



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**CUIDADOS ORALES EN PACIENTES CON
MIASTENIA GRAVE.**

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N A D E N T I S T A

P R E S E N T A:

TANYA FLORES YEDRA

TUTORA: C.D. MARÍA EUGENIA RODRÍGUEZ SÁNCHEZ

ASESORA: Esp. LUZ DEL CARMEN GONZÁLEZ GARCÍA

MÉXICO, D.F.

2016



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

Agradezco a Dios por todas las bendiciones recibidas.

A mis padres Yolanda Yedra y Ausencio Flores, que con su amor, sabiduría y apoyo incondicional me han guiado a lo largo de la vida para superarme día con día y alcanzar los objetivos que me propongo. Los amo y estoy por siempre agradecida de tenerlos a mi lado.

A mis hermanos Oscar y Manuel, que me apoyan en los momentos difíciles y logran sacarme risas en cualquier situación.

A mis amigos, en especial a Ana J., que hizo más placenteros los momentos difíciles de la carrera con sus bromas, consejos y ánimos.

A Raúl, que en tan poco tiempo se ha convertido en una persona muy importante para mí. Gracias por tu apoyo y amor.

A la C.D. María Eugenia Rodríguez Sánchez y a la Esp. Luz del Carmen González García, tutora y asesora de esta tesina, por su sabiduría y consejos que fueron la guía para la realización de este trabajo.

*Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Odontología
Muchas gracias.*

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	5
CAPÍTULO 1. ANTECEDENTES DE MIASTENIA GRAVE.....	6
CAPÍTULO 2. SISTEMA MUSCULAR.....	9
2.1 Tipos de tejido muscular.....	9
2.2 Propiedades del tejido muscular.....	11
2.3 Anatomía e histología del músculo esquelético.....	12
2.4 Fisiología de la contracción muscular.....	16
CAPÍTULO 3. MIASTENIA GRAVE.....	18
3.1 Definición.....	18
3.2 Clasificación.....	18
3.3 Etiología y patogénesis.....	23
3.3.1 Anticuerpos y sus mecanismos de acción.....	25
3.4 Cuadro clínico.....	26
3.5 Diagnóstico.....	27
3.5.1 Diagnóstico diferencial.....	30
3.6 Complicaciones.....	31
3.7 Tratamiento.....	32

CAPÍTULO 4. CUIDADOS ORALES EN PACIENTES CON MIASTENIA GRAVE.....	37
4.1 Atención odontológica.....	37
4.2 Interacción medicamentosa.....	41
4.3 Anestesia local.....	43
4.4 Consideraciones orales en el manejo perioperatorio.....	44
CONCLUSIONES.....	46
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	47



INTRODUCCIÓN

La cavidad oral es una zona en la cual se manifiestan enfermedades variadas, por lo tanto, es de gran importancia que el Cirujano Dentista conozca a fondo el estado de salud y enfermedad de todas las estructuras orales para saber distinguir cualquier anomalía y realizar una historia clínica que sea útil para obtener un diagnóstico correcto.

Estando en la consulta dental privada se pueden presentar situaciones de emergencia en las cuales el Cirujano Dentista debe estar facultado para darles un buen manejo.

La Miastenia grave (MG), como muchas otras enfermedades sistémicas que afectan a demás de otras estructuras a la cavidad oral, exige conocimientos que prevengan situaciones adversas o bien, si sucede alguna crisis, saber cómo tratarla.

Este trabajo tiene como objetivo dar a conocer más a fondo las manifestaciones clínicas de la MG poniendo especial énfasis en las consideraciones a tomar en cuenta para un adecuado manejo odontológico, y a que, si no se realiza un buen diagnóstico, esta enfermedad se puede confundir con otras de signos y síntomas similares dando lugar a diversas complicaciones que pueden comprometer la vida del paciente. Si tomamos en cuenta las acciones adecuadas, podremos brindar al paciente una consulta dental satisfactoria sin alterar su sistema muscular o evitar la fatiga excesiva y de este modo aumentar la confianza entre ambos.

Tomemos conciencia de la responsabilidad que tenemos con el paciente y sigamos brindando una excelente atención odontológica con el conocimiento preciso para cada uno de los casos que se nos presenten.

CAPÍTULO 1. ANTECEDENTES DE MIASTENIA GRAVE

La miastenia grave (del griego Mio = músculo, astenia = debilidad y gravis = intensa o severa) se describió por primera vez en el año de 1672 por el profesor de Historia Natural y médico inglés Thomas Willis (Fig. 1). Esta descripción inicial aparece en el tratado “De anima brutorum” en el cual Willis describe a la enfermedad como una parálisis falsa.¹⁶

Después de aproximadamente 200 años a partir de la descripción de Thomas Willis, un neurólogo alemán llamado Wilhelm Heinrich Erb (Fig. 2), en base a observaciones y manifestaciones clínicas como la caída de ambos párpados (ptosis), debilidad grave del cuello y problemas masticatorios, pudo llegar a la conclusión de que no era una parálisis falsa como la describió Willis, sino que era un tipo especial de parálisis bulbar ya que no seguía la ruta convencional de ésta.¹⁶



Fig. 1 Thomas Willis⁵



Fig. 2 Wilhelm Heinrich Erb⁶

En el año de 1893, el médico polaco Samuel Goldflam (Fig. 3), quien había fundado una clínica para pacientes de bajos recursos con patologías neuronales, describió tres casos de pacientes en los que había encontrado síntomas similares a los descritos por Erb. Al revisar la literatura e incluir en su investigación las observaciones de Heinrich Erb pudo concluir que esta enfermedad se desarrollaba de manera diferente a la parálisis bulbar y que no se ajustaba a las categorías ya conocidas, por lo cual, menciona que esta enfermedad difería de muchas otras en su desarrollo y tratamiento, por este motivo merecía ser tratada como una enfermedad distinta. A partir de este momento esta afección se reconoce como “Complejo de síntomas de Erb-Goldflam”.

En el año de 1895, Friedrich Jolly (Fig. 4) utiliza por primera vez el término Miastenia grave pseudoparalítica en su artículo titulado “Über Myasthenia gravis pseudoparalytica”, en el que se describe el caso de un joven de 14 años en el cual halló una rápida pero reversible fatiga en las extremidades, así como una gran fatigabilidad en los músculos de las piernas después de estar expuestos a una continua tetanización farádica; a esta respuesta muscular la llamó “reacción miasténica”.

Jolly pensó que esta afección residía en el músculo y no tanto en el sistema nervioso central, por lo que el bulbo raquídeo sólo podría estar involucrado así que utilizó el término Miastenia para describir el patrón de la debilidad muscular.¹⁶



Fig. 3 Samuel Goldflam⁷



Fig. 4 Friedrich Jolly⁸

Simpson y Nastuk en el año de 1960 comenzaron a hablar de la patogénesis de la Miastenia grave y propusieron que la enfermedad tenía un origen autoinmune, pero fue hasta el año de 1967 que se logró un gran avance para entender esta patología, y a que Katz y Miledi describieron el mecanismo de acción para la liberación de acetilcolina en la placa motora y así comenzó la descripción de este neurotransmisor para comprender abiertamente su función e influencia en la debilidad muscular presentada en la Miastenia grave¹⁶.

Durante 1973, 1975 y hasta finales de los años 80 se realizaron múltiples experimentos e investigaciones utilizando conejos, ratas y biopsias en pacientes con la enfermedad con la finalidad de explicar mediante un modelo de ataque autoinmune la etiología de la Miastenia grave (MG). Con base a estas investigaciones se logró demostrar que los anticuerpos de los pacientes con MG atacaban los receptores de acetilcolina dando lugar a una parálisis¹⁶ (Fig. 5).

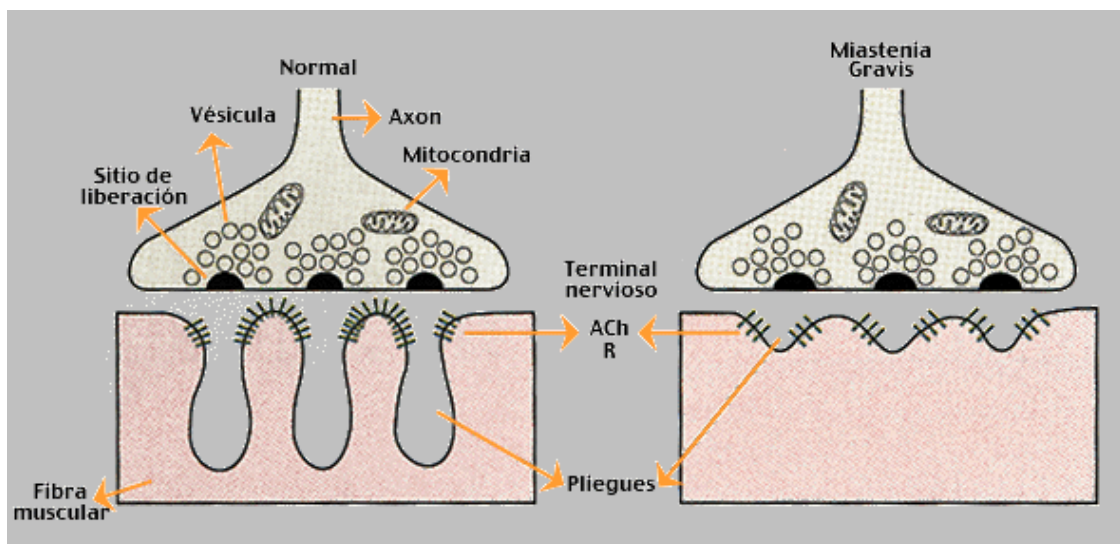


Fig. 5 Modelo de ataque autoinmune en la Miastenia grave⁹

CAPÍTULO 2. SISTEMA MUSCULAR

El sistema muscular es el conjunto de más de 600 músculos que existen en el cuerpo humano; la función primordial del músculo es transformar energía química en mecánica para generar fuerza, trabajo y producir movimiento. El movimiento está dado por la contracción y relajación alternadas de los músculos que representan el 40-50% del peso corporal total de un adulto^{1,2}.

Además de su función primordial, los músculos estabilizan la posición del cuerpo, regulan el volumen de los órganos, generan calor e impulsan líquidos y sustancias nutritivas a través de diversos aparatos².

2.1 Tipos de tejido muscular

En el cuerpo humano encontramos tres tipos de tejido muscular:

1. **Estriado o esquelético.** Este tipo de músculo trabaja de manera voluntaria porque puede ser controlado en forma consciente por las neuronas de la división somática del sistema nervioso. Posee fibras largas, cilíndricas, es triadas con múltiples núcleos periféricos. Se llama esquelético porque la mayoría de estos músculos mueven huesos del esqueleto. Es estriado porque se ven bandas oscuras y claras alternadas al observar el tejido al microscopio¹ (Fig. 6).

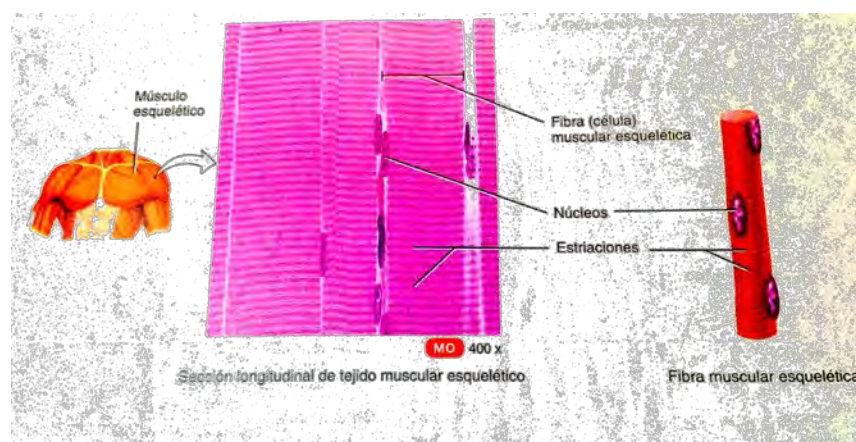


Fig. 6 Corte transversal de músculo estriado¹

2. **Liso o visceral.** Se encuentra en el iris del ojo, pared de las estructuras huecas como los vasos sanguíneos, vías aéreas pulmonares, estómago, intestino, vesícula biliar, vejiga urinaria y útero. También puede hallarse en la piel, asociado a los folículos pilosos. Está compuesto por fibras ahusadas sin estriaciones, con un único núcleo central. Su acción suele ser involuntaria, es decir, que se mueve de manera inconsciente. Tanto este tejido como el cardíaco son regulados por las neuronas que forman parte de la división autónoma (involuntaria) del sistema nervioso y por hormonas liberadas por las glándulas endócrinas¹ (Fig. 7).

