UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA

FACULTAD DE VETERINARIA

MEGAESÓFAGO EN UN CANINO CAUSADO POR MIASTENIA GRAVIS

ñporò

María Inés DE SOUZA HEGUABURU
Flavia Vanesa FERNÁNDEZ TÚMOLO

TESIS DE GRADO presentada como uno de los requisitos para obtener el título de Doctor en Ciencias Veterinarias
Orientación: Producción Animal
Medicina Veterinaria

MODALIDAD: Estudio de caso

MONTEVIDEO
URUGUAY
2015

PAGINA DE APROBACION

Tesis de Grado aprobada por:

Presidente de mesa _____

Dr. Alejandro Benech

Segundo miembro (Tutor): _____

Dra. Claudia Della Cella

Tercer miembro _____

Dr. Pedro Martino

Fecha: 08/04/2015

Autores:

_____

Br. María Inés de Souza Heguaburu

_____

Br. Flavia Vanesa Fernández Túmolo

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a todas las personas que nos han acompañado en este camino para hacer posible el cumplimiento de esta meta.

A nuestra tutora Dra. Claudia Della Cella por darnos su apoyo y por guiarnos en esta etapa.

A la Br. Sofía Borgno por su colaboración a lo largo de este trabajo.

Al Dr. Pedro Martino por su interés y colaboración.

A los funcionarios de Biblioteca y Hemeroteca por ayudarnos en la búsqueda bibliográfica y al Dpto. de Imagenología de Facultad de Veterinaria por su aporte técnico.

A nuestros familiares por su apoyo incondicional y por guiarnos en esta etapa.

A nuestros amigos por acompañarnos durante todo este trayecto.

A todos ellos gracias!!!!!

TABLA DE CONTENIDO

Páginas

Página de aprobación 2
Agradecimientos 3
Tabla de contenido 4
Lista de cuadros y figuras 6
Resumen 7
Introducción 8
Recuerdo Anatomo-Fisiológico del esófago 10
Medios diagnósticos para la Miastenia Gravis 16
Clínica 16
Megaesófago 19
Pruebas para diagnóstico de patologías desencadenantes 19
Estimulación con hormona adrenocorticotropa 20
Desafío con Cloruro de Edrofonio 21
Miastenia Gravis 23
Frecuencia 23
Bases fisiológicas 24
Fisiopatología 29
Formas Clínicas 30
Miastenia Gravis Congénita 30
Miastenia Gravis Adquirida 31
Diagnóstico 32
Prueba del Edrofonio 32
Prueba de Neostigmina 33
Exámenes electrodiagnósticos 33
Biopsia muscular y demostración de inmunoglobulinas en la unión neuromuscular 34
Cuantificación de los anticuerpos contra los receptores de acetilcolina 34
Diagnóstico diferencial 35
Polirradiculoneuritis 36
Parálisis por garrapatas 37
Botulismo 37

Páginas

Intoxicación por organofosforados y carbamatos 43
Otras toxinas biológicas que pueden afectar la unión neuromuscular
Toxicidad de la unión neuromuscular asociada a fármacos
Tratamiento de Miastenia Gravis
Necesidades nutricionales del paciente con Miastenia Gravis 48
Pronóstico de Miastenia Gravis
Consideraciones a tener en cuenta en pacientes miasténicos
Caso Clínico
Discusión
Conclusión
Referencias bibliográficas 59

LISTA DE CUADROS Y FIGURAS

Páginas

C ƛ ∃ dzNJ l· м Φ w l· Ř ƛ ƨ ∃ NJ l· Ŧ Ɲ l· ű ƨ ЖЈЖ ЖЎЖ ЖЎЖ· ЖΣ Ж ЖŘЖ ЖЛЖ ЖfЖ ЖЛ· Ж ЖúЖ ЖЖЎЖ ЖЎЖ ЖЛЖ ЖЛ· Ж

RESUMEN

El Megaesófago (ME) se caracteriza por una dilatación localizada o difusa del esófago, con disminución o ausencia de su capacidad motora. Puede ser clasificado como congénito o adquirido, pudiendo ser idiopático o secundario a otras enfermedades esofágicas, no esofágicas. ME puede ser la única manifestación de una enfermedad sistémica, como la Miastenia Gravis generalizada. Se describe un caso clínico de ME secundario a Miastenia Gravis (MG). El estudio se llevó a cabo en el Hospital de Facultad de Veterinaria (Universidad del Zulia, LUZ) durante el período comprendido entre los años 2012-2014 correspondiente a un canino macho Golden w Ŝ ű NJ ƛ Ŝ Ø Ŝ NJ Σ Ř Ŝ y l· ʒ ƨ ă Ř Ŝ Ŝ Ř l· Ř lj dz Ŝ NJ Ŝ ă LJ ƨ y Ř Ŝ l· t presentando un cuadro de regurgitaciones de una semana de evolución. Se realizó una exhaustiva anamnesis en busca de información del estado de salud del paciente para poder establecer la etiología de la enfermedad. Basados en los signos clínicos y en el resultado del examen radiológico de tórax se diagnostica ME. Cuando comienza a establecerse un cuadro de debilidad muscular, se le realiza un examen neurológico completo al paciente teniendo en cuenta que MG es una enfermedad que con frecuencia se asocia con esta sintomatología. Debido a que en nuestro país no está disponible el examen de cuantificación de anticuerpos contra los receptores de acetilcolina, necesario para la confirmación de MG, se llega a un diagnóstico presuntivo en base a la exclusión de otras enfermedades y por la sintomatología característica. La MG es un desorden de la unión neuromuscular caracterizada por debilidad muscular. Puede ser congénita o adquirida y estar asociada a procesos inmunomediados o paraneoplásicos. A su vez MG adquirida se clasifica en Miastenia Gravis focal, Miastenia Gravis generalizada y Miastenia Gravis aguda fulminante. Luego de reconocida la patología desencadenante se procede a comenzar con el tratamiento a base fármacos anticolinesterásicos solo o asociados con drogas inmunosupresoras. Primero, el paciente tuvo una respuesta positiva, pero después de varias recidivas y puesto que el animal tenía una mala calidad de vida, la eutanasia fue llevada a cabo.

