de fármacos antiacetilcolinesterasa, por la inhibición de la hidrólisis de la AC al formar un complejo fármaco-colinesterasa que es hidrolizado más lentamente que

el complejo AC-acetilcolinesterasa, dando como resultado la acumulación de AC, cuyas moléculas tienen oportunidad de interactuar por más tiempo con los receptores postsinápticos disponibles. Por el acúmulo de AC, se prolonga y exagera la actividad colinérgica, observándose signos de incremento del tono muscular esquelético e intestinal, miosis, broncoconstricción, constricción uretral, salivación y bradicardia. ^(15, 30 y 38)

El cloruro de edrofonio (Tensilon*) es un agente antiacetilcolinesterasa de ultracorta acción y de primera elección. La respuesta positiva o incremento de la fuerza muscular se observa de 20 a 60 segundos y hasta 5 minutos después de su administración intravenosa (IV) a dosis de 0.1 a 0.2 mg/kg. También puede utilizarse el bromuro de neostigmina (Prostigmin*), a una dosis de 0.05 mg/kg. intramuscular (IM), teniendo una respuesta clínica de 15 a 30 minutos después de su administración. ^(8-10, 13, 15, 30 y 38)

La desventaja de este método es que si los receptores de AC de la membrana postsináptica se encuentran muy disminuidos no se observará mejoría clínica, por lo que un resultado negativo no descarta el diagnóstico de *miastenia gravis*.

Por otro lado se ha llegado a observar una mejoría en la fuerza muscular posterior a la administración de edrofonio en pacientes no miasténicos que presentan otros desórdenes nerviosos, musculares o neuromusculares, sin embargo la respuesta clínica es mucho más notable en *miastenia gravis*. ^(8-10, 13, 15, 30 y 38)

Se debe tener cuidado de una sobredosificación para evitar una crisis colinérgica (sobreestimulación de receptores muscarínicos por AC en exceso), cuya manifestación clínica es idéntica a la de una crisis miasténica (insuficiencia de AC en un período de tiempo con rápido decremento de la función neuromuscular, asociada a una subdosificación de antiacetilcolinesterasa). Puede ayudar a distinguir las dos crisis la historia clínica al saber de cambios recientes de dosis, subdosificación o con la administración del fármaco anticolinesterasa, donde en caso de crisis miasténica se observa la mejoría. Los signos de ambas son: náusea, vómito, diarrea, hipersalivación, miosis, epífora, incremento de secreciones bronquiales, bradicardia o taquicardia, broncoespasmo, cardioespasmo, hipotensión, debilidad muscular, agitación o parálisis. ^(15, 30 y 38)

* Laboratorios Roche, E.U..

Para prevenir los efectos de sobredosificación o crisis colinérgica, se recomienda un tratamiento previo con fármacos antimuscarínicos como atropina a una dosis de 0.02-0.04 mg/kg o glicopirrolato a dosis de 0.01-0.02 mg/kg. (15, 30 y 38)

El radioinmunoensayo-inmunoprecipitación (RIA) es la única prueba que por sí misma confirma el diagnóstico de la *miastenia gravis* adquirida. Identifica cuantitativamente los anticuerpos circulantes en suero dirigidos en contra de los receptores de AC. Valores mayores a 0.65 nmol son considerados positivos. La única limitante es en el caso de la *miastenia gravis* focal, donde la concentración de anticuerpos circulantes tiende a ser más baja en comparación con la presentación generalizada o aguda, dando entonces un posible falso negativo (miasténicos seronegativos). No existe una correlación significativa entre la cantidad de autoanticuerpos circulantes y el grado de severidad de la signología clínica. El porcentaje de error de esta prueba es del 10 al 15%. (5, 8, 13, 15, 17, y 30)