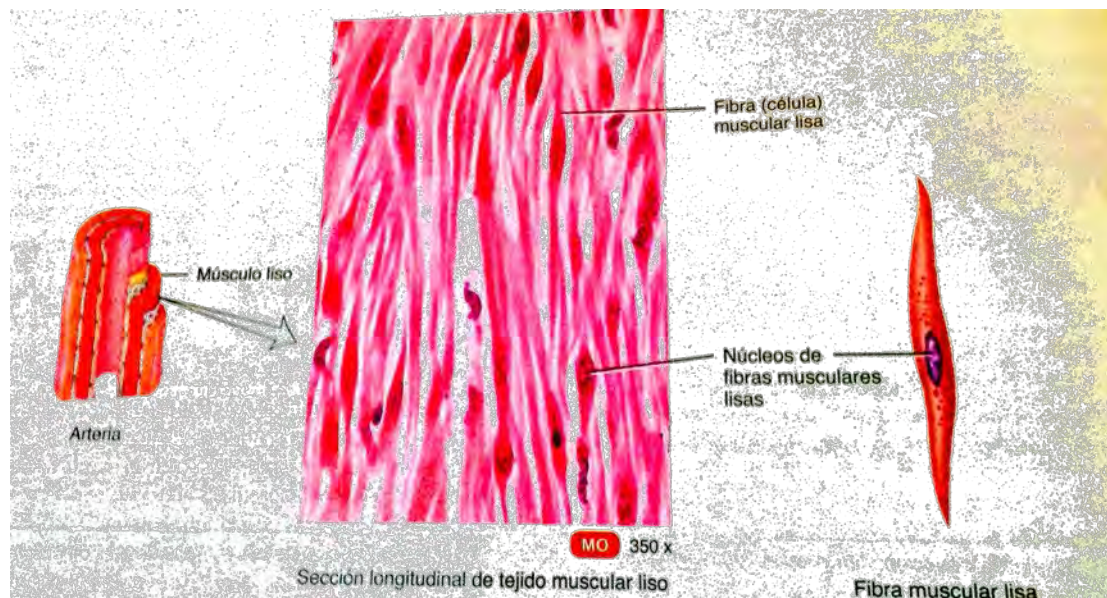


Fig. 7 Corte transversal de músculo liso¹

3. **Cardíaco.** Se encuentra exclusivamente en las paredes del corazón y está compuesto por fibras estriadas ramificadas con uno o más núcleos en posición central; contiene discos intercalares. Aunque este músculo también es estriado su acción es involuntaria, debido a que el ciclo de contracción y relajación del corazón no se controla en forma consciente. En lugar de esto, el corazón late porque tiene unas células especializadas llamadas

marcapaso que inician cada contracción. La capacidad de generar este ritmo propio se denomina automatismo. Diversas hormonas y neurotransmisores pueden ajustar la frecuencia cardíaca acelerando o frenando al marcapasos¹ (Fig. 8).

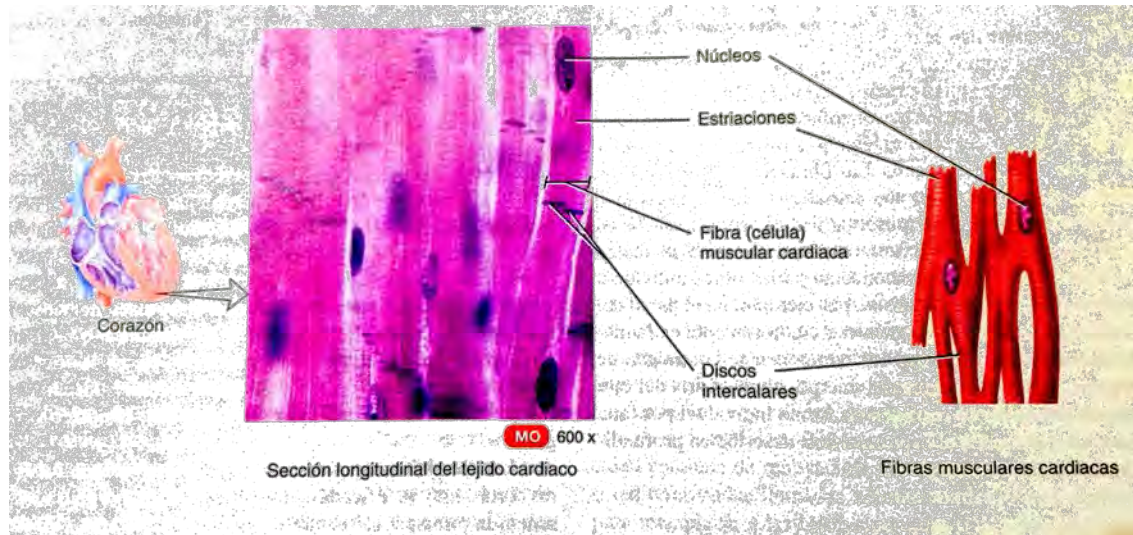


Fig. 8 Corte transversal de músculo cardíaco¹

2.2 Propiedades del tejido muscular

Para poder funcionar y permitir la homeostasis, el tejido muscular posee cuatro propiedades particulares:

1. **Excitabilidad eléctrica.** Es una propiedad tanto del músculo como de las neuronas y se refiere a la capacidad de responder a ciertos estímulos produciendo señales eléctricas llamadas potenciales de acción. Para las células musculares (miocitos), existen dos tipos principales de estímulos que activan los potenciales de acción: las señales eléctricas rítmicas automáticas que surgen en el propio tejido muscular, como en el marcapasos cardíaco y los estímulos químicos, como los neurotransmisores liberados por las neuronas, las hormonas transportadas en la sangre e incluso los cambios de pH locales¹.



2. **Contractilidad.** Es la capacidad del tejido muscular de contraerse enérgicamente tras ser estimulado por un potencial de acción. La tensión generada por la contracción es la causante del movimiento.
3. **Extensibilidad.** Es la capacidad del tejido muscular de estirarse sin dañarse. Permite al músculo contraerse con fuerza incluso estando elongado¹.
4. **Elasticidad.** Es la cualidad del tejido muscular de volver a su longitud y forma original tras la contracción o extensión¹.

2.3 Anatomía e histología del músculo esquelético

Cada uno de los músculos esqueléticos es un órgano separado y está compuesto por células largas llamadas **fibras musculares** que pueden llegar a tener hasta 30 cm de longitud. Alrededor del músculo existen capas de tejido conectivo que se encargan de aislarlo y protegerlo. Una **fascia** es una capa o lámina de tejido conectivo que sostiene y rodea a los músculos y otros órganos del cuerpo. La **fascia superficial** (estrato subcutáneo o hipodermis), que separa al músculo de la piel, se compone de tejido conectivo areolar y tejido adiposo. La fascia superficial es una vía para el ingreso y egreso de nervios, vasos sanguíneos y vasos linfáticos al músculo. La **fascia profunda** es un tejido conectivo denso e irregular que reviste las paredes del tronco y de los miembros, y mantiene juntos a los músculos con funciones similares. Desde la fascia profunda se extienden tres capas de tejido conectivo para proteger y fortalecer el músculo esquelético. La más externa de las tres, el **epimisio**, envuelve al músculo en su totalidad. El **perimisio** rodea grupos de entre 10 y 100 o incluso más fibras musculares, separándolas e incluso llamadas **fascículos**. Tanto el epimisio como el perimisio son tejidos conectivos densos e irregulares. En el interior de cada fascículo y separando las fibras musculares individuales una de otra, se encuentra el **endomisio**, una fina lámina de tejido conectivo areolar¹.

El epimisio, perimisio y el endomisio se continúan con el tejido conectivo que adhiere el músculo esquelético a otras estructuras, como el hueso u

otros músculos. Las tres fascias pueden extenderse más allá de las fibras musculares para formar un **tendón**, un cordón de tejido conectivo denso y regular compuesto por haces de fibras colágenas que fijan el músculo al periostio del hueso. El colágeno representa el principal componente del tejido conectivo ya que es una proteína fibrosa que producen las células conocidas como fibroblastos. Esta proteína es muy resistente pero no tiene la propiedad de contraerse. Cuando los elementos del tejido conectivo se extienden como una lámina ancha y fina, el tendón se denomina aponeurosis¹ (Fig. 9).

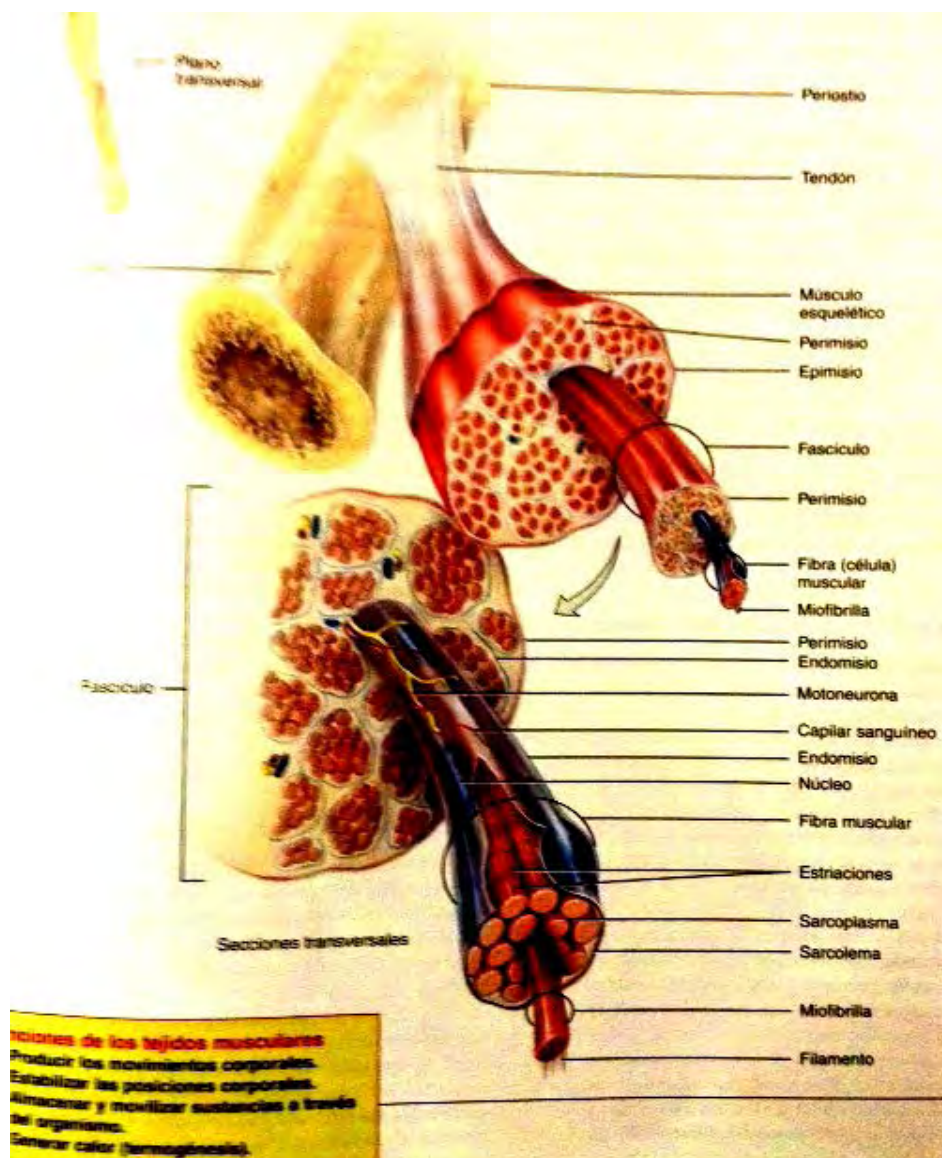


Fig. 9 Esquema de anatomía muscular¹



El músculo esquelético posee una excelente irrigación e inervación. Por lo general, una arteria y una o dos venas acompañan a cada nervio que penetra en un músculo. Las neuronas que se encargan de enviar los impulsos nerviosos se llaman **neuronas motoras somáticas (motoneuronas)**. Cada una de ellas posee un largo axón que se extiende desde el encéfalo o la médula espinal hasta un conjunto de fibras musculares esqueléticas. Estos axones suelen ramificarse muchas veces, destinando cada uno de los ramos a la inervación de una fibra¹.