ABSTRACT

Megaesophagus (ME) is a condition of esophageal dilation and dysmotility. It may be diffuse or regional and is further classified as congenital or acquired Idiopathic or secondary to other esophageal or non-esophageal diseases. ME may be the only manifestation of a systemic disease, such as generalized myasthenia gravis. This report describes a case of a 2 year old Golden Retriever dog. He was followed up between 2013 and 2014, at the Hospital of Facultad de Veterinaria (Montevideo, Uruguay). The acronym MG will be used in Spanish). The patient developed regurgitation during the previous week. Based on clinical signs and the results of thoracic radiograph examination, a diagnosis of ME was made. An extensive laboratory work-up was performed to establish the etiology of the disease. When the animal began to evidence weakness, a complete neurological examination was carried out, taking into account that Miastenia Gravis (MG) is a disease frequently associated with these symptoms. The quantification of antiacetylcholine receptor antibodies is not available in Uruguay, and it´s essential to confirm MG, only a presumptive diagnosis could be made, based on the symptoms and the exclusion of other diseases. MG is a disorder of the neuromuscular junction characterized by muscular weakness. It may be congenital or acquired and can be associated to immune-mediated or paraneoplasic processes. Furthermore, acquired MG may be classified into focal, generalized or acute fulminant MG. After the trigger condition was recognized we started the treatment with acetylcholinesterase inhibitors alone or associated with immunosuppressive drugs. At first, the patient had a positive response but as time went by, after several recurrences and since the animal had a poor life quality, euthanasia was carried out.

INTRODUCCION

El Megaesófago (ME) es una patología que se caracteriza por dilatación esofágica difusa e hipoperistálsis. Se debe diferenciar de aquellos casos localizados de dilatación esofágica como sucede en obstrucciones que llevan a una dilatación hacia proximal del sitio obstructivo.

En la gran mayoría de la bibliografía consultada se lo clasifica como Megaesófago idiopático congénito, Megaesófago idiopático adquirido y Megaesófago adquirido secundario.

En la presentación idiopática congénita existe una predisposición en ciertas razas como Pastor Alemán, Labrador, Setter Irlandés y Gran Danés. Los animales comienzan con sintomatología durante o poco después del destete.

El ME idiopático adquirido se presenta en animales adultos, generalmente de razas de talla grande entre los 5 y 12 años de edad. Como su nombre lo indica no se conoce la causa que lo desencadena, aunque se suele asociar a episodios de estrés lo que lleva a la aparición brusca de la patología.

Con respecto al ME adquirido secundario este puede ser causado por numerosas enfermedades que pueden involucrar las vías nerviosas del esófago o por disfunción muscular esofágica.

El signo clínico observado con mayor frecuencia en los pacientes afectados es la regurgitación. A consecuencia de la misma muchos animales llegan a la consulta manifestando síntomas respiratorios a causa de neumonía por aspiración, que es la complicación más habitual.

El diagnóstico se basa en la realización de radiografías torácicas donde se evidencia dilatación esofágica.

Los objetivos de la terapéutica del ME son eliminar la causa que lo provocó, prevenir mayor dilatación esofágica, proporcionar nutrición adecuada y tratar las posibles complicaciones como neumonía por aspiración y esofagitis.

El tratamiento del ME idiopático así como aquellos casos que no responden a la terapéutica específica será completamente sintomático. En los pacientes con ME adquirido secundario cuando se logra a identificar la causa, el tratamiento debe enfocarse en esta, junto a los cuidados de apoyo y sostén necesarios en todos los casos.

La Miastenia Gravis (MG) es la causa más común de ME adquirido secundario en caninos. Es una enfermedad que se caracteriza por un trastorno en la transmisión neuromuscular que resulta de una deficiencia o trastorno funcional de los receptores nicotínicos de la acetilcolina como en la MG congénita o un ataque autoinmune contra los receptores de acetilcolina generando un agotamiento de los mismos como es el caso de MG adquirida. Se puede asociar la MG también a procesos paraneoplásicos, donde los más frecuentes son los timomas.

La MG adquirida se clasifica teniendo en cuenta los síntomas clínicos en Miastenia Gravis focal, Miastenia Gravis generalizada y Miastenia Gravis aguda fulminante.

Las razas que presentan mayor incidencia de la patología son: Fox terrier, Daschund, Retriever Dorado y Labrador.

Los signos clínicos varían según la presentación de la enfermedad, pudiendo comenzar siendo focal asociándose a signos como ptosis palpebral, cambios en el ladrido, disfagia o progresar a la forma generalizada la cual se caracteriza por intolerancia o debilidad inducida por el ejercicio.

Parallegar a un diagnóstico presuntivo debe realizarse una completa anamnesis, examen físico exhaustivo y evaluación de los signos clínicos. El clínico debe ser muy meticuloso a la hora de realizar estos pasos. A su vez es necesario utilizar diferentes métodos complementarios de diagnóstico para poder excluir otras patologías. Existe una prueba específica para llegar al diagnóstico definitivo de MG; pero la misma no está disponible en nuestro país.

Los principales objetivos del tratamiento de los desórdenes regurgitantes, son la eliminación de la causa promotora en forma rápida y maximizar la oferta de nutrientes a nivel gastrointestinal.

El manejo médico específico está basado en el uso de fármacos anticolinesterásicos e inmunosupresores, procinéticos, ácidos y antibióticos. Esta terapia se debe asociar a un régimen alimentario, que depende de las necesidades nutricionales de cada paciente, junto a una alimentación elevada que favorece el efecto gravitacional, colaborando con el ingreso del alimento en el estómago.

El pronóstico para ambas patologías generalmente es de reservado a desfavorable, más allá que éste mejora cuanto más rápido lleguemos a un diagnóstico e implementemos un tratamiento adecuado.

OBJETIVOS

OBJETIVOS GENERALES

- Presentación de un caso clínico de Megaesófago canino secundario a Miastenia Gravis.

OBJETIVOS PARTICULARES

- Realizar mediante examen físico y métodos paraclínicos el seguimiento de dicho caso.
- Evaluar la respuesta del paciente al tratamiento instaurado.
- Realizar controles periódicos para valorar su calidad de vida.