Existen otras pruebas diagnósticas que tienen cierto grado de inespecificidad por lo que no pueden utilizarse solas. Entre ellas está la tinción inmunocitoquímica de la placa terminal, donde en la biopsia de músculo se detecta una inmunoglobulina. Generalmente un resultado positivo en esta prueba no da un diagnóstico definitivo de *miastenia gravis* adquirida, pero un resultado negativo la descarta. Se emplean también otras pruebas de evaluación electrofisiológica tales como la estimulación nerviosa repetitiva y la electromiografía. (10, 15 y 30)

La prueba de estimulación nerviosa repetitiva mide la suma de los componentes de los potenciales de acción de grupos de fibras musculares pertenecientes a un grupo de unidades motoras. Generalmente se estimula el nervio tibial, peroneal o ulnar, posicionando los electrodos en el músculo inervado. El decremento de más del 10% en la amplitud o en el área de los potenciales de acción compuestos sugiere *miastenia gravis* adquirida, pero no es específico de ella. Otra desventaja en perros es que la prueba se necesita hacer bajo anestesia, por lo que no todos los pacientes miasténicos pueden someterse a ella. (5, 9, 15 y 30)

La electromiografía convencional mide los potenciales de acción de una sola unidad motora o de una fibra muscular individual. Se detectan trastornos en la transmisión

neuromuscular y cualquier alteración de la misma se considera significativo o positivo. La selectividad de este método se debe al tipo de electrodo empleado. Aún no está estandarizado su uso en caninos domésticos. Puede haber pacientes miasténicos sin alteración detectable por este método o pacientes positivos pero con alguna neuropatía diferente a *miastenia gravis*. (5, 9, 15 y 30)

Se ha demostrado en humanos que tanto la estimulación nerviosa repetitiva como la electromiografía son métodos diagnósticos sumamente sensibles a la identificación de *miastenia gravis* adquirida en su presentación focal, aún más que por la prueba de RIA o autoanticuerpos circulantes, pero como ya se mencionó, son muy poco específicas en caninos domésticos. (15)

TRATAMIENTO

Existen muchas controversias en cuanto al tratamiento de esta neuropatía, sin embargo el punto más importante es la individualización terapéutica de cada enfermo.

Se cree que cada paciente posee una cantidad única de receptores de AC, los cuales determinan las manifestaciones clínicas de la enfermedad. ^(15 y 37)

Existen informes de remisiones espontáneas, con o sin tratamiento, e inclusive en algunos pocos casos la mejoría completa de megaesófago, sin que se conozca la causa.

El tratamiento en *miastenia gravis* adquirida se basa en:

- Terapia con fármacos antiacetilcolinesterasa: piridostigmina y neostigmina. Pueden administrarse de por vida, ir disminuyendo la dosis de forma gradual conforme la mejoría de los signos clínicos o suspender su uso por completo, esto dependerá de la respuesta de cada paciente al tratamiento.
- Terapia inmunomoduladora:
Fármacos inmunosupresores esteroidales como la prednisona, utilizada a dosis antiinflamatorias o inmunosupresoras.
Inmunosupresores citotóxicos, como la azatioprina.
Antibióticos inmunosupresores como ciclosporina o derivados alquilantes nitrogenados de la mostaza como la ciclofosfamida; La desventaja es que tienen un alto precio y efectos colaterales más severos que la prednisona y la azatioprina.
Otra inmunoterapia es la plasmáferesis en donde hay remoción de autoanticuerpos circulantes. Aunque su efecto es de corta duración, pudiera ser opcional en *miastenia gravis* fulminante.
También se han empleado Inmunoglobulinas intravenosas, pero aún no han sido evaluadas en caninos domésticos.
- Timectomía: en caso de timoma y después de haber estabilizado y controlado al paciente miasténico.
- Soporte nutricional para pacientes con megaesófago: alimentación en aito durante 10 a 15 min. y en base a la tolerancia del paciente ofrecer el alimento en forma sólida, líquida o semisólida. También pueden emplearse tubos de alimentación por gastrostomía, muy necesarios en caso de esofagitis y para reducir el riesgo de neumonía por aspiración. ⁽¹⁻⁴¹⁾

- **Terapias misceláneas:**

Fármacos procinéticos gastrointestinales para control de megaesófago, principalmente metoclopramida a dosis de 0.2 a 0.5 mg/kg./8horas, IM, PO o SC y cisaprida a dosis de 0.1 a 0.5 mg/kg./8horas, PO.