Ciertos vasos sanguíneos microscópicos, llamados capilares, son muy abundantes en el tejido muscular; cada fibra se encuentra en íntimo contacto con uno o más de ellos. Brindan oxígeno y nutrientes, y liberan el calor y los productos de desecho del metabolismo muscular.

Las **fibras musculares** son los componentes más importantes del músculo esquelético y poseen múltiples núcleos originados de la fusión de los mioblastos durante la etapa embrionaria. Los múltiples núcleos se encuentran justo debajo del **sarcolema**, que es la membrana plasmática de la fibra muscular. Del sarcolema se desprenden unas invaginaciones llamadas **túbulos transversales (túbulos T)** que penetran desde la superficie hacia el centro de cada fibra y se llenan de líquido intersticial para extender los potenciales de acción a lo largo de toda la fibra muscular casi simultáneamente¹.

El sarcolema contiene al **sarcoplasma**, equivalente al citoplasma de las células no musculares del organismo, y éste a su vez posee una proteína muscular llamada **mioglobina** que se combina con moléculas de oxígeno para liberarlas cuando la mitocondria requiere producir ATP. Dentro del sarcoplasma se encuentran pequeños haces denominados **miofibrillas**, los orgánulos contráctiles del músculo esquelético, que se extienden a lo largo de toda la fibra muscular con prominentes estriaciones que hacen que toda la fibra parezca estriada¹.

Cada miofibrilla se encuentra rodeada por un sistema de sacos membranosos con contenido líquido llamado **retículo sarcoplásmico o RS**. Este RS posee **cisternas terminales** encontradas a cada lado de los túbulos T que forman una tríada o un sistema sarcotubular. Cuando la fibra muscular está en reposo, el retículo sarcoplásmico almacena iones de calcio (Ca^{2+}) que cuando se liberan de las cisternas terminales disparan la contracción muscular¹ (Fig.10).

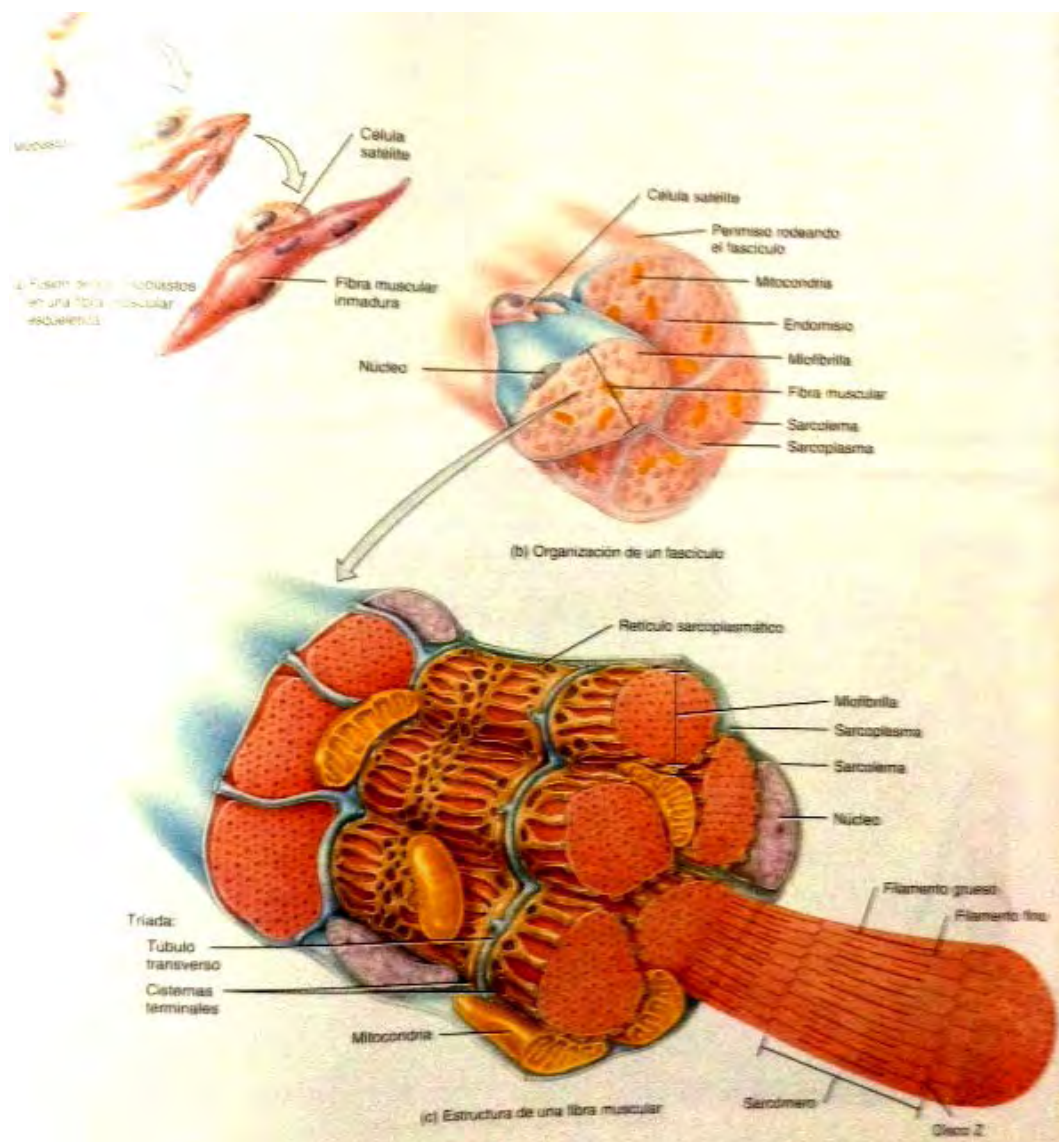


Fig. 10 Esquema estructural de la fibra muscular¹

2.4 Fisiología de la contracción muscular

Dentro de las miofibrillas se encuentran estructuras más pequeñas denominadas **filamentos**. Existen filamentos gruesos y delgados o finos que no se extienden a lo largo de la miofibrilla, sino que se organizan en compartimientos llamados **sarcómeros**, que son las unidades funcionales de la miofibrilla. Regiones estrechas de material denso en forma de placa, denominadas **líneas Z**, separan un sarcómero del siguiente¹.

La oscura porción central del sarcómero es la **banda A**, que recorre toda la longitud de los filamentos gruesos. Hacia los extremos de la banda A se encuentra una región de superposición, donde los filamentos finos y gruesos se disponen lado a lado. La **banda I** es un área clara y de menor densidad que contiene la porción restante de los filamentos finos, pero no los gruesos. Una línea o disco Z pasa por el centro de cada banda I. Una fina **banda H** en el centro de cada banda A contiene sólo filamentos gruesos. Las proteínas de sostén que soportan los filamentos gruesos en el medio de cada zona H forman la **línea M**, cuya denominación se debe a su ubicación medial en el sarcómero (Fig. 11).

Las proteínas principales de las miofibrillas son la miosina, la actina, la tropomiosina, la troponina y proteínas estructurales.

Los filamentos gruesos están compuestos por **miosina**. Los filamentos delgados se anclan al disco Z y están formados por un filamento de **actina** enrollada como una hélice, que posee sitios de unión a la miosina, y cantidades menores de **tropomiosina** y **troponina**. Cuando el músculo está relajado, la unión de miosina-actina es tá bloqueada por la tropomiosina que cubre los sitios de unión^{1,2}.



Fig. 11 Vista histológica del sarcómero¹

Cuando el axón de una neurona motora que inerva a la fibra muscular se aproxima a su terminación se divide en varios **botones terminales**. Estos contienen pequeñas vesículas que tienen al neurotransmisor principal de la contracción muscular: **la acetilcolina**.

Las terminaciones se ajustan en pliegues de unión, que son depresiones encontradas en la porción engrosada del sarcolema llamada **placa motora**. El espacio creado entre el botón terminal y la placa motora es denominado **hendidura sináptica**^{1,2} (Fig. 12).

Cuando un impulso nervioso llega al final de la neurona motora se abren los canales de calcio que provocan la unión de las vesículas a la membrana celular del axón. Mediante un proceso de exocitosis se libera la acetilcolina a la hendidura sináptica. Al unirse la acetilcolina a los receptores encontrados en los pliegues de unión se abren los canales de sodio y éste va a iniciar la despolarización de la placa motora que corre a través de los túbulos transversales a toda la fibra muscular. Una vez que el potencial de acción llega a las cisternas terminales del retículo sarcoplásmico, se libera el calcio almacenado en éstas y libera los sitios de unión a la miosina encontrados en los filamentos de actina. Todo este proceso provoca que los filamentos gruesos se deslicen a lo largo de los filamentos finos y sean atraídos hacia la línea M, donde se encuentran soportados los filamentos gruesos, para que así se encuentren en el centro del sarcómero y causen su acortamiento.

El acortamiento del sarcómero provoca el acortamiento de toda la fibra muscular y, por ende, de la totalidad del músculo^{1,2}.

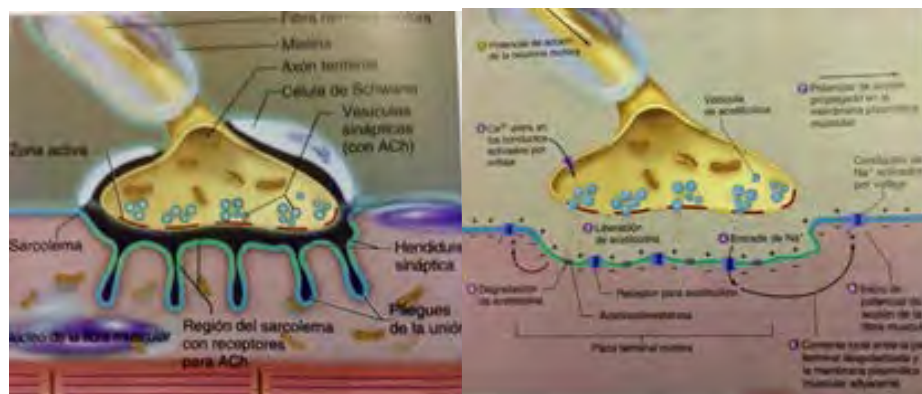


Fig. 12 Esquema de transmisión neuromuscular²



CAPÍTULO 3. MIASTENIA GRAVE

3.1 Definición

La Miastenia grave (MG) es una enfermedad que compromete la función neuromuscular a causa de un proceso autoinmune en el que, la presencia de anticuerpos, afecta a los receptores de acetilcolina de la placa motora del músculo esquelético dando lugar a síntomas de fatiga y disminución de la fuerza muscular. Su nombre proviene de las raíces griegas $\mu\iota\omicron$: músculo; $\alpha\sigma\tau\epsilon\nu\iota\alpha$: debilidad; $\gamma\rho\alpha\upsilon\iota\sigma$: intensa¹⁶.



3.2 Clasificación

Para facilitar su estudio e identificar los aspectos clínicos de la enfermedad existen clasificaciones como la de Myasthenia Gravis Foundation of America para identificar subgrupos de pacientes con MG. Aun así, la clasificación más utilizada es la de Osserman de 1958 modificada en el año de 1971 que divide a la Miastenia grave de la siguiente manera^{12, 17, 23, 28, 32}:

A) Pediátrica (Fig. 13).

B) Adulto (Fig. 14).

Fig. 13 Clasificación de MG pediátrica¹³

<p>1. Miastenia grave neonatal transitoria.</p>	<p>Posiblemente la causa está dada por el paso de antígenos IgG a la barrera trasplacentaria. Los signos y síntomas de debilidad muscular pueden ser graves y llevar al neonato a la muerte¹³.</p> <p>34</p> 
<p>2. Miastenia grave congénita.</p>	<p>Ésta puede presentarse antes del nacimiento con disminución de los movimientos fetales. También puede aparecer después del nacimiento o cuando el niño tiene ya varios años. Los síntomas son menos intensos, pero más persistentes que los de la enfermedad transitoria. La madre no padece la enfermedad¹³.</p> <p>35</p> 

3. Miastenia grave
juvenil.



Puede aparecer en cualquier momento de la infancia y se manifiesta, en general, con ptosis palpebral, diplopía u otros signos y síntomas bulbares con debilidad muscular¹³.