REVISION BIBLIOGRÁFICA

RECUERDO ANATOMO-FISIOLOGICO DEL ESOFAGO

El esófago es un tubo músculo-membranoso que transporta el material ingerido desde faringe hasta estómago, su longitud es de unos 30 cm en perros de talla mediana, siendo su calibre de 2 a 2.5 cm cuando está vacío (Torres, 1997). Se divide en tres secciones: porción cervical, torácica y abdominal corta. El esófago cervical se extiende desde la faringe posterior hasta la entrada de tórax, algo desplazado a la izquierda de la tráquea. La porción torácica comprende desde la entrada de tórax hasta el diafragma, situado en el mediastino en dorsal a la tráquea. El esófago abdominal va desde el diafragma hasta el estómago, siendo su trayecto muy corto. La abertura ubicada en el diafragma por la que atraviesa el esófago se denomina hiato esofágico (Rueda, 1987).

Dicho órgano se encuentra limitado en cada extremidad por esfínteres. El esfínter esofágico superior (EES) separa el esófago cervical de la orofaringe, se mantiene cerrado en todo momento, abriéndose solo para permitir el pasaje del bolo alimenticio y cerrándose luego de ello. El cierre constante del EES mantiene una zona de alta presión que cumple un mecanismo defensivo importante, ayudando a proteger contra el reflujo esofagofaríngeo y aspiración de la ingesta (Tams, 1998).
El esfínter esofágico inferior (EEI) se localiza en el esófago terminal y la unión gastroesofágica. El EEI funciona como una zona de alta presión en reposo, que promueve un flujo unidireccional desde esófago hacia estómago y ayuda a prevenir el reflujo de los contenidos gástricos dentro del esófago (Tams, 1998).

El esófago presenta cuatro capas: adventicia (capa más externa), muscular, submucosa (contiene glándulas, plexo nervioso y vasos sanguíneos) y mucosa. En los perros la capa muscular del esófago se encuentra constituida por músculo estriado en su totalidad, a diferencia de los gatos donde los dos tercios craneales corresponden a músculo estriado y el tercio distal a músculo liso. La inervación proviene desde los nervios simpático y vago, incluidas ramas del laríngeo recurrente, siendo la inervación vagal la más importante (Tams, 1997). La irrigación proviene de las arterias carótidas comunes y de la arteria tiroidea en la porción cervical. A nivel de la región torácica la irrigación deriva del tronco braquiocefálico, tronco broncoesofágico y de la aorta descendente y en su parte terminal por la arteria gástrica (Torres, 1997).

La motilidad del esófago está controlada por los dos sistemas nerviosos: Sistema Nervioso Central (SNC) y Sistema Nervioso Periférico (SNP). La función normal está mediada por la médula espinal, núcleo ambiguo del vago, plexo mesentérico y tejido muscular de la pared esofágica (Rueda, 1987).

El bolo alimenticio es movilizado a través del esófago mediante una serie de contracciones bien coordinadas y fuertes, que son producidas por la intensa actividad muscular. El esófago canino es relativamente más largo que el de humanos y a su vez los animales dependen mucho más de la actividad esofágica propulsiva (Tams, 1998).

El proceso deglutorio se divide en tres fases mayores: orofaríngea, esofágica y gastroesofágica (Tams, 1998). La primera etapa de la deglución es un acto voluntario, pero una vez que la comida a abandonado la boca, su avance no está bajo el control de la voluntad (Dyce et al, 2007). El plexo submucoso y mientérico inician en el momento de la deglución un reflejo autónomo, el cual es conducido por fibras aferentes hasta el núcleo solitario, quien envía esta información hasta el centro de la deglución. A partir de este es enviada una señal inhibitoria al centro respiratorio el que paraliza transitoriamente la respiración y al mismo tiempo cierra herméticamente la glotis, con el objetivo de evitar la aspiración del alimento deglutido. Por medio de la vía eferente se estimula la relajación de la musculatura del EES, permitiendo la introducción del bolo en la porción más craneal del esófago y esto desencadena la contracción peristáltica primaria, que hace progresar el bolo en forma continua en el esófago (Torres, 1997). Las ondas peristálticas secundarias ocurren como consecuencia de la distención luminal esofágica y estímulos táctiles, comenzando en proximal del bolo (Tams, 1998).

MEDIOS DIAGNOSTICOS PARA LAS ENFERMEDADES ESOFAGICAS

El diagnóstico presuntivo debe hacerse en base a una anamnesis exhaustiva, examen físico riguroso y clara interpretación de los síntomas clínicos. Los datos anamnésicos más importantes en los animales afectados incluyen regurgitación de líquidos o sólidos, disfagia, odinofagia, intentos repetidos para tragar y exceso de salivación. La regurgitación es el signo más sugestivo de enfermedad esofágica y debe diferenciarse de disfagia orofaringea y vómito (Jergens, 2007).

Debido a que en la consulta veterinaria el propietario no suele diferenciar entre el fenómeno de regurgitación y vómito, es necesario obtener información en cuanto a las características de los episodios que está sufriendo el paciente y en base a ello inclinarse por una u otra manifestación clínica.

La regurgitación consiste en movimientos retrógrados pasivos del material ingerido antes de llegar al estómago y durante la misma no existe contracción de la prensa abdominal. Puede ocurrir inmediatamente después de la ingestión o pasadas varias horas. En general cuando hay dilatación esofágica el alimento puede perdurar más tiempo en el esófago y la regurgitación será más tardía. El alimento no está digerido, no presenta tinción biliar y el pH no es ácido. La regurgitación también puede ser de material mucoso exclusivamente (Rueda, 1987; Tams, 1998).

A diferencia de la regurgitación, el vómito es un proceso activo que resulta de una secuencia de reflejos nerviosos. El contenido del estómago e incluso de intestino pasa a la boca. Durante este proceso hay una activa participación de la prensa abdominal, el alimento está parcialmente digerido, el pH es ácido y puede presentar tinción biliar (Rueda, 1987; Tams, 1998).