Antagonistas de los receptores H2 para disminuir la acidez del contenido gástrico en caso de reflujo gastroesofágico y efectos colaterales por corticoterapia, Se utiliza cimetidina a dosis de 5 a 10 mg/kg./6-8horas o ranitidina a dosis de 0.5 a 2.0 mg/kg./12horas.

Antibioterapia de amplio espectro para tratamiento de neumonía por aspiración; oxigenoterapia; suplementación de hormonas tiroideas en caso de hipotiroidismo concomitante a *miastenia gravis*; utilización de marcapasos en los bloqueos atrioventriculares de tercer grado y en general cualquier otra opción para tratamiento paliativo o sintomático. ⁽¹⁻⁴¹⁾

TERAPIA CON FÁRMACOS ANTIACETILCOLINESTERASA

Son el pilar del tratamiento. Prolongan la acción de la AC en la unión neuromuscular inhibiendo a la enzima acetilcolinesterasa.

Su actividad disminuye con corticosteroides. Pueden ser parcialmente antagonizados por penicilamina, agentes antimicrobiales como aminoglicósidos, ampicilina, ciprofloxacina, eritromicina, pamoato de pirantel, antagonistas beta-adrenérgicos (propranolol o timolol), bloqueadores de los canales de calcio, agentes antiarrítmicos, bloqueadores neuromusculares, fenotiazinas, magnesio, metoxiflurano, alfa-interferón y otros. ^(8-10, 13, 20-24, 37 y 38)

El fármaco utilizado por vía oral es el bromuro de piridostigmina, a dosis de 0.5 a 3 mg/kg./ 8 a 12 horas; se debe comenzar con dosis bajas e ir incrementando de acuerdo a las necesidades del paciente, su actividad comienza 1 hora después de su administración oral. Hay presentación en tabletas y suspensión.

En gatos la dosis no debe sobrepasar de 0.25 mg/kg./día, sin embargo se informa que la respuesta a estos agentes es muy variable, y puede ser impredecible en los felinos domésticos. ^(8-10, 13, 20-24, 37 y 38)

La presentación oral puede administrarse también a través de un tubo colocado por gastrostomía o en los casos de frecuente regurgitación será necesario utilizar un fármaco parenteral. ^(13, 20-24, 37 y 38)

El bromuro de neostigmina puede administrarse IV, IM o SC. La dosis es 0.04 mg/kg. y hasta 0.25 mg totales IM/8 horas en animales de menos de 5 kg.; de 0.25 a 0.5 mg totales IM/8 horas en animales de 5 a 25 kg.; y de 0.5 a 0.75 mg totales IM/8 horas en los de más de 25 kg. o hasta que se pueda tolerar la medicación oral. (20-24, 37 y 38)

TERAPIA INMUNOMODULADORA

Su uso es controversial. Se sustenta su empleo por la finalidad de disminuir la producción de autoanticuerpos; sin embargo, también se abate la producción de todas las líneas celulares del sistema inmune. La respuesta es variable en cada paciente. No se recomienda en los casos de neumonía por aspiración. (8-10, 13, 20-24, 37 y 38)