36

Fig. 14 Clasificación de MG en adultos^{17, 23, 28, 32}

<p>Estadio I. Miastenia ocular.</p>	<p>Los síntomas se restringen a la musculatura de los ojos. Durante los 2 primeros años existe un riesgo del 60% de desarrollar una miastenia generalizada¹⁷.</p>  <p>37</p>
<p>Estadio I la. Miastenia generalizada leve.</p>	<p>De progresión lenta, sin crisis y con buena respuesta farmacológica. Los músculos respiratorios no están afectados²³.</p>  <p>38</p>

<p>Estadio I Ib. Miastenia generalizada moderada.</p>	<p>Hay afécción muscular periférica y característicamente de la musculatura bulbar, aunque sin crisis. Los síntomas son más intensos, pero sigue respetándose la musculatura respiratoria²³.</p> <p>39</p> 
<p>Estadio III. Miastenia aguda de curso fulminante.</p>	<p>Con progresión rápida de la sintomatología y respuesta pobre a los fármacos, crisis de insuficiencia respiratoria, alta incidencia de timoma y mayor riesgo de mortalidad²⁸.</p> <p>40</p> 

<p>Estadio I V. M iastenia severa de aparición tardía.</p>	<p>Su comportamiento es similar al estadio III, pero transcurren unos 2 años en progresar desde los estadios I o II. Existe un 9% de riesgo de mortalidad³².</p> <p>41</p> 
--	--

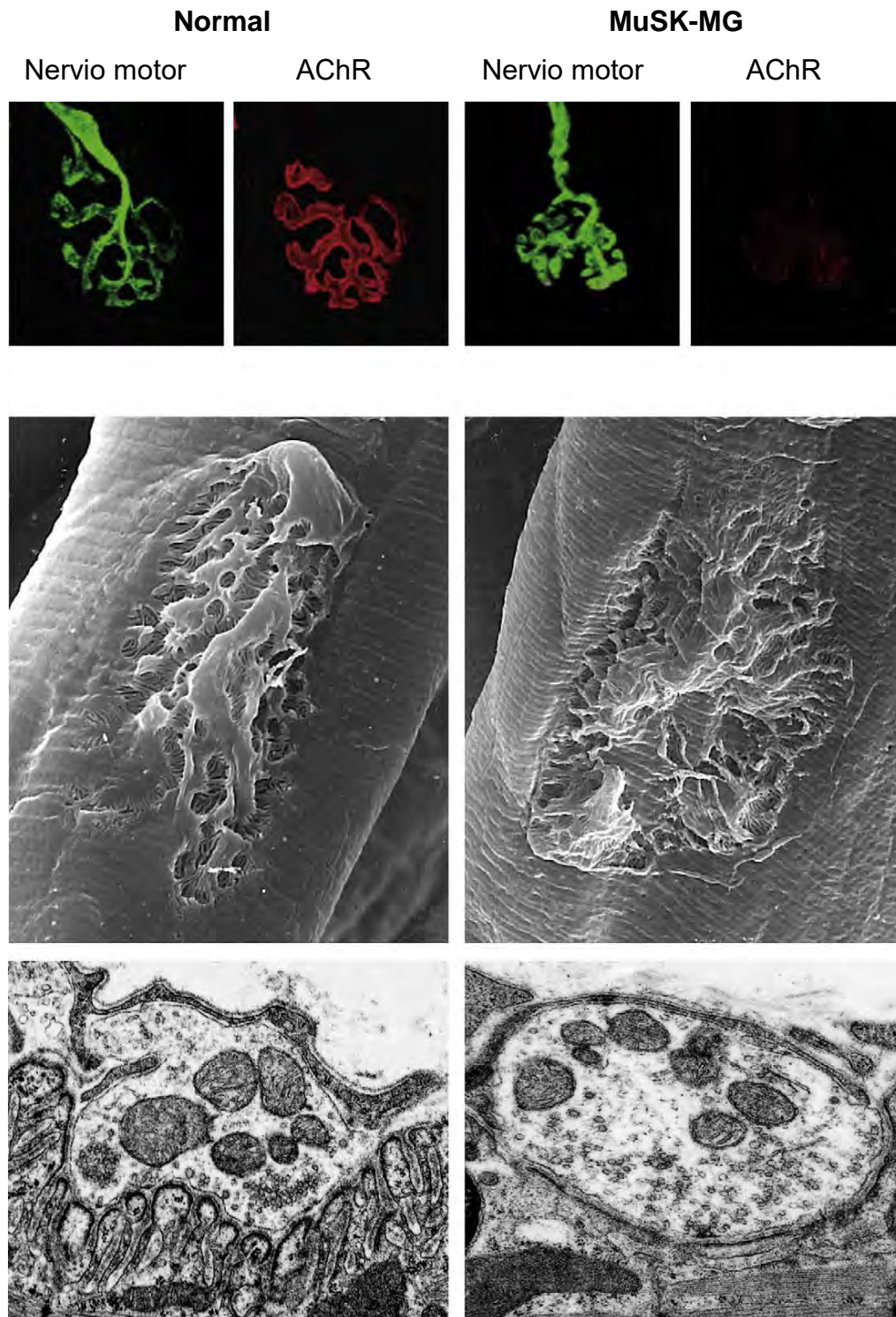
3.3 Etiología y patogénesis

La Miastenia grave (MG) es una enfermedad de origen autoinmune mediada por anticuerpos que es más común en mujeres jóvenes y en hombres de edad avanzada, aunque puede presentarse a cualquier edad³⁰. En México se desconoce la incidencia y prevalencia real de este padecimiento, aunque no debe ser diferente a lo reportado en otras latitudes con una prevalencia de 5-12.5/100,000.³³

En la MG el defecto fundamental es la disminución en el número de receptores de acetilcolina activos (AChR) en la porción postsináptica de la membrana muscular. Por tal motivo, a pesar de que se libera normalmente acetilcolina, genera pequeños potenciales de placa motora que no alcanzan a inducir potenciales de acción musculares³.

La respuesta inmunitaria a la cinasa musculo-especifica (MuSK), proteina que participa en el agrupamiento de los receptores en las uniones neuromusculares, tambien puede ocasionar MG³.

Fig. 15 Comparación de los defectos morfológicos en pacientes con Mg¹⁹





3.3.1 Anticuerpos y sus mecanismos de acción

Los anticuerpos reducen el número y función de los receptores para acetilcolina mediante 3 mecanismos²⁹:

1) **Endocitosis acelerada y degradación de los receptores.** Mediante este mecanismo, las inmunoglobulinas IgG (anticuerpos anti receptores de acetilcolina AChRA) se unen al receptor de acetilcolina en la membrana celular formando grupos que son internalizados por la membrana por un proceso de endocitosis y posteriormente degradados²⁹.

2) **Bloqueo funcional de los receptores.** Debido a que el receptor de acetilcolina es una molécula grande y con una estructura compleja, se ha sugerido que el anticuerpo se une cerca de los sitios activos, funcionando como obstáculo. Asimismo, se ha sugerido que la concentración de anticuerpos es importante, y a que cuando se encuentran en poca cantidad, el efecto bloqueante no es tan intenso²⁹.

3) **Daño mediado por complemento.** Mediante microscopía electrónica se ha determinado el aplanamiento de los pliegues postsinápticos, y por inmunohistoquímica se ha demostrado la presencia del complejo de ataque de membrana del complemento en las uniones neuromusculares de pacientes con miastenia gravis²⁹.

Aunque en la actualidad aún no se define exactamente como se desencadena la respuesta autoinmune en los pacientes con MG, se ha tomado en cuenta la participación del timo en este fenómeno, ya que el 75% de los pacientes con esta afección presentan alteraciones en dicha glándula. De este 75% de pacientes, el 65% aproximadamente presenta hiperplasia, aunque no es totalmente obligadamente agrandado, y el 10-15% restante tienen tumores tímicos (timomas)^{3, 29}.

Algunos estudios han demostrado que existen evidencias de factores genéticos en la MG. Aunque la enfermedad no es totalmente hereditaria se ha encontrado que hay una frecuente asociación de la enfermedad con los haplotipos (conjunto de alelos que se encuentran en cada uno de los cromosomas homólogos de una pareja concreta) A, B 8 y D W3 del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH)³².

3.4 Cuadro clínico

Las manifestaciones cardinales en la MG son debilidad y fatiga fácil de los músculos³⁰. La debilidad se intensifica con el uso repetido (fatiga), en las horas finales del día y puede mejorar después del reposo o el sueño¹⁰. En los comienzos de la enfermedad la ptosis palpebral y la diplopía es tan presentes en los pacientes, y a que los músculos craneales como los párpados y los extraoculares son afectados en las primeras etapas de esta afección. La debilidad de los músculos orofaríngeos produce cambios en la voz, debilidad facial y dificultades al masticar y tragar, lo que ocasiona reflujo nasal o broncoaspiración de líquidos o alimentos.

En los casos severos de MG se presenta debilidad muscular en cuello, hombros, cintura pélvica y debilidad en músculos respiratorios¹⁷ (Fig.16).

Es importante resaltar que la debilidad muscular en la MG, a diferencia de otras enfermedades, es asimétrica, así que frecuentemente un lado del cuerpo tiene mayor debilidad que el otro¹³.

Los músculos involuntarios no se ven afectados en esta enfermedad y en ocasiones se llegan a presentar dolores de cuello, hombros y cabeza provocados por los espasmos musculares procedentes de la debilidad.



Fig. 16 Miastenia grave, cuadro clínico⁴³



3.5 Diagnóstico

El diagnóstico se debe realizar con una buena anamnesis inicial y exploración física con base en la debilidad y la fatiga fácil de los músculos ya mencionados. El diagnóstico sospechado debe ser confirmado siempre antes de emprender el tratamiento definitivo, ya que otros trastornos se asemejan a la MG y el tratamiento de miastenia grave puede incluir cirugía y uso de fármacos que pueden causar efectos adversos³.

Prueba farmacológica

La primera prueba diagnóstica se realiza generalmente con el cloruro de edrofonio (prueba de Tensilón) intravenoso (Fig 17). Éste anticolinesterásico inhibe la enzima AChE (acetilcolinesterasa) y permite que la acetilcolina interactúe repetidas veces con el escasísimo número de sus receptores para así mejorar la potencia muscular. La dosis inicial es de 1 mg, seguida de 2, 3 y 5 mg en intervalos de tres a cinco minutos. Se debe disponer de una jeringa con atropina para controlar los síntomas gastrointestinales o, en casos raros, de bradicardia e hipotensión. Se han descrito pruebas falsas positivas en pacientes con enfermedad de neurona motora, síndrome de Guillain-Barré, síndrome miasténico, tumores de la hipófisis y neuropatías oculares diabéticas²³.



Fig. 17 Cloruro de Edrofonio (Tensilón)⁴⁴



Pruebas electrofisiológicas

- Test de estimulación repetitiva²³.

La normalidad electro-diagnóstica característica es una reducción progresiva de la amplitud de los potenciales de acción musculares por estimulación nerviosa repetitiva a baja frecuencia (3 a 5 Hz). Se considera positiva la prueba si la amplitud del quinto potencial es un 10% menor que el primero. (Reacción miasténica de Jolly). En la miastenia grave generalizada, la respuesta disminuida se demuestra en cerca de un 90% de los casos, si al menos se exploran 3 sistemas músculo - nervio. En pacientes con miastenia ocular pura, la sensibilidad de la prueba es menor de un 50%. En estudios con microelectrodos en los músculos intercostales, la amplitud de los potenciales de acción de la placa motora terminal está reducida en un 20% de lo normal²³.

- Electromiografía de fibra única.

Es una prueba muy sensible con un índice de positividad de un 95%, aún en músculos clínicamente no afectados, y no se normaliza con el tratamiento. Se colocan seis agujas tratando de abarcar toda la fibra muscular.

- Reflejo estapedial.

Consiste en aplicar un estímulo sobre la membrana timpánica durante 10s a frecuencias entre 50 y 1000 Hz, con lo cual aumenta la tensión del músculo del estribo. En las personas normales se mantiene una respuesta constante, pero en los miasténicos se agota la respuesta y mejora tras la administración de Tensilon²³.