En cuanto al examen físico no es uno de los medios que mayor información nos brinda para llegar al diagnóstico de procesos esofágicos, igualmente nos otorga indicios para aproximarnos al diagnóstico (Rueda, 1987). Dicho esto algunos datos que se pueden rescatar en la consulta podrían ser:

- Durante la inspección el estado físico del animal puede variar desde normal a emaciado, dependiendo de la evolución del proceso.
- Pueden manifestarse signos de tonsilitis, faringitis y esofagitis.
- En el caso de patologías que se asocien con dilatación esofágica tendremos como signo clínico halitosis, consecuencia de la fermentación del alimento acumulado en dicho defecto.
- Aumento de temperatura del paciente asociado a infecciones secundarias, cuerpo extraño,neumonía o perforación esofágica.
- Es importante observar al animal cuando come y bebe para apreciar disfagia.
- A la auscultación del tórax pueden encontrarse sonidos anormales como consecuencia de neumonía por aspiración vinculada a episodios de regurgitación crónica (Rueda, 1987).

Aunque la anamnesis proporciona pistas sobre una posible enfermedad esofágica, en la mayoría de los casos es necesario realizar pruebas de laboratorio, radiografías y/o endoscopía para llegar a un diagnóstico definitivo. No suelen observarse alteraciones significativas en las pruebas laboratoriales de rutina (hemograma completo, perfil de bioquímica sérica y análisis de orina). Las excepciones incluyen aumento de CPK asociado a miosítis, anemia no regenerativa asociada a desnutrición y proteinuria que indica enfermedad inmunológica. Las pruebas serológicas específicas, útiles para el diagnóstico de patologías que generan regurgitación incluyen prueba de estimulación con corticotropina (ACTH) para insuficiencia corticoadrenal y el título de anticuerpos contra los receptores de acetilcolina en caso de MG (Jergens, 2007).

Se debe realizar una exploración torácica por medio de radiografías, evaluando los tejidos blandos cervicales en todos los animales en los que se sospeche una enfermedad esofágica. El esófago normal no se visualiza en una radiografía sin contraste, ya que se encuentra vacío, colapsado y rodeado por tejidos blandos cervicales y mediastinales que son de la misma densidad radiográfica. Las anomalías evidenciables en radiografías simples pueden incluir cuerpos extraños radiopacos, defectos del hiato, ME, opacidades alveolares (neumonía por aspiración) o signos de perforación esofágica (neumomediastino). Otro método de imagen sumamente útil para valorar este órgano es la radiografía de contraste. Consiste en administrar al animal por vía oral un medio de contraste (Sulfato de Bario) y hacer posteriormente radiografías para su estudio. Mediante ésta se valora tamaño, forma, posición y función del órgano. Permite confirmar una obstrucción luminal, estenosis, tumores, oclusión, irregularidades de la mucosa, esofagitis grave y alteraciones significativas de la motilidad del esófago. A diferencia de ello en un esófago normal la mayoría del contraste pasara rápidamente al estómago quedando retenida una pequeña parte entre los pliegues de la mucosa esofágica (Rueda, 1987).

Otro examen colateral que puede emplearse en el diagnóstico de las esofagopatías en general es la endoscopía o esofagoscopía. Constituye uno de los mejores métodos de exploración del aparato digestivo, teniendo una alta capacidad diagnóstica (visualizamos directamente la mucosa digestiva) y también terapéutica (endoscopía intervencionista). Por otro lado, permite la obtención directa de muestras tisulares del esófago, con mínima invasión, lo que aumenta la precisión de los diagnósticos y tratamientos de los procesos digestivos. Debe, sin embargo, ir unida al estudio minucioso de la anamnesis, examen físico completo como también a datos laboratoriales y radiológicos. Otra gran ventaja es que puede resultar una alternativa a la cirugía en la extracción de cuerpos extraños. Por lo tanto es la técnica clínica más directa para evaluar de forma rápida y no invasiva las anomalías de la luz o la mucosa del esófago. La mucosa esofágica normal es lisa, brillante y de color rosa pálido. Dentro de los hallazgos anormales que se pueden visualizar se incluyen lesiones tumorales (sobretodo neoplásicas), esofagitis (evidenciable por eritema, hemorragias y erosiones), estenosis, dilatación parcial o generalizada y perforación. Generalmente no suelen ser necesarias las biopsias salvo en lesiones tumorales intraluminales (Jergens, 2007).

Más allá de la existencia de otras pruebas diagnósticas como manometría esofágica y medición del pH esofágico, en la práctica clínica estas generalmente no son utilizadas.

MEGAESOFAGO

El ME se puede definir simplemente como una dilatación patológica del esófago, pero en realidad se trata de un cuadro muy complejo, que presenta diversos orígenes, razón por la cual algunos autores lo denominan Síndrome Megaesófago (Torres, 1997).

El ME se caracteriza por una dilatación localizada o difusa del esófago, con disminución o ausencia de su capacidad motora, siendo la causa más común de regurgitación en perros (Washabau, 2009). Rueda en el año 1987 lo define como la dilatación total del esófago torácico e incluso el esófago cervical, dependiendo de su origen y del tiempo que lleve instaurado. Es una alteración de la motilidad esofágica que puede ocurrir en el perro y en el gato (Rueda, 1987).

Se lo diferencia de los casos localizados de dilatación esofágica, muchos de los cuales se deben a problemas mecánicos con la dilatación ubicada hacia proximal del sitio obstructivo, por ejemplo anomalías del anillo vascular, estrecheces, cuerpos extraños y neoplasias. Estos desordenes pueden o no asociarse con peristálsis anormal. Se debe tener presente que no todos los animales con disturbios en la motilidad esofágica tienen ME (Tams, 1998).

En relación al Síndrome Megaesófago existe una gran controversia en la literatura mundial, respecto a su etiología, clasificación, fisiopatología y también en lo referente a su tratamiento, a pesar de la creciente importancia clínica de esta enfermedad (Torres, 1997).

Este síndrome puede producirse como un trastorno idiopático congénito o presentarse en los adultos bajo la forma idiopática o adquirida (Jergens, 2007). En la mayoría de los casos el ME idiopático adulto es de mayor prevalencia que el congénito (Tams, 1998).