La prednisona es la más utilizada, disminuye los signos clínicos pero se desconoce el mecanismo exacto de acción. Los efectos colaterales son sobrepeso, hipertensión, osteoporosis, irritación gastrointestinal y en algunos casos miopatías secundarias a su administración. De la primera a la segunda semana puede haber un efecto negativo sobre la transmisión neuromuscular si se emplean a altas dosis de inmunosupresión (2 a 4 mg/kg.), este hecho es de vital importancia ya que puede exacerbar la debilidad a nivel respiratorio. Se recomienda iniciar la terapia con dosis antiinflamatorias (menores a 1 mg/kg.) las primeras 2 semanas e ir incrementándola después de ese tiempo. Con la *mejoría clínica* puede disminuirse el intervalo o la dosificación. (8-10, 13, 20-24, 37 y 38-41)

La azatioprina interfiere en la síntesis de ADN, reduce la producción de linfocitos, principalmente los de tipo T, y disminuye la cantidad de inmunoglobulinas circulantes. Puede utilizarse sola o combinada con prednisona. Su dosis es de 2 mg/kg./día. Los efectos colaterales que presenta son supresión de médula ósea (leucopenia principalmente), y menos frecuentemente hepatotoxicidad y pancreatitis. A pesar de lo anterior hay reportes de ser un fármaco bien tolerado por los caninos domésticos. Se recomienda el seguimiento de los pacientes por medio de hemogramas semanales o quincenales, al menos los dos primeros meses. Tiene la desventaja de no presentar sus beneficios clínicos hasta después de 2 a 4 meses; por lo que se recomienda combinarla con prednisona y después de ese tiempo disminuir o discontinuar a la última. (8-10, 13, 20-24, 37 y 38-41)

PRONÓSTICO

Debido a la frecuente presentación de megaesófago y neumonía por aspiración, en *miastenia gravis* adquirida, el pronóstico en perros es menos favorable que en humanos, siendo generalmente de reservado a malo.

Las probabilidades son diferentes para cada paciente, la variación se debe a las complicaciones que existan. En pocos casos donde se ha podido controlar la broncoaspiración o no se ha presentado, se han descrito remisiones espontáneas completas, inclusive sin tratamiento; se desconoce la causa. (5, 8, 9, 15, 30 y 32)

Existen también pacientes que responden favorablemente al tratamiento y tienen una vida prácticamente normal por varios años y otros que no responden a la terapia con fármacos antiacetilcolinesterasa por posible idiosincracia.

Se ha visto la progresión o empeoramiento de la enfermedad de forma lenta o aguda, llegando hasta la presentación de *miastenia gravis* fulminante y muerte. (5, 8, 9, 15, 30 y 32)

**Caso Clínico Observado en la Universidad Estatal de Washington,
en Pullman, Washington**

Se presentó un perro doméstico, raza Cobrador de Labrador, color chocolate, de 2 años de edad, macho entero; historia de aproximadamente 4 semanas con debilidad de los miembros posteriores después de realizar ejercicio moderado, disfonía, cambio de la expresión facial y al parecer vómito esporádico, posterior a la ingestión de líquidos.

En el examen físico general las constantes fisiológicas se encontraron en rangos normales, el examen neurológico fue normal. Durante el examen ortopédico en dinámica presentó debilidad muscular marcada, resistiéndose al desplazamiento después de realizar ejercicio moderado. El tono de voz era agudo, parecido al de un perro de raza miniatura. Se tomaron estudios radiográficos rutinarios de tórax donde se observó un megaesófago moderado.

Para el diagnóstico se le administró terapia de líquidos con cloruro de sodio al 0.9%, a dosis de mantenimiento (40 ml/kg/24horas), se medicó con atropina IV, a dosis de 0.02 mg/kg. y se administró cloruro de edrofonio a dosis de 0.2 mg/kg IV; después de aproximadamente 2 minutos, el paciente pudo desplazarse de forma normal e inclusive *acelerar la marcha cerca de 6 minutos*. Se repitió la dosis de cloruro de edrofonio obteniéndose una respuesta muy similar a la primera. El paciente no tuvo complicaciones posteriores al diagnóstico.