- Electromiografía estándar.

Usualmente es normal, pero de manera ocasional muestra un patrón miopático y casi nunca deja ver signos de denervación, a menos que otra condición esté superpuesta. De forma similar, la velocidad de conducción nerviosa es normal²³. Se colocan tres mioelectrodos de cada lado

abarcando la mayor parte del músculo masetero desde su origen hasta su inserción y se realizan tres registros de actividad muscular (Fig. 18).

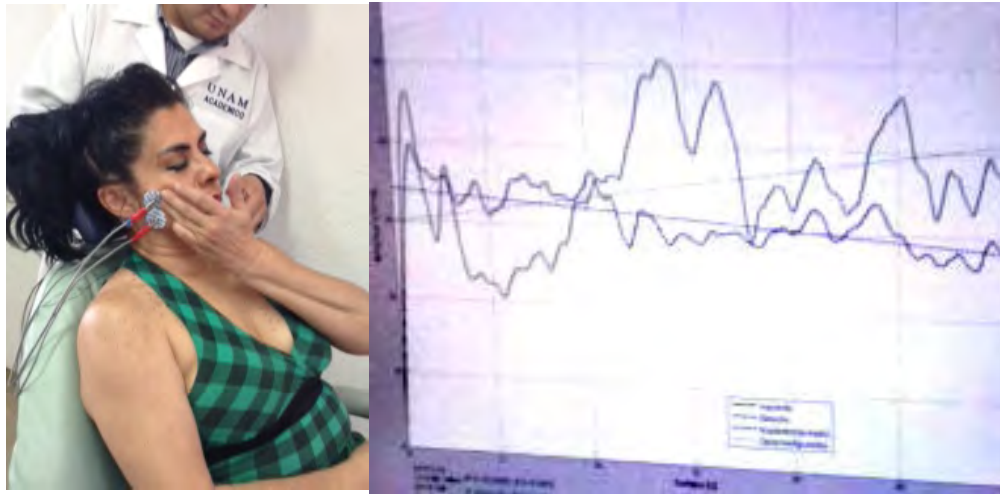


Fig. 18 Electromiografía. Colocación de electrodos y registro de actividad muscular (Fuente directa)

Dosificación de anticuerpos

- Anticuerpos antirreceptores de acetilcolina.

Su producción constituye una condición fisiopatológica básica de la enfermedad. Se encuentran en el 90% de los casos. La seronegatividad no excluye el diagnóstico.

- Anticuerpos anti MuSK (cinasa musculoespecífica).

Se hallan en un 30% de los enfermos; se observan en un 90% de los pacientes con timomas.

- Anticuerpos anticanales del calcio.

Se encuentran en ocasiones asociados a anticuerpos antirreceptores de acetilcolina en pacientes con el síndrome de Eaton – Lambert²³.



3.5.1 Diagnóstico diferencial

La Miastenia grave es una enfermedad que presenta signos y síntomas similares a otras afecciones musculares. Puede ser fácilmente confundida ocasionando diagnósticos erróneos y por ende malos tratamientos, por lo tanto, deben considerarse los siguientes diagnósticos diferenciales:

- 1) Síndrome de Lambert-Eaton: un anticuerpo contra el canal del calcio en las terminaciones de las neuronas motoras produce una disminución de la liberación de acetilcolina¹³
- 2) Botulismo: la toxina Clostridium Botulismo interfiere con la facilitación de la acetilcolina por el calcio¹³.
- 3) Lesión intracraneal ocupante del espacio que afecta a los músculos extrínsecos del ojo¹³.
- 4) Oftalmoplejia externa progresiva. Hipertiroidismo¹³.

Fig. 19 Enfermedades con las que hay que realizar un diagnóstico diferencial de la miastenia grave⁴².

<p>1. Miastenia ocular:</p> <p>A. Miopatías oculares.</p> <ul style="list-style-type: none">• Oftalmoplejía externa progresiva.• Distrofia oculofaríngea.• Miopatías mitocondriales.• Oftalmoparesias supranucleares. <p>B. Parálisis de los oculomotores.</p> <ul style="list-style-type: none">• Neuritis del III, IV y VI pares craneales de diferente causa.• Síndrome del seno cavernoso.• Lesión mesocefálica vascular (Weber-Wallemborg) de otra causa. <p>2. Forma bulbar:</p> <ul style="list-style-type: none">• Esclerosis lateral amiotrófica (ELA).• Síndrome pseudobulbar.• Miopatía bulbar aguda del hipertiroidismo.	<p>3. Forma de miembros:</p> <ul style="list-style-type: none">• Neurastenia.• Polimiositis.• Botulismo.• Intoxicación por organofosforados.• Síndrome de Guillain-Barré.• Síndrome de Eaton Lambert.• Parálisis discaliémicas. <p>4. Miopatías metabólicas adquiridas (hipertiroides).</p> <p>5. Distrofias musculares (cuando la miastenia cursa con atrofas).</p> <p>6. Miastenia aguda fulminante:</p> <ul style="list-style-type: none">• ELA.• Déficit de maltasa ácida (glucenosis tipo II).• Parálisis por picadura de garrapatas.
---	--

3.6 Complicaciones

La principal complicación de la MG es la Crisis Miasténica (MC), que se caracteriza por una disminución rápida y notable de la fuerza muscular y el compromiso de los músculos bulbares, disfonía, disfagia y aspiración. Si no se trata, la debilidad progresa hasta comprometer los músculos respiratorios, lo que lleva a una insuficiencia respiratoria y, en última instancia, la muerte¹⁴.

Los pacientes con parestesia de origen bulbar y de los músculos respiratorios son especialmente propensos al fallo respiratorio. Las infecciones respiratorias y la cirugía del timo pueden precipitar una crisis. En los pacientes con riesgo respiratorio hay que monitorizar estrechamente la función pulmonar. Deben suspenderse transitoriamente los fármacos anticolinesterásicos en los pacientes sometidos a asistencia ventilatoria¹³ (Fig. 20); de este modo se evitan las dudas acerca de la sobre dosificación y también se evita la estimulación colinérgica de las secreciones pulmonares. El tratamiento de elección cuando se produce una crisis colinérgica es la atropina, a una dosis de 0,4 mg IV.



Fig. 20 Asistencia ventilatoria⁴⁵



3.7 Tratamiento

El tratamiento de la MG ha avanzado en los últimos años, especialmente debido a la disponibilidad de nuevos fármacos; sin embargo, todavía se discute cuál es el tratamiento más eficaz en estos pacientes³⁰.

- Anticolinesterásicos

Los fármacos anticolinesterásicos constituyen la base fundamental en el manejo de esta entidad. Sin embargo, son útiles para el tratamiento sintomático, pero no influyen en la patogenia de la enfermedad. El bromuro de piridostigmina (Mestinón®) es el agente oral más utilizado. No existe una pauta establecida de tratamiento porque las respuestas varían entre pacientes y en un mismo enfermo. Se administra cada 4-6 h y la dosis diaria oscila entre 180 y 540 mg. La sobredosis de anticolinesterásicos puede producir un aumento de la debilidad y otros efectos secundarios muscarínicos como diarrea, espasmos abdominales, sialorrea (hipersalivación) o náuseas. Para evitar estos síntomas digestivos, son útiles la atropina-difenoxilato y la loperamida³⁰.

- Corticoides

Los corticoides producen mejoría en el 80% de los casos. Se recomienda metilprednisolona 80-240 mg/ día por vía intravenosa o prednisona oral 60-180 mg/día. Es importante un control minucioso del paciente, ya que puede producirse una exacerbación de la debilidad muscular 1-2 semanas tras comenzar la administración de prednisona. Esta recaída, en la mayoría de los casos, se controla con Mestinón®, aunque excepcionalmente puede llevar a insuficiencia respiratoria y necesidad de ventilación asistida. A algunos pacientes requieren dosis bajas de forma crónica para evitar recaídas³⁰.

- Fármacos inmunosupresores

El uso de fármacos inmunosupresores a largo plazo parece ser eficaz, aunque hay datos contradictorios en los pocos estudios llevados a cabo en poblaciones heterogéneas y con un número escaso de pacientes.

- Plasmaféresis. (Remoción del plasma sanguíneo).

Este es un tratamiento costoso en el cual se remueven varios litros de sangre del paciente. A esta sangre se le trata en una centrífuga para asentar las células de la sangre. Estas células se le regresan al paciente por vía intravenosa en plasma artificial (solución normal salina con albúmina). El propósito de la plasmaféresis es disminuir transitoriamente la cantidad de anticuerpos en contra del receptor. Este procedimiento remueve anticuerpos anormales del plasma de la sangre. Se realiza en días alternos en pacientes que necesitan alivio temporal inmediato, tales como aquellos que están en peligro de una crisis respiratoria que van a ser sometidos a tratamientos quirúrgicos o radioterapia. Algunos pacientes recuperan sus fuerzas por varios días, pero a los unos los beneficios sólo duran varias semanas. Las complicaciones de este procedimiento incluyen Hipotensión, la cual puede ser tratada con el volumen de infusión y parestesias que pueden ser tratadas con suplemento de calcio. Cuando el acceso periférico no es posible puede haber complicaciones como neumotórax, trombosis e infecciones¹³. (Fig. 21).



Fig. 21 Plasmaféresis⁴⁶



- Inmunoglobulinas

Otro costoso tratamiento es la inyección intravenosa al paciente de anticuerpos conocidos como inmunoglobulinas (inmunoglobulina intravenosa, IGIV). Se puede decir que este procedimiento es lo contrario de la plasmaféresis, ya que, en lugar de remover anticuerpos de la sangre, se le añaden. Se toman anticuerpos de muchos donantes, tomando precauciones para que entre las muestras donadas no se encuentren agentes virales tales como los causantes de hepatitis y el virus de inmunodeficiencia adquirida. Las IGIV parecen tener un efecto supresor general del sistema inmune. Al igual que en la plasmaféresis, si se tienen resultados positivos. Éstos duran semanas a lo sumo, por lo que se recomienda a pacientes que necesitan alivio relativamente rápido con el propósito de evitar una crisis mayor. La estadía es altamente costosa en una sala de cuidado intensivo en un hospital. Este tratamiento puede causar reacciones alérgicas, por lo tanto, debe ser administrado en un hospital o en el consultorio médico. Se debe administrar una considerable cantidad de fluidos para minimizar los fuertes dolores de cabeza que pueden ocurrir. Los efectos colaterales incluyen dolores de cabeza, escalofríos y fiebre, los cuales pueden ser disminuidos con premedicación con Acetaminofen y Difenhidramina. Pocas veces pueden ocurrir efectos más serios como falla renal y anafilaxia¹³.

- Timectomía

Es la remoción quirúrgica del Timo. Se recurre a cirugía del tórax para remover la mayor parte del timo, una glándula que posee un rol en el control del sistema inmune. Aproximadamente al 15% de los pacientes con MG se les descubre por medio de rayos X o por resonancia magnética, un tumor en el timo llamado timoma. A pesar de que la mayoría de los timomas son benignos, usualmente se remueven para evitar la posibilidad de malignidad. Luego de la cirugía, usualmente los síntomas miasténicos disminuyen y en algunos individuos hasta desaparecen por completo¹³. (Fig. 22)

El timo es una glándula involucrada con el desarrollo del sistema inmunológico. El timo no aumenta de tamaño en pacientes miasténicos, pero frecuentemente presenta una condición patológica llamada hiperplasia. La hiperplasia del timo es más común mientras más tiempo el paciente tenga la MG¹³.

En el pasado la timectomía no se realizaba si el paciente era mayor de 25 años (o más recientemente, si era mayor de 45 años), ni se consideraba como opción si la persona había tenido MG por más de cinco años. Sin embargo, existen casos de personas mayores o que han padecido la enfermedad por mucho tiempo y que han mejorado significativamente con la timectomía.

La timectomía está indicada en todos los pacientes con miastenia generalizada entre la pubertad y los 55 años como mínimo, y aún no hay consenso en otros grupos de edad o en pacientes con debilidad limitada a la musculatura ocular. En general, un 85% de los pacientes mejoran con la timectomía; un 35% entra en remisión, sin necesidad de tratamiento farmacológico, y un 50% reduce los requerimientos de medicación.