En cuanto al ME idiopático congénito la patogenia no se conoce completamente, pero puede estar relacionada con un defecto de la inervación aferente vagal del esófago (Jergens, 2007). Las rutas neuromusculares eferentes parecen estar intactas. Se demostró que los perros con ME idiopático tienen una actividad de complejos motores migratorios cíclica y que las respuestas esfinterales del esófago a la deglución están intactas y son normales.
El ME adquirido en ocasiones es secundario a otros procesos, en especial enfermedades que pueden cursar con disfunción neuromuscular difusa por ejemplo MG focal o generalizada, hipoadrenocorticismo, etc. (Tams, 1998).

Fisiopatología

En lo referente a la fisiopatología, en todos los tipos de ME independientemente de su origen, la alteración en el tránsito del bolo alimenticio produce acumulación de alimentos, agua y aire en el esófago, resultando en una dilatación pasiva de este. El éstasis alimentario provoca la fermentación de los nutrientes, lo que agrava la dilatación (fenómenos isquémicos) y genera además un proceso inflamatorio a nivel de la pared esofágica (esofagitis por fermentación) (Torres, 1997).

La dilatación permanente junto con el cuadro inflamatorio crónico establece un círculo vicioso que resulta en una denervación progresiva por compromiso de los plexos submucosos y mientéricos. Este fenómeno determina el deterioro progresivo del esófago afectado, lo que lleva a la disminución en la amplitud de las contracciones o una respuesta motora mínima o nula al estímulo de la deglución, hasta alcanzar una completa parálisis del órgano (Torres, 1997).

A continuación pasaremos a desarrollar los distintos tipos de ME que podremos encontrar en la clínica.

MEGAESOFAGO IDIOPATICO CONGENITO

El ME idiopático congénito comprende una dilatación esofágica generalizada de etiología desconocida (Tams, 1998). Se caracteriza por paresia o parálisis completa del esófago, con presión normal a nivel del esfínter gastroesofágico.
El origen de esta patología congénita como su nombre lo indica es hasta el momento desconocido, a pesar de los numerosos estudios tanto clínicos como experimentales.
Se han postulado numerosas hipótesis para poder explicar esta disfunción, la más aceptada de ellas es la teoría que postula una inmadurez de los núcleos solitario y ambiguo, centros de control motor esofágico a nivel del SNC. Esta hipótesis se sustenta en el hecho que en algunos cachorros se constata una normalización funcional espontánea y progresiva a partir de los 6 meses de edad.

Otros autores han señalado una disminución en el número de neuronas en los núcleos mencionados y plantean que los frecuentes fenómenos de neumonía por aspiración se deberían a una ineficiencia de asociación neuronal y de consecuente entre dichos núcleos y el centro respiratorio, encargado del cierre de la glotis en el momento de la deglución. También se ha postulado que el origen de dicha disfunción motora se debería a una inmadurez y/o alteración de los plexos mientéricos a nivel de la pared esofágica (Torres, 1997).

Torres en 1997 atribuye las lesiones encontradas en los plexos a fenómenos degenerativos, producto de la esofagitis por fermentación y la distención permanente de la pared, es decir, sería una consecuencia de la enfermedad y no la causa.

En general afecta mayormente a razas de perros grandes como Pastor Alemán, Gran Danés y Setter Irlandés, incluso hay autores que establecen que la incidencia de esta última raza es ocho veces mayor que en otras. Por otro lado también pueden verse afectadas razas de perros pequeños como por ejemplo Schnauzer Miniatura (Rueda, 1987).

Este tipo de ME se presenta en la clínica con signos de regurgitación, comenzando en o brevemente después del destete con el inicio de la alimentación sólida, aunque en ciertas ocasiones, la regurgitación no comienza hasta 2 a 6 meses después del destete, por lo tanto, la enfermedad congénita debería ser considerada en todo animal joven con ME (Tams, 1998).

La pérdida de peso y emaciación surgen como consecuencia de la desnutrición en los animales que tienen una enfermedad duradera. También pueden manifestar signos como tos húmeda, disnea y fiebre, que indican neumonía por aspiración, la cual es la complicación más común del ME (Jergens, 2007). Estos cachorros suelen ser más pequeños que sus compañeros de camada (Johnson et al., 2010).

Para el diagnóstico es necesario efectuar una anamnesis detallada, evaluar la sintomatología y para su confirmación realizar radiografías simples que permitan visualizar la dilatación completa del esófago en toda su extensión (Torres, 1997).

El diagnóstico diferencial más importante en animales jóvenes con regurgitación en relación con el destete, es la anomalía del anillo vascular, aunque esta última es de presentación bastante inusual. La diferenciación a menudo se establece con radiografías torácicas simples. Los estudios contrastados se indican en pacientes con sospecha de anomalías del anillo vascular para indagar la presencia de una obstrucción en cranial del corazón y la intensidad de la dilatación en proximal del bloqueo. Otros diagnósticos diferenciales a tener en cuenta en animales jóvenes incluyen la estrechez y los cuerpos extraños esofágicos (Tams, 1998).

El tratamiento del ME congénito comprende primariamente una alimentación desde sitios elevados (45 a 90° de elevación corporal) (Tams, 1998). Debe administrase un alimento de consistencia semi-liquida, fraccionado en 6 a 8 veces por día, manteniendo al animal en posición erguida por lo menos durante 15 minutos luego de ingerida su ración. Este procedimiento favorece por gravedad el vaciamiento esofágico, disminuyendo el tiempo de permanencia del alimento en el esófago, la fermentación y por cierto la dilatación esofágica, a la vez que mejora la nutrición del cachorro (Torres, 1997).

En estos pacientes se puede tener en cuenta la utilización de drogas procinéticas como adyuvante a las medidas de manejo anteriormente nombradas.
La terapia que se implementa en los casos de ME donde no es posible llegar a conocer la causa de base es exclusivamente sintomática, por ende en los diferentes tipos de ME a excepción del que se encuentra asociado a otras patologías, la terapéutica es básicamente la misma.

Algunos pacientes mejoran espontáneamente durante su desarrollo, teóricamente por una maduración de su sistema de control neurológico de la motilidad esofágica.
La respuesta al tratamiento se optimiza cuando los casos son diagnosticados y tratados en el curso temprano de su vida, por lo común a los 2 a 4 meses con respuesta máxima en la función esofágica hacia los 6 meses de edad (Watrous, 1999).