Se tomó muestra sanguínea para realizar el panel diagnóstico completo y la prueba de RIA para la medición de anticuerpos en contra de los receptores de AC, así como muestra correspondiente para urianálisis. Los resultados de laboratorio estuvieron en rangos normales, exceptuando los niveles de la prueba de RIA los cuales fueron de 1.3 nmol/L, con lo que se confirmó el diagnóstico de *miastenia gravis* adquirida.

El tratamiento inicial consistió en la administración de piridostigmina en tabletas, por vía oral a 0,5 mg/kg./8horas, e indicaciones de alimentación con la cabeza elevada. Se envió a casa 72 horas después, con piridostigmina a 1 mg/kg./8horas; metoclopramida a 0.5 mg/kg/8horas; prednisona a dosis de 0.5 mg/kg./12horas y azatioprina a 2 mg/kg/24horas. Después de 2 meses el paciente había reaccionado favorablemente al tratamiento, caminaba de forma normal y no se había presentado neumonía por aspiración, sólo continuaba con disfonía. Después de ese tiempo, se perdió el contacto con el paciente.

Caso Clínico Observado en el Departamento de Medicina, Cirugía y Zootecnia para Pequeñas Especies, F.M.V.Z. U.N.A.M.; Hospital Veterinario:

Se presentó un perro doméstico, Husky Siberiano, 3.5 años, hembra; con historia de debilidad progresiva de miembros pélvicos de 30 días, postración, sialorrea, disfonía, dificultad para tomar agua y vómito por 2 días. Se le practicó sustitución bilateral de ligamento cruzado craneal 9 meses atrás. Llegó medicada con carprofeno a dosis de 2 mg/kg/12 horas PO.

Al examen físico general se encontraron las constantes fisiológicas dentro de rangos normales. Presentaba sobrepeso, sialorrea, rinorrea mucopurulenta, examen neurológico normal y examen ortopédico en dinámica con dificultad para incorporarse y postración, además de debilidad muscular de los miembros posteriores inmediatamente después de un ejercicio físico ligero y resistencia a caminar.

En un inicio y durante 5 días se sospechó de gastritis medicamentosa por carprofeno, moquillo o mielopatía lumbosacra, a pesar de que se propuso *miastenia gravis* adquirida como primer diagnóstico diferencial, fue posteriormente considerada en último lugar debido a que se trataba de una enfermedad "muy poco común y rara en nuestro medio". Debido a lo anterior se dejó en ayuno de sólidos por 24 horas y 12 horas de líquidos; se medicó con omeprazol a 0.7 mg/kg./24 horas por 5 días y cefalexina 30 mg/kg./24 horas. Se tomó suero para diagnóstico de moquillo cuyo resultado fue negativo. Se tomaron placas radiográficas rutinarias de columna de la región lumbosacra, sin cambios radiográficos aparentes. Se realizó electrocardiograma donde se observó un bloqueo atrioventricular de primer grado.

El día 6 se retomó el primer diagnóstico de *miastenia gravis*, por lo cual se le administró a la paciente terapia de líquidos con cloruro de sodio al 0.9%, dosis de mantenimiento; se medicó con atropina IV a dosis de 0.02 mg/kg. y se administró neostigmina IM a dosis de 0.02 mg/kg., (el cloruro de edrofonio no está disponible en México). Después de 15 minutos la paciente caminó de forma normal y sin fatiga durante 30 minutos.

Dos días después se tomaron placas radiográficas de tórax simples y con medio de contraste, donde se confirmó la presencia de megaesófago. No hubo cambios sugerentes a masa mediastinal.

En México no se hace la medición de anticuerpos contra los receptores de AC circulantes, por lo que con la signología y la respuesta positiva a la neostigmina se hizo el diagnóstico de *miastenia gravis* adquirida generalizada.