Fig. 22 Timectomía⁴⁷

- Crisis miasténica

El tratamiento de la crisis miasténica debe realizarse en una Unidad de Cuidados Intensivos, por un equipo con experiencia en el tratamiento de este tipo de crisis, de la insuficiencia respiratoria y de las complicaciones infecciosas y la terapia hidroelectrolítica³⁰. (Fig. 22).



Fig. 22 Unidad de cuidados intensivos⁵¹



CAPÍTULO 4. CUIDADOS ORALES EN PACIENTES CON MIASTENIA GRAVE

En la consulta dental, recibimos a pacientes con diversas patologías que representan un cambio en el manejo odontológico. El Cirujano Dentista debe estar consciente de que el éxito de una consulta depende de los conocimientos necesarios para saber el manejo correcto de cada patología. La Miastenia grave (MG) es una afección que nos puede presentar una situación poco favorable si no sabemos cómo tratarla, ya que en la mayoría de los casos se ven involucrados los músculos orofaciales y respiratorios, por esta razón es importante conocer el manejo de los pacientes miasténicos.

4.1 Atención odontológica

Para aminorar los síntomas de debilidad muscular presentes en la MG el Odontólogo debe manejar un protocolo de atención que facilite la consulta dental. A continuación, se presentan puntos a considerar en el manejo odontológico desarrollados por la Fundación de América para la Miastenia Grave¹³:

1. Tener conocimiento de las complicaciones y situaciones de emergencia que podrían presentarse. Preguntar al paciente acerca de su debilidad¹³.
2. Fijar citas de corta duración en las mañanas para reducir el estrés, minimizar la fatiga y aprovechar la ventaja de que los músculos tienen mayor fuerza en la mañana¹³.
3. Fijar las citas 1-2 horas después de tomar el piridostigmina. Si las condiciones físicas lo permiten, se puede fijar la cita 1 hora después de la toma de la droga permitida¹³.
4. Fijar períodos de descanso durante el tratamiento para disminuir la fatiga muscular¹³.

5. En casos de Miastenia moderada se puede atender al paciente en el consultorio privado. Si se trata de pacientes con Miastenia grave aguda, donde puede haber debilidad general y complicaciones respiratorias es preferible tratar al paciente en un hospital o servicio de emergencia en donde se cuenta con el equipo para soporte respiratorio¹³.
6. En casos de Miastenia Grave donde sea necesario realizarle al paciente extracciones de terceros molares o extracciones múltiples puede aplicársele la terapia de plasmaféresis (intercambio de plasma) antes de la intervención. Es necesario consultar con su médico tratante¹³.
7. En caso de emergencia respecto al aparato respiratorio, el odontólogo debe estar preparado a realizar una reanimación cardiopulmonar si fuese necesario¹³ (Fig.23).

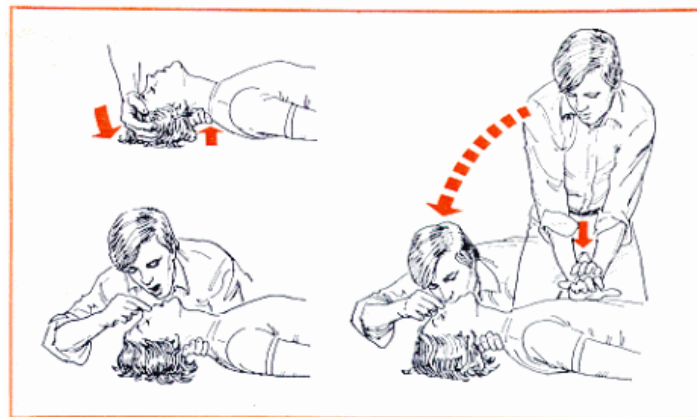


Fig. 23 Reanimación cardiopulmonar⁴⁸

8. Utilizar la succión para evacuar estos materiales y secreciones de la orofaringe, aspirando los obstáculos mecánicos de las vías aéreas¹³ (Fig.24).

Fig. 24 El uso del eyector en el consultorio dental disminuye los riesgos de broncoaspiración⁴⁹



9. Utilizar di que de g oma para mantener el ag ua y l os r estos de materiales, lejos de la garganta¹³.
10. Realizar los tratamientos odontológicos en sillones reclinables. Esto con la finalidad de poder controlar si la garganta del paciente está cerrada y controlar si está teniendo dificultades con la respiración¹³.
11. Recomendar al paciente cepillos eléctricos y facilitarle manuales para el correcto cepillado, puesto que su higiene bucal puede verse afectada por la debilidad en sus extremidades y disminución del agarre manual¹³.
12. Desde el punto de vista prótesis: no sobre extender las dentaduras totales con flancos gruesos. Esto interfiere con los músculos y podría causar fatiga muscular y alteración de la salivación. Una prótesis mal confeccionada o adaptada podría producir disfagia, fonación inadecuada, problemas de masticación, fatiga lingual, resequedad de la boca, exacerbar los síntomas de la Miastenia y dificultad para cerrar la boca¹³ (Fig. 25).

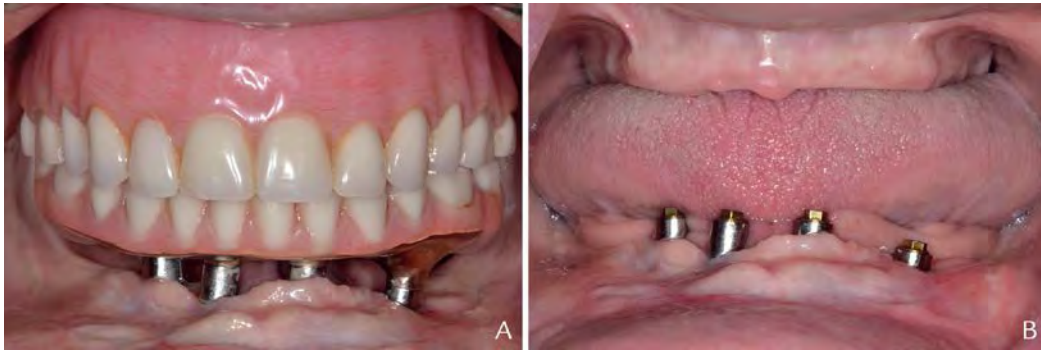


Fig. 25 Prótesis total correctamente ajustada para el paciente miasténico¹¹

13. Evitar la interacción de drogas con efectos secundarios¹³.

14. El odontólogo deberá revisar cuidadosamente la historia del paciente en lo que respecta a su estado de salud que contraindica el uso de ciertas drogas y soluciones anestésicas locales, antes de emplearlas¹³.

Desde el punto de vista odontológico pueden parecer ciertas características clínicas con las que el Odontólogo debe familiarizarse para poder brindar una mejor atención y contrarrestar los efectos adversos:

1. Flacidez en la lengua y aparición clínica de surcos en su cara dorsal. En casos severos pueden resultar triples surcos longitudinales en su cara dorsal¹³. (Fig. 26)
2. Debilidad en los músculos masticatorios, sobre todo, después realizar un esfuerzo sostenido de masticación, por fatiga de los músculos maseteros¹³.
3. Inhibición de la masticación adecuada de la comida por falta de fuerza de los músculos masticatorios y dificultad para tragar¹³.

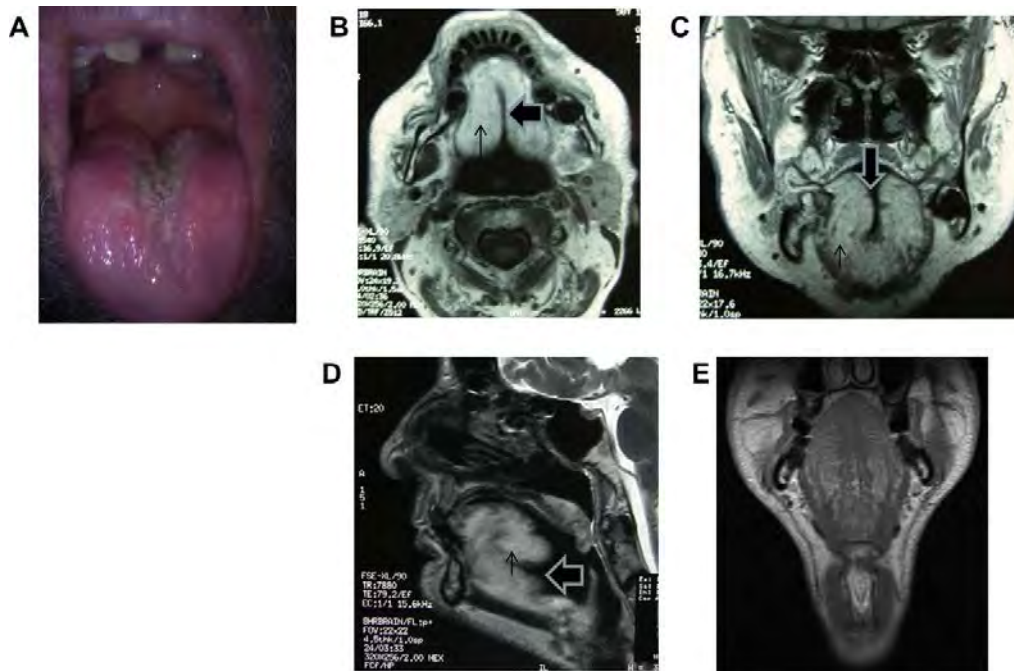


Fig. 26 Flacidez en la lengua²⁴

4.2 Interacción medicamentosa

Los profesionales de la salud deben estar conscientes de que un gran número de drogas utilizadas para tratar otras condiciones o enfermedades pueden aumentar la MG. Es una buena idea llevar un brazalete de aviso para alertar a cualquier trabajador de la salud que está trabajando con un paciente miasténico en caso de alguna emergencia¹³.

1. Ciclosporina: puede causar un agrandamiento gingival. Ésta puede comenzar incluso al primer mes de uso de la droga. La aparición de este depende del acúmulo de placa y otros irritantes locales, de la susceptibilidad individual y del tipo de ciclosporina utilizada. Interacción nefrotóxica: gentamicina, vancomicina, ketoconazol, aines.

2. Azatioprin® (Muran): Puede producir supresión del sistema inmunológico, predisponer a infección de heridas bucales, retrasar la cicatrización de las heridas¹³.



3. Prednisona: supresión del sistema inmune, puede predisponer a la infección de heridas bucales y retrasar la curación de las heridas, causar supresión de la glándula adrenal dependiendo de la dosis usada.

4. Piridostigmina, neostigmina: puede causar sialorrea¹³.

- Drogas contraindicadas

Numerosas drogas y ciertos antibióticos y anestésicos locales y generales nombrados posteriormente interfieren en la transmisión neuromuscular; su administración a pacientes con MG es riesgosa sin un buen reajuste de la dosis de las drogas anticolinesterásicas y otras precauciones apropiadas¹³.

1. Procaína ® Novocaína. Es un anestésico local del grupo de los ésteres metabolizado por la enzima plasmática colinesterasa.
2. Eritromicina, Gentamicina, Neomicina, Polimixina, Bacitracina, Clindamicina.
3. Aminoglucósidos y quinolonas.
4. Agentes contra arritmias.
5. Agentes antihipertensivos: Beta Bloqueadores y bloqueadores de los canales de Calcio.

- Drogas usadas con precaución¹³

1. Lidocaína, Mepivacaína, Bupivacaína, Prilocaína
2. Morfina y derivados, narcóticos, benzodiazepinas, hipnóticos, barbitúricos.
3. Metronidazol, tetraciclina, vancomicina, corticoesteroides.

- Drogas usadas de forma segura¹³

1. Paracetamol, AINES, ácido acetil salicílico, sedación con óxido nitroso N₂O/O₂
2. Penicilina y derivados.



4.3 Anestesia local

Los anestésicos locales usados en odontología afectan la transmisión en la unión neuromuscular reduciendo las contracciones y las respuestas tetánicas provocadas por las series máximas de descargas nerviosas motoras, y la respuesta del músculo a la inyección de acetilcolina. Estos anestésicos locales también disminuyen la liberación de la acetilcolina por las terminaciones nerviosas motoras, compitiendo simplemente con la acetilcolina por el receptor¹³.

