



Volumen 9, números 1-2, 2000

Miastenia gravis: Diagnóstico y Tratamiento

[Página principal](#)

G.a. Suárez

[Presentación](#)

Department de Neurología. Mayo Clinic. Rochester, Minnesota, EEUU.

[Equipo directivo y comité científico](#)

[Información para los autores](#)

[INDICE](#)

[Revistas Anteriores](#)

[Envío de artículos](#)

[Enlaces a revistas médicas](#)

[Congreso virtual de neurología](#)

RESUMEN. La miastenia gravis es una enfermedad autoinmune que se caracteriza por presentar debilidad muscular fluctuante y fatiga de distintos grupos musculares. La miastenia gravis afecta a individuos de todas las edades, con una predilección por mujeres entre los 20 y 40 años. Los músculos oculares, faciales y bulbares son los más frecuentemente afectados por la enfermedad. Los pacientes con miastenia gravis manifiestan empeoramiento de la debilidad muscular, con infecciones intercurrentes, fiebre y agotamiento físico o emocional. La infección respiratoria (bacteriana o vírica) es la causa más frecuente de provocación. La presencia de anticuerpos contra receptores de acetilcolina en un paciente con manifestaciones clínicas compatibles con la miastenia gravis confirma el diagnóstico. El tratamiento de esta entidad es controvertido y debe ser individualizado, ya que no existe un régimen terapéutico uniforme para todos los pacientes. Entre los tratamientos disponibles testacan los fármacos anticolinesterásicos, los corticosteroides, la plasmaféresis, la inmunoglobulina, los inmunosupresores y la timectomía.

ABSTRACT. Myasthenia gravis is an autoimmune disorder characterized by fluctuating muscle weakness and fatigue of different muscle groups. Myasthenia gravis may affect persons of all ages, but especially women aged 20 to 40 years. The ocular, facial and bulbar muscles are most often involved in this disease. The muscle weakness of patients with myasthenia gravis becomes worse with intercurrent episodes of infection, fever and physical or emotional exhaustion. Respiratory infection (bacterial or viral) is the most frequent trigger factor. The presence of antibodies to acetylcholine receptors in a patient with the clinical features of myasthenia gravis, confirms the diagnosis. Treatment is controversial. Each patient therefore has to be treated individually, as no single treatment is suitable for all patients. Treatment may include anticholinesterase drugs, corticosteroids, plasmapheresis, immunoglobulin, immunosuppressive drugs and thymectomy.

La miastenia gravis (MG) es una enfermedad autoinmune que se caracteriza por la presencia de debilidad muscular fluctuante y fatiga de distintos grupos musculares. Los responsables del fallo en la transmisión sináptica que producen las manifestaciones clínicas son los anticuerpos dirigidos contra los receptores nicotínicos de acetilcolina de la membrana postsináptica en la unión neuromuscular. La prevalencia de la MG es aproximadamente de 5 casos/100.000 personas.

La MG afecta a individuos de todas las edades, con una predilección por mujeres de 20-40 años y varones entre la sexta y séptima décadas de la vida. La MG neonatal afecta a un 15% de los niños de madres miasténicas.

Los síndromes miasténicos congénitos son un grupo de trastornos no autoinmunes en los cuales el margen de seguridad de la transmisión sináptica está comprometida por distintos mecanismos. Se pueden clasificar en presinápticos, sinápticos y postsinápticos.

Las características clínicas son variadas con cuadros graves en la infancia y formas leves en adultos. Engel ha publicado una revisión exhaustiva del tema. En los párrafos siguientes describiré brevemente la patogenia, características clínicas y métodos de diagnóstico de la MG autoinmune; por último, enfatizaré el tratamiento y manejo terapéutico de la MG autoinmune.

PATOGENIA

Probablemente la MG sea una de las enfermedades autoinmunes mejor estudiadas. El defecto principal es una reducción en el número de receptores de acetilcolina en la unión neuromuscular. Los anticuerpos contra receptores para acetilcolina (ACRA) reducen el número de receptores a través de varios mecanismos: bloqueo del receptor, destrucción del receptor vía activación del complemento y aceleración de la endocitosis del receptor. Existe una simplificación histológica de la membrana postsináptica con separación de la distancia entre las membranas pre y postsinápticas. En la MG la cantidad de acetilcolina liberada por la terminas presináptica es normal. Debido a la reducción en el número de receptores, la amplitud del potencial miniatura de placa está reducido. Normalmente, la amplitud de los potenciales de placa es suficiente para desencadenar el potencial de acción. Este exceso de amplitud del potencial de placa motora se ha denominado margen de seguridad y se calcula que es tres veces mayor de lo necesario para llegar al umbral de generación del potencial de acción motor. En algunas uniones neuromusculares el potencial miniatura de placa está reducido a tal punto que no llega al umbral para generar un potencial de acción. Si ello sucede en un número suficiente de uniones neuromusculares, el corolario es la debilidad muscular.