Durante los siguientes 4 días se dieron diferentes dosificaciones de piridostigmina por vía oral y a diferentes intervalos de tiempo, de acuerdo a la respuesta que fue teniendo la paciente. Se continuó con cefalexina por 15 días, tiempo dentro del cual se resolvió la rinorrea purulenta. La paciente se envió a casa el día 10, con muy ligera sialorrea, caminando de forma normal, con dosis de 0.5 mg/kg./6 horas de piridostigmina. *recomendaciones de alimentación con la cabeza levantada y en pequeñas cantidades.*

Las dos semanas siguientes fue medicada con ranitidina y cisaprida en un inicio y con metoclopramida al final de ese tiempo. La primera semana presentó una crisis miasténica por lo que *se modificó la piridostigmina hasta 2.3 mg/kg./6 horas*, respondiendo favorablemente al aumento de la dosis. Durante la segunda semana se instauró prednisona a 2 mg/kg./12 horas (dosis inmunosupresora).

El día 25 durante la revisión, *se encontró a la paciente prácticamente normal, sin ningún signo de sialorrea o debilidad muscular, aún después de cierto ejercicio físico.*

El día 26 llegó al hospital con signología de *miastenia gravis* aguda fulminante la cual ya no respondió a la administración de fármacos antiacetilcolinesterasa.

El día 27 se realizó la eutanasia.

DISCUSIÓN

El megaesófago adquirido y la *miastenia gravis* adquirida son patologías comunes en medicina veterinaria de perros domésticos.

En un estudio de un sólo hospital veterinario en Estados Unidos, aproximadamente del 25 al 30% de caninos domésticos con aparente megaesófago idiopático, fueron positivos a *miastenia gravis* adquirida por la prueba de RIA. La cantidad de casos con megaesófago adquirido fue de 136, en un período de 10 años, de 1985 a 1995. En promedio en ese hospital en particular hubo aproximadamente 14 pacientes por año, es decir al menos un paciente con megaesófago adquirido por mes. ⁽²⁾

En otro estudio se encontraron 1,154 casos de *miastenia gravis* adquirida identificados por la prueba de RIA de 1991 a 1995, en el "Laboratorio Comparativo Neuromuscular" de la Universidad de San Diego, California; estos casos fueron remitidos de la mayor parte de los Estados Unidos. Los datos de este estudio indican que el número de pacientes con *miastenia gravis* adquirida en ese país durante esos años, fue de aproximadamente 231 por año y alrededor de 19 casos por mes. ⁽²⁹⁾

Las causas por las cuales se continúa subdiagnosticando la *miastenia gravis* en México, son sobre todo, las limitaciones en las técnicas diagnósticas y además como consecuencia de lo anterior, la falta de experiencia para identificarla o considerarla como una enfermedad importante.

Otro factor es que en nuestro país no está disponible el cloruro de edrofonio, el cual por ser un fármaco anticolinesterasa de ultracorta acción, tiene mayor rango de seguridad para realizar el diagnóstico y poder controlar una posible sobreestimulación muscarínica que pudiera ocasionar la muerte del paciente. Por otra parte no se cuenta con laboratorios veterinarios que realicen la prueba diagnóstica de RIA para la medición de anticuerpos contra los receptores de AC, la cual posee el porcentaje de error diagnóstico más bajo. ⁽³⁷⁾

La opción diagnóstica disponible en México es el uso de bromuro de neostigmina, considerando por supuesto, la historia clínica, signos clínicos, estudios radiográficos y estudios complementarios. Las otras técnicas, por considerarse altamente inespecíficas y por su costo y poca disponibilidad, no deben ser utilizadas como primera opción.

CONCLUSIONES

La *miastenia gravis* adquirida es una neuropatía cuya presentación no es rara en caninos domésticos. Esta enfermedad significa un reto en México debido a la limitación en los recursos diagnósticos y a la poca experiencia que se tiene para identificarla y tratarla. Es importante considerar a esta neuropatía dentro de los primeros diagnósticos diferenciales en casos de *megaesófago*, *timoma*, *debilidad muscular de miembros*, *disfonía* y *regurgitación*. El protocolo de tratamiento debe individualizarse para cada paciente. El factor complicante más severo es la *neumonía por aspiración*, por lo cual su tratamiento es decisivo para el pronóstico.