Para evitar complicaciones se debe considerar lo siguiente:

1. Usar anestesia tipo amida en lugar de éster.
2. Evitar la inyección intravascular.
3. Utilizar anestesia con vasoconstrictor para aumentar la eficacia de la anestesia en el espacio bucal.
4. Minimizar la dosis de anestesia.
5. Utilizar técnicas de anestesia intrapulpar e intraligamentosa, si el procedimiento odontológico permite su uso.
6. Se puede usar sedación con Óxido Nitroso para intervenciones de cirugía Bucal¹³.

4.4 Consideraciones orales en el manejo perioperatorio

La exacerbación de los signos y síntomas de MG son comunes en los pacientes con una enfermedad sistémica superpuesta o con estrés, como ocurre en el período perioperatorio (Fig. 27). Si hay un aumento de la debilidad muscular después de la cirugía, el paciente y su familia necesitan estar seguros de que el paciente volverá a su tratamiento básico después de la recuperación postquirúrgica²⁰.

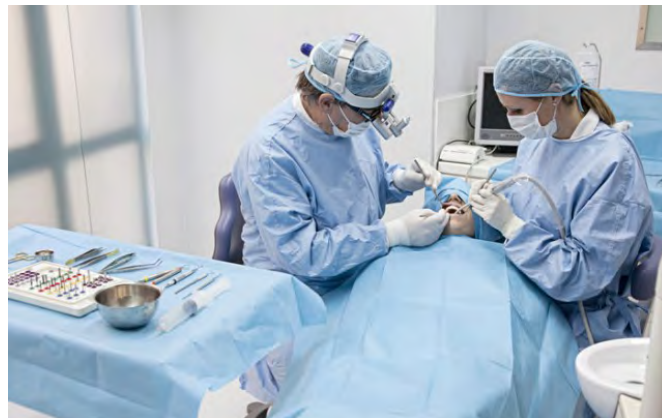


Fig. 27 El manejo operatorio sin estrés disminuye los síntomas de MG⁵⁰

Debe prestarse particular atención a la fuerza muscular respiratoria, que puede cuantificarse mediante pruebas de función pulmonar. Estas pruebas pueden ser necesarias como referencia para determinar las condiciones óptimas para la intubación traqueal después de la operación, así como la necesidad de la ventilación mecánica postoperatoria. Es importante tener en cuenta que los signos y síntomas bulbares son los principales factores de riesgo para una insuficiencia respiratoria en el postoperatorio.

Para poder llevar a cabo cirugías electivas el paciente no debe estar tratado con esteroides o debe tener la dosis más baja posible. En una situación emergente, la condición del paciente puede ser optimizada, ya sea con intercambio de plasma (plasmáferesis) o terapia de inmunoglobulinas²⁰.



Los anestésicos inhalatorios potentes, como el isoflurano, sevoflurano y halotano se asocian con una reducción de la transmisión neuromuscular, lo que lleva a una relajación muscular incluso en pacientes sanos; este efecto puede ser profundo en el paciente miasténico.

El paciente miasténico normalmente es sensible a los relajantes musculares no despolarizantes.

Un control adecuado del dolor postoperatorio, la ventilación pulmonar y evitar el uso de fármacos que interfieren con la transmisión neuromuscular facilitan la intubación traqueal en el postoperatorio.

El principio fundamental en la atención de la crisis miasténica es asegurar que la función respiratoria es adecuada, y si es necesario, hacer uso de la intubación traqueal.

El tratamiento de los factores de precipitación, como el estrés, con frecuencia es suficiente para restaurar la función respiratoria adecuada²⁰.



CONCLUSIONES

Aunque la Miastenia grave (MG) es una afección neuromuscular que interfiere con las actividades cotidianas del paciente, no debe representar un obstáculo para brindar una buena atención clínica odontológica si se toman en cuenta todas las precauciones adecuadas.

El paciente miasténico puede presentarse con mayor frecuencia en el consultorio dental debido a que la incidencia de casos se ha incrementado y el Cirujano dentista, conociendo el curso natural de la MG o las acciones que pueden exacerbar una crisis miasténica, tiene toda la capacidad para proseguir con la consulta odontológica haciendo una evaluación previa del paciente o en caso necesario, continuar con el tratamiento en el ámbito hospitalario para asegurar su funcionamiento respiratorio y utilizar sedación general para garantizar su seguridad durante el procedimiento operatorio dental.

Con el conocimiento correcto para su atención, las enfermedades sistémicas no deben amedrentar al profesional de la salud bucal, sino que deben ser un reto a afrontar con responsabilidad y sabiduría.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tortora G, Derrickson B. Principios de anatomía y fisiología. 11ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2006.
2. Lange. G anong F isiología m édica. 2 3ª ed. M éxico: M cGraw-Hill Interamericana Editores; 2010.
3. Longo D , Fauci A . et a l. Harrison P rincipios de medicina i nterna. 18ª ed. Vol. 2. México: McGraw-Hill Interamericana Editores; 2012.
4. Corrado A ngelini, S ara M artignago, M ichela B isciogli and E lisa Albertini (2012). Myasthenia G ravis with A nti-MuSK A ntibodies: Clinical F eatures and H istopathological C hanges, A Look i nto Myasthenia Gravis, Dr. Joseph A. Pruitt (Ed.), ISBN: 978-953-307-821-2, I nTech, DOI: 10. 5772/32146. A vailable from: <http://www.intechopen.com/books/a-look-into-myasthenia-gravis/myasthenia-gravis-with-anti-musk-antibodies-clinical-features-and-histopathological-changes>
5. https://www.google.com.mx/url?sa=i&rct=j&q=&esrc=s&source=images&cd=&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwil1qWJzq_LAhUEtYMKHachAu0QjRwlBw&url=https%3A%2F%2Fes.wikipedia.org%2Fwiki%2FThomas_Willis&bvm=bv.116274245,d.amc&psig=AFQjCNH-fPvVB1CGXC72igfYsbPg70KfSg&ust=1457475610511754
6. https://www.google.com.mx/url?sa=i&rct=j&q=&esrc=s&source=images&cd=&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwi0ptqi1a_LAhXssIMKHeyfCm0QjRwlBw&url=https%3A%2F%2Fen.wikipedia.org%2Fwiki%2FWilhelm_Heinrich_Erb&bvm=bv.116274245,d.amc&psig=AFQjCNGYFwxWqwfPghWtkG4xYqrR2APcAw&ust=1457477581906536



7. https://www.google.com.mx/url?sa=i&rct=j&q=&esrc=s&source=images&cd=&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwjdsPOM46_LAhUms4MKHUMXAfoQjRwIBw&url=https%3A%2F%2Fen.wikipedia.org%2Fwiki%2FSamuel_Goldflam&bvm=bv.116274245,d.amc&psig=AFQjCNHMNsEQIndpxRAgVWKWFBaHthNBOW&ust=1457481283852055
8. https://www.google.com.mx/url?sa=i&rct=j&q=&esrc=s&source=images&cd=&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwiCo7us6K_LAhWlmoMKHS55DR4QjRwIBw&url=https%3A%2F%2Fen.wikipedia.org%2Fwiki%2FFriedrich_Jolly&bvm=bv.116274245,d.amc&psig=AFQjCNHiq uD8r12ePrxTJnSrFYwmk37FRw&ust=1457482711280964
9. https://www.google.com.mx/url?sa=i&rct=j&q=&esrc=s&source=images&cd=&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwjkyPuJ76_LAhUosYMKHW3yCFcQjRwIBw&url=http%3A%2F%2Fwww7.uc.cl%2Fsw_educ%2Fbiologia%2Fbio100%2Fhtml%2FportadaMlval5.2.4.7.html&bvm=bv.116274245,d.amc&psig=AFQjCNF_NORbhsN2gRDc2V57DWGQIYkxwg&ust=1457484427448422
10. Carpio-Deheza G. Myasthenia gravis: delayed appearance, report of a case (**Aparición tardía de Miastenia gravis: a propósito de un caso**). Revista Médico-Científica "Luz y Vida": 2010;1(1)56-59. Publisher: Fraternidad Académica Científica Social Médica "Luz y Vida". Consultado: 10 de Febrero 2016.



11. AlHelal A, Jekki R, Richardson PM, Kattadiyil MT. **Application of digital technology in the prosthodontic management of a patient with myasthenia gravis.** Journal of Prosthetic Dentistry: 2016; Jan 13. pii: S0022-3913(15)00677-0. doi:10.1016/j.prosdent.2015.11.014. [Epub ahead of print]. Copyright © 2015 Editorial Council for the Journal of Prosthetic Dentistry. Published by Elsevier Inc. All rights reserved. Consultado: 27 de Enero 2016.
12. Kitamura E, Takiyama Y, Nakamura M, Iizuka T, Nishiyama K. **Reversible tongue muscle atrophy accelerated by early initiation of immunotherapy in anti-MuSK myasthenia gravis: A case report.** Journal of the Neurological Science: 2016 Jan 15;360:10-2. doi: 10.1016/j.jns.2015.11.032. Epub 2015 Nov 18. Published by Elsevier Inc. Consultado: 27 de Enero 2016.
13. Sosa S, Rafael Dario, Umeriz Cristina. **Consideraciones Odontológicas en la Miastenia grave Reporte de un Caso.** Acta odontol. venez [Internet]. 2003 Mayo [citado 2016 Mar 10]; 41(2): 144-153. Disponible en: http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-63652003000200009&lng=es. Consultado: 19 de Enero 2016.
14. Werneck Liane Cesar, Scola Rosana Herminia, Germiniani Francisco Manoel Branco, Comerlato Enio A., Cunha Francisco Marcos Bezerra. **Myasthenic crisis: report of 24 cases.** Arq. Neuro-Psiquiatr. [Internet]. 2002 Sep [cited 2016 Mar 10]; 60(3A): 519-526. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2002000400001&lng=en. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-282X2002000400001>. Consultado: 18 de Febrero 2016.



15. Saraiva Paulo A. P., Assis José Lamartine de, Marchiori Paulo E..
Evaluation of the respiratory function in myasthenia gravis: an important tool for clinical feature and diagnosis of the disease. Arq. Neuro-Psiquiatr. [Internet]. 1996 Dec [cited 2016 Mar 10] ; 54(4) : 60 1-607. Available f rom: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X1996000400009&lng=en. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-282X1996000400009>. Consultado: 25 de Febrero 2016.
16. Mimenza-Alvarado A, Tellez-Zenteno J, Garcia-Ramos G, Estañol B. **La historia de la miastenia gravis. Los hombres y las ideas.** ARTICLE in NEUROLOGIA: 2007 Jun 28. [Epub ahead of print]. PubMed - as supplied by Publisher. Consultado: 13 de Noviembre 2015.
17. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. **Informe técnico. Miastenia gravis.** Diciembre de 2008. Consultado: 11 de Noviembre 2015.
18. Marchiori Paulo E., Duarte Alberto J., Biondi M., Izabel A. M., Figueiredo Cristina A., Scalfi Gilberto, Assis J. Lamartine de .
Estudo dos linfócitos circulantes por anticorpos monoclonais na miastenia grave. Arq. Neuro-Psiquiatr. [Internet]. 1988 Sep [cited 2016 Mar 10] ; 46(3) : 248-253. Available f rom: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X1988000300003&lng=en. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-282X1988000300003>. Consultado: 25 de Febrero 2016.



19. Mori S , S higemoto K . **Mechanisms associated with the pathogenicity of antibodies against muscle-specific kinase in myasthenia gravis.** Autoimmunity Reviews: 2013 Jul;12(9):912-7. doi: 10.1016/j.autrev.2013.03.005. Epub 2013 Mar 26. Copyright © 2013 Elsevier B.V. All rights reserved. Consultado: 8 de Enero 2016.
20. Jamal BT, Herb K. **Perioperative management of patients with myasthenia Gravis: prevention, recognition, and treatment.** Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology: 2009 May;107(5):612-5. doi : 10.1016/j.tripleo.2009.01.015. PubMed - indexed for MEDLINE. Consultado: 27 de Enero 2016.
21. Santana Hernández Getty, Doblado Donis Norma, Román Pastoriza Jacqueline, Fernández Arenas Carmen, García Pinal Mirtha E, Sánchez Ruiz Jorge E. **Miastenia grave y embarazo: presentación de un caso.** Rev. Méd. Electrón. [revista en la Internet]. 2011 Ago [citado 2016 Mar 10]; 33(4): 528-533. Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242011000400015&lng=es. Consultado: 10 de Enero 2016.
22. Cruz Rodríguez Javier, Jiménez López Mildrey, Hidalgo Mesa Carlos. **Miastenia grave: Reporte de cuatro casos.** Rev hab an cienc méd [revista en la Internet]. 2010 Sep [citado 2016 Mar 10]; 9(3): 336 -341. Disponible en :
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2010000300008&lng=es. Consultado: 19 de Enero 2016.