El éxito de los diversos tratamientos médicos es muy bajo, obteniendo solo mejoría parcial en un 5 % de los casos tratados. La mayor parte de los fracasos se debe al abandono del propietario por el enorme trabajo y tiempo que tiene que dedicar a la nutrición de su cachorro, sumado a la falta de resultados evidentes a corto plazo (Torres, 1997).

MEGAESOFAGO IDIOPATICO ADQUIRIDO

El ME idiopático adquirido correspon

La azatioprina actúa sobre la proliferación de linfocitos e induce una disminución tanto de células B como de células T. Se utiliza con frecuencia asociada a corticosteroides, para reducir la dosis de estos últimos.
La dosis es de 1 a 2 mg/kg por vía oral una vez al día o cada 2 días. Es muy bien tolerada en los pacientes caninos aunque puede provocar efectos adversos como insuficiencia hepática, pancreatitis y supresión de la médula ósea (González y Trigo, 2000; Khorzad et al., 2011).
La respuesta inmune completa que se logra con la utilización de dicho fármaco puede demorar hasta 6 semanas, aunque en muchos casos la respuesta clínica se evidencia dentro de las dos primeras semanas de comenzado el tratamiento (Khorzad et al., 2011).

La ciclosporina ha sido utilizada con frecuencia para tratar enfermedades autoinmunes de los animales. Produce inactivación de células T y evita la síntesis de varias citoquinas, en particular, la interlucina 2. Actúa más rápidamente que la azatioprina y con menos efectos adversos, no provocando mielosupresión o supresión de la inmunidad innata. Los efectos adversos vinculados a la utilización de ciclosporina son nefrotoxicidad dependiente de la dosis, trastornos hepáticos, hipertensión, hiperplasia gingival y pérdida de peso.
Se requiere la vigilancia de su concentración sanguínea, pues el índice terapéutico es estrecho. Para evidenciar clínicamente los efectos máximos de la ciclosporina se requieren varios meses (Khorzad et al., 2011).

La ciclofosfamida inhibe la proliferación celular. Puede administrase en forma de pulsos por vía intravenosa lo que permite la reducción del uso de corticosteroides sistémicos y no deteriora la fuerza muscular. Se encuentra bien documentado el uso de ciclofosfamida en el tratamiento de MG en medicina veterinaria (Khorzad et al., 2011).
Los principales efectos adversos incluyen supresión de médula ósea, infecciones y toxicidad de la vejiga (cistitis hemorrágica). Se aconseja realizar un hemograma completo 7 a 10 días de comenzado el tratamiento con ciclofosfamida (Khorzad et al., 2011).

El fármaco tacrolimus actúa sobre las células T y suprime la producción de citocinas, específicamente las interlucinas 2. El tacrolimus tiene una presentación oral de 1.5 mg; 0.5 LP; 1mg; 1 mg LP; 5 mg y 5 mg LP.
Se utiliza para prevenir el rechazo de órganos en pacientes humanos transplantados.
Se han obtenido buenos resultados con el uso de tacrolimus en humanos, disminuyendo los títulos de Ac-AchR e interleucina 2. Dosis bajas de tacrolimus son reconocidas como método eficaz para la reducción de la dosis de inmunosupresores y/o después de la timectomía. No existen informes documentados de su uso en medicina veterinaria y no se recomienda su uso por vía oral (Khorzad et al., 2011).

Otra opción dentro del tratamiento es la plasmaférisis, cuyo objetivo es eliminar Ac y citoquinas patógenas, las cuales conducen a trastornos inmunes, resultando en el alivio de los signos clínicos de la enfermedad. La plasmaférisis puede realizarse a través de dos técnicas. El plasma puede separarse por centrifugación o filtración de membrana (Khorzad et al., 2011).
En medicina veterinaria, si bien se ha descrito su utilización, la experiencia es limitada debido al elevado costo económico, así como a la necesidad de un equipo especializado (Ródenas, 2012).

Más allá de esto, se ha utilizado la técnica de filtración de membrana para el tratamiento de casos de MGA aguda fulminante, los cuales reportaron beneficios en todos ellos. La misma solo proporciona una mejoría temporal de los signos clínicos y por lo tanto debe repetirse (Khorzad et al., 2011).

Se ha documentado la utilización de vacunas de células T y B (péptidos que mimetizan receptores antigénicos de dichas células provocando una respuesta) las cuales se han descrito con éxito en un número reducido de perros, mostrando resultados prometedores (Khorzad et al., 2011; Ródenas, 2012).Se deberían llevar a cabo estudios más extensos para poder llegar a una verdadera conclusión sobre su eficacia.

También se han empleado las gammaglobulinas administradas por vía endovenosa, pero aún no han sido evaluadas en caninos domésticos (González y Trigo, 2000).

En el caso de pacientes que presentan un tumor a nivel de mediastino craneal, luego de la confirmación de que dicha masa corresponde a un timoma, se recomienda realizar la extirpación quirúrgica de dicha neoplasia. De esta manera se logra eliminar el estímulo antigénico que genera la producción de Ac anti-AchR. A pesar de ser una opción que se considera en primera instancia luego del diagnóstico, los resultados demuestran un tiempo de supervivencia corto luego de la timectomía, en perros con ME asociado.

La determinación de los títulos de Ac anti-AchR en forma seriada es un buen indicador del estado de la enfermedad y ayuda a determinar la duración del tratamiento. Mientras los títulos de Ac anti-AchR sean positivos, se debe continuar el tratamiento. Existe una excelente correlación entre la resolución de los signos clínicos, incluyendo el ME y el retorno de los títulos de Ac anti-AchR a menos de 0.6 nmol/L (González y Trigo, 2000).

NECESIDADES NUTRICIONALES DEL PACIENTE CON MIASTENIA GRAVIS

La nutrición es un componente esencial para la salud de todos los pacientes. La alimentación puede verse dificultada en los enfermos con trastornos para masticar y tragar. En caninos que padecen ME el alimento debe administrarse en una posición elevada con un ángulo entre 45 y 90 grados, esta posición debe ser mantenida por un periodo de 10 minutos una vez finalizada la ingesta, favoreciendo un efecto gravitacional que colabora con el ingreso del alimento en el estómago. Se recomienda a los propietarios la que elevación nocturna sea constante y mayor a 15 minutos para permitir que el esófago este lo más vacío posible antes del momento de un decúbito prolongado.En cuanto a la consistencia se recomienda que sea semisólida y suministrada en pequeñas porciones.
Los componentes de la comida deben incluir cereales, frutas (alejadas de la medicación), derivados cárnicos y productos lácteos. Existen algunos pacientes que toleran bien el consumo de alimento balanceado (Suraniti, 2003).