LITERATURA CITADA

1. Krotje LJ, Fix AS and Potthoff AD. Acquired myasthenia gravis and cholangiocellular carcinoma in a dog. *Journal of American Veterinary Medical Association*. 1990; 197 (4): 488-490.
2. Gaynor AR, Shofer FS and Washabau RJ. Risk factors for acquired megaesophagus in dogs. *Journal of American Veterinary Medical Association*. 1997; 211 (11): 1406-1412.
3. Yam PS, Shelton GD and Simpson JW. Megaesophagus secondary to acquired myasthenia gravis. *Journal of Small Animal Practice*. 1996; 37: 179-183.
4. Holland CT, Shelton GD, Satchell PM and Farrow BRH. Antibodies to nicotinic acetylcholine receptors in dogs with megaesophagus. *Australian Veterinary Journal*. 1994; 71 (7): 221-222.
5. Birchard SJ y Sherding RG. *Manual Clínico de Pequeñas Especies*. Vol. II. México: McGraw-Hill Interamericana, 1996.
6. Van Ham LML. A Myasthenic-like syndrome in young related mongrel dogs. *Progress in Veterinary Neurology*. 1992; 3 (4): 135-139.
7. Flagstad A, Trojaborg W and Gammeltoft S. Congenital myasthenic syndrome in the dog breed gammel dansk honsenhund: clinical, electrophysiological, pharmacological and immunological comparison with acquired myasthenia gravis. *Acta Veterinaria Scandinava*. 1989; 30: 89-102.
8. Kirk RW, Bonagura JD (ed). *Terapéutica Veterinaria de Pequeños animales XI*. Madrid: Interamericana, 1994.
9. Ettinger SJ. *Textbook of Veterinary Internal Medicine*. 4th ed. Philadelphia: Saunders, 1995.
10. Tilley LP, Smith FWK and MacMurray AC. *La consulta Veterinaria Canina y Felina en 5 minutos*. Buenos Aires: Intermédica, 1998.
11. Chrisman CL. *Problems in Small Animal Neurology*. 2nd ed. Philadelphia: Lea and Febiger, 1991.
12. Lorenz JE and Oliver MD. *Handbook of Veterinary*. 2nd ed. Philadelphia: Saunders, 1993.
13. Nelson RW and Couto CG (ed). *Small Animal Internal Medicine*. 2nd ed. St. Louis: Mosby, 1998.