23. Herrera Lorenzo Orestes, Infante Ferrer José, Casares Albornos Fermín. **Miastenia Gravis: diagnóstico y tratamiento.** AMC [revista en la Internet]. 2009 Oct [citado 2016 Mar 10]; 13(5): . Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552009000500014&lng=es. Consultado: 10 de Febrero 2016.
24. Zouvelou V, Rentzos M, Toulas P, Evdokimidis I. **Myasthenic tongue.** Neuromuscular Disorders: 2012 Mar;22(3):289-90. doi: 10.1016/j.nmd.2011.10.006. Epub 2011 Nov 25. Published by Elsevier Inc. Consultado: 27 de Enero 2016.
25. Nikolić A, Bačić G, Daković M, Lavrić S, Rakočević V, Basta I, Lavrić D. **Myopathy, muscle atrophy and tongue lipid composition in MuSK myasthenia gravis.** Acta Neurologica Belgica: 2015-09 Volume 115, Issue 3, pp 361-365 DOI 10.1007/s13760-014-0364-1. Publisher: Springer Milan. Consultado: 27 de Enero 2016.
26. Beydoun SR, Gong H, Ashikian N, Rison RA. **Myasthenia gravis associated with invasive malignant thymoma: two case reports and a review of the literature.** Journal of Medical Case Reports: 2014; 8: 340. doi:10.1186/1752-1947-8-340. Consultado: 20 de Noviembre 2015.
27. Andersen JB, Heldal AT, Engeland A, Gilhus NE. **Myasthenia gravis epidemiology in a national cohort; combining multiple disease registries.** Acta Neurol Scand: 2014: 129 (Suppl. 198): 26–31. © 2014 John Wiley & Sons A/S. Published by John Wiley & Sons Ltd. Consultado: 9 de Febrero 2016.



28. Gamboa A . **Miastenia gravis**. Revista médica de Costa Rica y Centroamérica LX X: 201 3 (608) 6 49 – 654. Consultado: 10 de Diciembre 2015.
29. Téllez J F, Morales LE , Torre A . **Patogénesis de la miastenia gravis**. Article in Revista de Investigación Clínica; Órgano del Hospital de enfermedades de la Nutrición: 2000 ; 52 (1): 8 0-85. Consultado: 10 de Febrero 2016.
30. Amaya Villar R ., Garnacho-Montero J ., Rincón Ferrari M.D. **Patología neuromuscular en cuidados intensivos**. Med. Intensiva [revista en la Internet]. 2009; Abr [citado 2016 Mar 10]; 33(3):123-133. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0210-56912009000300004&lng=es. Consultado: 19 de Febrero 2016.
31. Rajeshwari A , Somyaji G , Deviprasad S . **A rare cause of dysphagia: A case report**. Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery. 2011 ;63(Suppl 1) :83-84. doi:10.1007/s12070-011-0207-9. Consultado: 8 de Enero 2016.
32. Álvarez R, Casas CA. **Miastenia grave y embarazo. Presentación de tres casos**. MEDICIEGO: 2014; Vol.20 Supl.2 Consultado: 19 de Enero 2016.
33. Echeverría G , Mardueño M , González J , Márquez I , Chiquete E , Sandoval F , Coronado H , Padilla J , Ruiz J . **Miastenia Gravis en un hospital de referencia del occidente de México**. Revista Mexicana de Neurociencia: 200 8; Rev Mex Neuroci 2008; 9(4): 278-282. Consultado: 10 de Marzo 2016.



34. https://www.google.com.mx/url?sa=i&rct=j&q=&esrc=s&source=images&cd=&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwi268qZwebLAhVL4iYKHSY5C-8QjRwIBw&url=http%3A%2F%2Fwww.lookfordiagnosis.com%2Fmesh_info.php%3Fterm%3DMiastenia%2BGravis%2BNeonatal%26lang%3D2&psig=AFQjCNHHPStnS5hNaFCgFnrsDPIPo5QsRA&ust=1459361982689937
35. https://www.google.com.mx/url?sa=i&rct=j&q=&esrc=s&source=images&cd=&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwjzrYvPwubLAhXLQyYKH WLxDCQQjRwIBw&url=http%3A%2F%2Fwww.scielo.br%2Fscielo.php%3Fpid%3DS0004-27492001000500020%26script%3Dsci_arttext%26tIng%3Des&bvm=bv.117868183,d.eWE&psig=AFQjCNFMT94QXtUhz7nfilki6w1KgFi2aQ&ust=1459362317020272
36. <https://www.google.com.mx/url?sa=i&rct=j&q=&esrc=s&source=images&cd=&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwis6P-ZxObLAhUCKyYKHXTdClkQjRwIBw&url=http%3A%2F%2Fneuroot ic.com%2F2015%2F05%2F30%2Fmiastenia-gravis-revisao%2F&bvm=bv.117868183,d.eWE&psig=AFQjCNH0k2oE9tJ3p2RoYXur4leulBRSTg&ust=1459362604267536>
37. <https://www.google.com.mx/url?sa=i&rct=j&q=&esrc=s&source=images&cd=&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwi3m96zxObLAhWBJiYKHV37AGsQjRwIBw&url=https%3A%2F%2Funidadaferesis.wordpress.com%2Ftag%2Fenfermedades-autoinmunes%2F&bvm=bv.117868183,d.eWE&psig=AFQjCNH0k2oE9tJ3p2RoYXur4leulBRSTg&ust=1459362604267536>



38. <https://www.google.com.mx/url?sa=i&rct=j&q=&esrc=s&source=images&cd=&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwjlf-W0ebLAhWDMYyKHceBBMQQjRwIBw&url=http%3A%2F%2Fwww.einstein.br%2Feinstein-saude%2Fpagina-einstein%2FPaginas%2Fmiastenia-gravis-a-doenca-da-fraqueza.aspx&bvm=bv.117868183,d.eWE&psig=AFQjCNGyf6YDVNCrQxXCLVVdcMblsXhgug&ust=1459366265719765>
39. https://www.google.com.mx/url?sa=i&rct=j&q=&esrc=s&source=images&cd=&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwihNjy_x-bLAhVHQCYKHxtECC8QjRwIBw&url=http%3A%2F%2Fwww.elnuevodiario.com.ni%2Fespeciales%2F87388-miastenia%2F&bvm=bv.117868183,d.eWE&psig=AFQjCNHkY8HuP2xjuh3Rug7A4iqFKpE9oQ&ust=1459363258142736
40. <https://www.google.com.mx/url?sa=i&rct=j&q=&esrc=s&source=images&cd=&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwj88j7xebLAhUBeSYKHUzGAVQQjRwIBw&url=http%3A%2F%2Fes.paperblog.com%2Frenovacion-cardio-pulmonar-en-crisis-miastenic-taller-practico-2261263%2F&bvm=bv.117868183,d.eWE&psig=AFQjCNHkY8HuP2xjuh3Rug7A4iqFKpE9oQ&ust=1459363258142736>
41. <https://www.google.com.mx/url?sa=i&rct=j&q=&esrc=s&source=images&cd=&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwjltOSUyObLAhWK7iYKHwWtWBKAQjRwIBw&url=http%3A%2F%2Fgsdl.bvs.sld.cu%2Fcgi-bin%2Flibrary%3F%3Dd-00000-00---off-0clnicos--00-0----0-10-0---0---0direct-10---4-----0-0l--11-hu-50---20-about---00-0-1-00-0-0-11-1-0gbk-00%26a%3Dd%26cl%3DCL3.1%26d%3DHASH01ddbfab56d1d42298048b26.7.18&bvm=bv.117868183,d.eWE&psig=AFQjCNHkY8HuP2xjuh3Rug7A4iqFKpE9oQ&ust=1459363258142736>



42. Roca R, Smith V, Paz E, et. al. Temas de medicina interna. 4ª ed. Cuba: bvscuba Libros de autores cubanos; 2002.
43. <https://www.google.com.mx/url?sa=i&rct=j&q=&esrc=s&source=images&cd=&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwiGrLe01ubLAhUBKyYKHZv-A2MQjRwIBw&url=http%3A%2F%2Fdebrown.com.ar%2Fcharla-sobre-la-miastenia-gravis%2F&bvm=bv.117868183,d.eWE&psig=AFQjCNGyf6YDVNCRQxXCLVVdcMblsXhgug&ust=1459366265719765>
44. https://www.google.com.mx/url?sa=i&rct=j&q=&esrc=s&source=images&cd=&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwjn75_32ObLAhXJ6CYKHRjTD8YQjRwIBw&url=https%3A%2F%2Fwww.bol.com%2Fnl%2Fp%2Fflucovit-tensilon-luchtwegensiroop%2F9200000005158204%2F&bvm=bv.117868183,d.eWE&psig=AFQjCNEu1wSBKrgsWVQSS6TYIbtmqSDZQQ&ust=1459368135593946
45. https://www.google.com.mx/url?sa=i&rct=j&q=&esrc=s&source=images&cd=&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwi33PuI4-bLAhVDSiYKHapfAdkQjRwIBw&url=http%3A%2F%2Fbvs.sld.cu%2Frevistas%2Fmciego%2Fvol16_02_10%2Fcasos%2Ft-9.html&bvm=bv.117868183,d.eWE&psig=AFQjCNHJUUpfj5CNEjMhk6A7ZXNTXY9-msQ&ust=1459370855598924
46. <https://www.google.com.mx/url?sa=i&rct=j&q=&esrc=s&source=images&cd=&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwik6YWZ5ubLAhVnv4MKHYXWAHsQjRwIBw&url=http%3A%2F%2Freportemexico.mx%2Frealizan-novedoso-tratamiento-para-limpiar-torrente-sanguineo%2F&bvm=bv.117868183,bs.1,d.eWE&psig=AFQjCNFt5mJfR2nqhFlujZneJErPUoDJXg&ust=1459371889837734>



47. <https://www.google.com.mx/url?sa=i&rct=j&q=&esrc=s&source=images&cd=&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwidyLX25ObLAhXFuoMKHbY9CxUQjRwIBw&url=http%3A%2F%2Fwww.geocities.ws%2Frdhenriquez%2Fmiasteniagravisped.html&bvm=bv.117868183,bs.1,d.eWE&psig=AFQjCNFLGpK9IVkwKL27BwAS3NqWtcYIHQ&ust=1459371576383513>
48. https://www.google.com.mx/url?sa=i&rct=j&q=&esrc=s&source=images&cd=&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwi02LuW7ubLAhUJx4MKHeN0CtAQjRwIBw&url=http%3A%2F%2Fwww.rcppediatria.org%2F%3Fp%3D1974&bvm=bv.117868183,bs.1,d.eWE&psig=AFQjCNEJalKeLf_laPujsGVzUoF6qRG1tQ&ust=1459374061149302
49. <https://www.google.com.mx/url?sa=i&rct=j&q=&esrc=s&source=images&cd=&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwjAqfGF6-bLAhUsnoMKHWbVBGYQjRwIBw&url=http%3A%2F%2Fwww.medicaexpo.es%2Fprod%2Fdiplomat-dental-sro%2Fproduct-71734-642120.html&bvm=bv.117868183,bs.1,d.eWE&psig=AFQjCNG9a5glwpLp7D-QEWx8kxa4XahTsA&ust=1459373091030238>
50. <https://www.google.com.mx/url?sa=i&rct=j&q=&esrc=s&source=images&cd=&cad=rja&uact=8&ved=&url=http%3A%2F%2Fwww.clinicainoles.es%2Fpagina%2Fminimo-dolor-y-sedacion%2F&bvm=bv.117868183,bs.1,d.eWE&psig=AFQjCNFEjSX86NfH1rwz7LC7PI77QE55YA&ust=1459382502662284>
51. <https://www.google.com.mx/url?sa=i&rct=j&q=&esrc=s&source=images&cd=&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwjF38yS6OfLAhWIsIMKHbfnBSEQjRwIBw&url=https%3A%2F%2Fwww.emaze.com%2F%40ALFZLRQI%2FTitanic-copy1&psig=AFQjCNHD9qNsyzkjwhgNzxDQxXgRXFDrcQ&ust=1459406796041643>