PRONOSTICO DE MIASTENIA GRAVIS

Debido a las diferentes presentaciones clínicas, evolución y curso que puede tomar la enfermedad, junto a que cada individuo responde en forma diferente a la terapia, existe una dualidad de criterios en lo referente al pronóstico.

Para emitir un pronóstico se debe tener en cuenta dos problemas que pueden poner en grave peligro la vida del paciente y por lo tanto empeorar el pronóstico a largo plazo. Por un lado la neumonía por aspiración consecuencia de la regurgitación a causa del ME y por el otro, a la dificultad de la dosificación con fármacos anticolinesterásicos. En caso que la dosis administrada sea insuficiente se puede producir una crisis miasténica con aumento de la debilidad muscular, lo cual puede conducir a la parálisis de los músculos respiratorios y la muerte. Por el contrario, un exceso en la dosis lleva a una crisis colinérgica la cual puede ser controlada más fácilmente, pero también puede producir parálisis de los músculos respiratorios (Bernardini y Jaggy, 1997).

En el caso que el paciente presente ME y neumonía por aspiración el pronóstico será de reservado a desfavorable. Para dichos casos es muy importante el manejo adecuado del ME para incrementar las probabilidades de supervivencia del paciente (Ródenas, 2012).
La neumonía por aspiración es una causa importante de muerte o eutanasia, por lo que se considera un signo pronóstico (Fitzmaurice, 2011).

Existen también pacientes que responden favorablemente al tratamiento y tienen una vida prácticamente normal por varios años, en tanto que otros no responden a la terapia con fármacos antiacetilcolinesterasa por posible idiosincrasia (González y Trigo, 2000).
La presencia de neumonía por aspiración severa, ME persistente, MGA aguda fulminante y de timomas se asocia a un mal pronóstico para la recuperación (Richardson, 2011).
En aquellos casos en los que no se necesitan fármacos inmunosupresores, el curso natural de la enfermedad acaba en una remisión clínica e inmunológica espontánea. Esta remisión implica que el animal se encuentra libre de signos clínicos sin tratamiento con inhibidores de la AchE y los niveles de AAchR son normales (remisión inmunológica) (Ródenas, 2012).

En un trabajo llevado a cabo por Shelton y Lindstrom entre los años 1990 y 2000 en 57 pacientes miasténicos, diagnosticados por medio de RIA, se estudió el curso natural de la enfermedad luego de ser tratados con terapia anticolinesterasa y sin inmunosupresión. Los resultados que se desprendieron de dicha investigación fueron los siguientes: la remisión clínica tuvo lugar en 47 de 53 perros (88.7 %) en un plazo medio de 4.1 meses (rango 1 a 12 meses). La remisión inmune se logró en 47 de 53 perros (88.7 %) en un promedio de 6.4 meses (rango 1 a 18 meses). En los restantes 6 perros (11.3 %) que no remitieron, se comprobó la presencia de neoplasias de distinta naturaleza, 4 de las cuales eran timomas. De los 47 animales, 45 de ellos (95.7 %) se mantuvieron clínicamente normales por períodos que oscilaron entre 1 a 7 años. En los restantes 2 perros se observó una recaída aproximadamente 2 años después de la remisión clínica e inmunológica y se asoció en uno de ellos a un episodio de vacunación de rutina.

Se le efectuó a una hembra de dicho trabajo una ovariohisterectomía a los 5 meses de haber sido diagnosticada, cuando estaba en remisión clínica. Una semana después de la intervención quirúrgica, comenzó a manifestar síntomas de debilidad, se evidenció ME por medio de estudios radiográficos y el título de AchR había aumentado. Posteriormente vuelve a experimentar remisión clínica e inmunológica (Shelton y Lindstrom, 2001). Esto pone de manifiesto que la realización de intervenciones quirúrgicas en pacientes miasténicos implica un riesgo de recaída que debe ser considerado.

La alta tasa de remisión espontánea que se describe en varios estudios se debe considerar en la evaluación de la eficacia del tratamiento inmunosupresor (Richardson, 2011; Ródenas, 2012). Más allá que en muchos pacientes ocurre una remisión espontánea, el dueño debe ser advertido de que su mascota puede padecer una recaída incluso después de mucho tiempo (Bernardini y Jaggy, 1997).
También se ha reportado que la progresión de la enfermedad puede ser de forma lenta o aguda, llegando hasta la presentación de MGA aguda fulminante y muerte (Díez y Trigo, 2000).

Para obtener un pronóstico satisfactorio de dicha enfermedad se debería tener en cuenta 4 pilares fundamentales: reconocimiento temprano de los episodios de regurgitación, estudio clínico riguroso del paciente para obtener un diagnóstico definitivo acertado, tratamiento correcto y compromiso por parte de los propietarios en cuanto al manejo del paciente (Fitzmaurice, 2011).

Cabe resaltar que es importante tener presente esta patología para que la misma sea diagnosticada a tiempo, ya que la terapia con inhibidores de la AchE cambia la calidad y el tiempo de vida de los pacientes (Suraniti et al., 2010).

CONSIDERACIONES A TENER EN CUENTA EN PACIENTES MIASTENICOS

- La esterilización de las perras miasténicas, una vez que la enfermedad está bajo control es beneficiosa, pues de esa manera se previenen los efectos hormonales (de los ciclos estrales y de la gestación) que pueden exacerbar la MG (Khorzad et al., 2011).
- Como en la mayoría de las enfermedades autoinmunes, las infecciones pueden ser tanto un desencadenante como un agravante de MG por lo tanto se debe intentar evitarlas.
- Si un paciente miasténico debe someterse a drogas anestésicas, será necesario realizar una evaluación pre y postanestésica detallada.
- Existen muchos medicamentos que pueden empeorar la MG al bloquear la función de la unión neuromuscular y por tanto deben ser evitados. Algunos de ellos son: aminoglucósidos, ampicilina, lidocaína, propanolol y otros bloqueadores, procainamida, penicilamina, magnesio, entre otros. Debido a ello como regla general, todo medicamento debe ser usado con precaución en pacientes miasténicos (Suraniti, 2003).
- Está desaconsejada la administración de vacunas y cualquier procedimiento que suponga una situación estresante durante el período activo de la enfermedad (Ródenas, 2012).
- Se debería advertir al propietario sobre la posible ocurrencia de una crisis miasténica, la cual es una emergencia médica por lo tanto requiere ser tratada en forma urgente.