14. Joseph RJ, Carrillo JM and Lennon VA. Myasthenia gravis in the cat. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 1988; 2: 75-79.
15. Dewey CW. Acquired myasthenia gravis in dogs. Part I. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*. 1997; 19 (2): 1340-1354.
16. Webb AA, Taylor SM and McPhee L. Focal myasthenia gravis in a dog. *Canadian Veterinary Journal*. 1997; 38: 493-495.
17. King LG and Vite ChH. Acute fulminating myasthenia gravis in five dogs. *Journal of American Veterinary Medical Association*. 1998; 212 (6): 830-834.
18. Dewey CW, Bailey CS, Shelton GD, Kass PH and Cardinet GH. Clinical forms of acquired myasthenia gravis in dogs: 25 cases (1988-1995). *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 1997; 11(2): 50-57.
19. Schütt I y Kersten U. Myasthenia gravis. Un resumen sobre el desarrollo de la enfermedad en 23 casos. *Revista Veterinaria de Buenos Aires*. 1993; 74 (4): 190-192.
20. Hopkins AL. Canine myasthenia gravis. *Journal of Small Animal Practice*. 1992; 33: 477-484.
21. Shelton GD, Willard MD, Cardinet GH and Lindstrom J. Acquired myasthenia gravis. Selective involvement of esophageal, pharyngeal, and facial muscles. *Journal of Veterinary Internal Medicine*. 1990; 4: 281-284.
22. Lefebvre H. Myasthénie grave acquise chez les carnivores domestiques. *Le Point Vétérinaire*. 1990; 22 (127): 13-21.
23. Beddow B. Myasthenia gravis in a dog. *Veterinary Record*. 1990; 127 (9): 244.
24. Poncelet L, Balligand et Jakovljevic S. myasthénie grave acquise chez un chien: diagnostic différentiel. *Le Point Vétérinaire*. 1989; 21 (123): 51-55.
25. Watson P. What is your diagnosis?. (Myasthenia gravis in a dog). *Journal of Small Animal Practice*. 1994; 35 (6): 284, 332.
26. Lewis RM. Immune-mediated muscle disease. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. 1994; 24 (4): 703-706.
27. Berry WL. Episodic weakness in dogs. *Continuing Education*. 1990; 12 (2): 141-153.
28. Scott-Moncrieff JC, Hawkins EC and Cook JR. Canine muscle disorders. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*. 1990; 12 (1): 31-34, 36-39.
29. Shelton GD, Schule A and Kass PH. Risk factors for acquired myasthenia gravis in dogs: 1,154 cases (1991-1995). *Journal of American Veterinary Medical Association*. 1997; 211 (11): 1428-1431.

30. González LM, y otros. *Myastenia gravis* generalizada, reporte de un caso clínico. De las Memorias de las "Primeras Jornadas Médicas y Curso en Temas Selectos en Gastroenterología en Perros y Gatos". Universidad Nacional Autónoma del Estado de México. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. Hospital Médico Veterinario para Pequeñas Especies. Toluca, mayo 1999.
31. Guyton AC. *Textbook of Medical Physiology*. 8th ed. Philadelphia: Saunders, 1991.
32. Despopoulos A and Síbernagl S. *Color Atlas of Physiology*. 4th ed. New York: Thieme Medical Publishers, Inc., 1991.
33. Day MJ. Review of thymic pathology in 30 cats and 36 dogs. *Journal of Small Animal Practice*. 1997; 38 (9): 393-403.
34. Rusbridge C, White RN, Elwood CM and Wheeler SJ. Treatment of acquired myasthenia gravis associated with thymoma in two dogs. *Journal of Small Animal Practice*. 1996; 36: 376-380.
35. Lainesse MFCh, Taylor SM, Myers SL, Haines D And Fowler JD. Focal myasthenia gravis as a paraneoplastic syndrome of canine thymoma: improvement following thymectomy. *Journal of American Animal Hospital Association*. 1996; 32: 111-117.
36. Atwater SW, Powers BE, Park RD, Straw RC, Ogilvie GK and Withrow SJ. Thymoma in dogs: 23 cases (1980-1991). *Journal of American Veterinary Medical Association*. 1994; 205 (7): 1007-1013.
37. Dewey CW. Acquired myasthenia gravis in dogs. part II. *Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian*. 1998; 20 (1): 47-59.
38. Plumb DC. *Veterinary Drug Handbook*. 2nd ed. Iowa: Iowa State University Press, Ames, 1995.
39. Hackett TB, Van Pelt DR, Willard MD, Martin LG, Shelton GD and Wingfield WE. Third degree atrioventricular block and acquired myasthenia gravis in four dogs. *Journal of American Veterinary Medical Association*. 1995; 206 (8): 1173-1176.
40. Bartges JW, Klausner JS, Bostwick EF, Hakala JE and Lennon VA. Clinical remission following plasmapheresis and corticosteroid treatment in a dog with acquired myasthenia gravis. *Journal of American Veterinary Medical Association*. 1990; 196 (8): 1276-1278.
41. Washabau RJ and Hall JA. Gastrointestinal prokinetic therapy: serotonergic drugs. *Continuing Education*. 1997; 19 (4): 473-479.