CASO CLÍNICO

El día 6 de Mayo del año 2013 se presentó a consulta en el Centro Hospital Veterinario de Pequeños Animales de la Facultad de Veterinaria (UdelaR), un canino macho de raza Golden Retriever de 8 años de edad y 41 Kilogramos de peso, que responde al nombre de Duke. Ingresó con número de registro 2180/2007.

El motivo de consulta fue porque no paraba de vomitar. Presentaba aproximadamente una semana de evolución.

En cuanto a la anamnesis sanitaria se encontraba desparasitado y con vacunas vencidas. / ž ÿ Ø ƛ Ø Ɲ l· Ŏ ž ÿ ž ű NJ ž Ŏ l· ÿ ƛ ÿ ž Ŝ ÿ dz ÿ l· Ŏ l· ă l· Ŏ ž ÿ l· Ŏ Ŏ Ŝ comida casera, 2 veces al día.

En lo referente a la anamnesis próxima orinaba y defecaba normal, ingería alimento en forma fraccionada para poder tolerarla. El propietario relató que presentaba vómitos aproximadamente 30 minutos luego de ingerido el alimento con aspecto espuma blanca y que tosía al finalizar la ingesta. A pesar de dicho cuadro el apetito se mantenía normal. Hacía 2 días había empezado un tratamiento con metoclopramida.

En el Examen Objetivo General (E.O.G.) no se observaron particularidades. En base a la sintomatología se realizó Examen Objetivo Particular (E.O.P.) de aparato digestivo. En cuanto a la inspección de cavidad bucal no presentaba lesiones, ni presencia de cuerpo extraño. A la palpación esofágica no manifestaba dolor, ni presentaba deformaciones. A nivel abdominal no se evidenciaron hallazgos de relevancia.

Durante la consulta se pudo observar al paciente regurgitar líquido con aspecto clara de huevo, luego de 10 minutos de haber bebido agua.

A partir de los síntomas y del E.O.P. se llegó a un diagnóstico presuntivo de ME. Para confirmar dicha patología se realizó una radiografía simple de incidencia lateral y ventrodorsal de cuello y tórax.

FIGURA 1. Radiografía torácica de incidencia lateral. Se observa dilatación esofágica en su porción cervical y torácica y desplazamiento ventral de la tráquea.

Una vez diagnosticado radiológicamente el ME se realizó una exhaustiva pesquisa mediante paraclínicos (Neospora/Toxoplasma, Hemograma, CPK, medición de TSH y T4) para determinar las posibles causas que desencadenaron el ME; antes de clasificarlo como ME idiopático.
A la espera de los resultados se indicó un tratamiento de manejo nutricional, se sugirió administrar el alimento 3 a 4 veces por día en pequeñas cantidades, con el paciente en posición bípeda (45 a 90 grados de inclinación) mientras comiera y que permaneciera en la misma durante 10 minutos post alimentación. Se indicó omeprazol 20 mg 1 cápsula cada 12 horas en ayuno.

14 de Mayo de 2013
Vuelve a consulta pues continuaba con el cuadro de regurgitaciones. Los dueños notaron que disminuyó de peso y se cansaba con mayor facilidad. En el momento de la consulta presentaba sialorrea. Sigue la rutina indicada de alimentación.
Se continúa con el tratamiento que se indicó anteriormente y se añade cisapride 10 mg cada 8 horas. Se coordinó control en 48 horas.

16 de Mayo de 2013
Vuelve a control a la Unidad de Gastroenterología constatándose una respuesta favorable al tratamiento con cisapride instaurado dos días antes. Este mismo día llegó a consulta con sintomatología respiratoria, debido a esto se le indicó una radiografía de tórax por la sospecha de neumonía secundaria. Su peso al momento fue de 40.400 Kg.

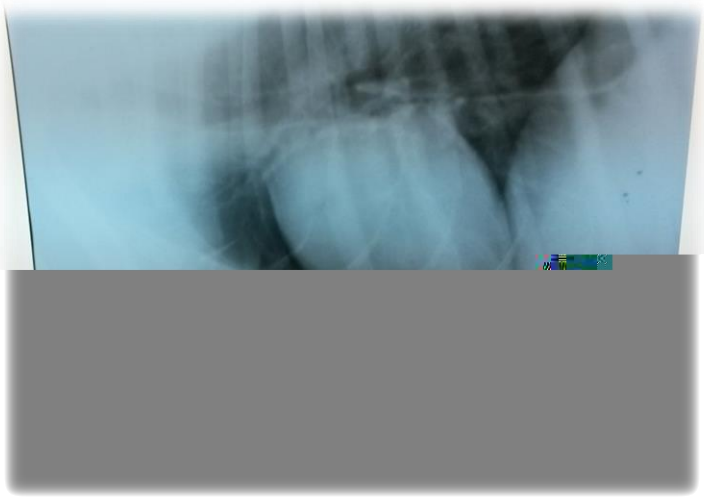

FIGURA 2. Radiografía torácica de incidencia lateral. Presencia de patrón intersticial.

Dado que el paciente se presentó con debilidad progresiva, fatiga e intolerancia al ejercicio así como cambios en el ladrido se plantea una consulta con la Unidad de Neurología por posible diagnóstico de MG.

En dicha Unidad se procedió a realizar el examen neurológico con el fin de efectuar una evaluación sistemática y ordenada de la funcionalidad del sistema nervioso. En el examen general, el estado mental del paciente fue alerta, sin cambios en la conducta.
El examen de los nervios craneanos no presentó particularidades.
La propiocepción conciente evaluada por la prueba de los nudillos fue normal en los 4 miembros.