Los ACRA se detectan en un 75-85% de pacientes con MG. Los anticuerpos son heterogéneos y pertenecen a la clase de inmunoglobulinas G. Los mecanismos de formación de los anticuerpos no se conocen con certeza, pero existe suficiente evidencia de que el timo, a través de sus linfocitos, desempeña un papel importante en la patogenia de la enfermedad. Una hipótesis explicaría el mecanismo patogénico de la enfermedad[4]. De acuerdo con esta hipótesis, el timo contiene células semejantes a los miocitos que poseen en su superficie receptores para la acetilcolina. Estas células son vulnerables al daño inmunológico y liberarían la proteína sensibilizante de estímulo antigénico.

Los linfocitos del timo (linfocitos T) estimularían a los linfocitos B, los cuales, a su vez, producirían los ACRA.

CARACTERISTICAS CLINICAS

La MG se caracteriza por debilidad y fatiga muscular que afecta a distintos grupos de músculos. La debilidad muscular empeora con la actividad y mejora con el reposo. Los músculos oculares, faciales y bulbares son los más frecuentes afectados por la enfermedad.

Esta predilección por ciertos grupos musculares se ha atribuido a varios factores, uno de los cuales es la diferencia de temperatura entre estos músculos. Los pacientes con MG manifiestan empeoramiento de la debilidad muscular con infecciones intercurrentes, fiebre, agotamiento físico o emocional. La debilidad muscular puede mejorar con el frío y es la base de uno de los métodos de diagnóstico clínico. Ciertos medicamentos como los antibióticos aminoglucósidos, tetraciclinas, antiarrítmicos y betabloqueantes pueden empeorar la función muscular en pacientes con MG.

La debilidad muscular puede precipitarse de forma aguda con compromiso muscular generalizado pero afectando especialmente a la musculatura bulbar y la función respiratoria. La crisis miasténica se caracteriza por influencia respiratoria que requiere asistencia respiratoria mecánica, y ocurre en el 15-20% de los pacientes con MG. La infección respiratoria (bacteriana o viral) es la causa más frecuente de provocación.

DIAGNOSTICO

Prueba farmacológica.- La primera prueba diagnóstica se realiza generalmente con el cloruro de edrofonio (prueba de Tensilon) endovenoso. La dosis inicial es de 1mg, seguida de 2,3 y 5 mg, en intervalos de 3 a 5 minutos. Se aconseja realizar la prueba en condiciones de doble ciego con la administración de una solución fisiológica como placebo. Se debe disponer de una jeringa con atropina para controlar los síntomas gastrointestinales o, en casos raros, de bradicardia e hipotensión. La prueba de Tensilon debe realizarse con mucho cuidado en pacientes con asma o arritmias cardíacas. Esta prueba es de gran utilidad en pacientes con ptosis o debilidad de los músculos extraoculares y tiene una sensibilidad del 80-95% en pacientes con miastenia gravis ocular (MGO). Se han descrito pruebas falsas positivas en pacientes con enfermedad de neuronamotora, síndrome de Guillain-Barré, síndrome miasténico, tumores de la hipófisis y neuropatías oculares diabéticas. Un 20% de los pacientes con MGO tiene una prueba falsa negativa.

Pruebas electrofisiológicas.- La estimulación repetitiva de distintos nervios es el método electrofisiológico más frecuentemente utilizado para detectar una alteración de la transmisión neuromuscular. La temperatura del miembro que se va a estudiar debe ser mayor de 34°C y el paciente debe abstenerse de tomar inhibidores de la colinesterasa 12 horas antes del estudio. Se aplican de cuatro a seis estímulos a una frecuencia de 2 Hz, antes y después de 30 segundos de ejercicio. Se repiten estos estímulos en intervalos de 1 minuto hasta 5 minutos después de finalizado el ejercicio. La prueba se considera positiva cuando existe una diferencia de amplitud de más del 10% entre el primer y quinto potencial evocado. Esta prueba no es específica de la MG ya que puede ser positiva en otras enfermedades neuromusculares. El electromiograma de fibra aislada (EMGFA) es una prueba más sensible para estudiar la transmisión neuromuscular. Aproximadamente un 90% de los pacientes con MG leve presenta un EMGFA anormal. Un 60% de los individuos con MGO muestran anomalías en el EMGFA de músculos de miembro superior.

Este estudio tampoco es específico de la MG y es más difícil de realizar dada su complejidad técnica.

Anticuerpos contra receptores de acetilcolina.- La presencia de ACRA en pacientes con manifestaciones clínicas compatibles o características de la MG confirma el diagnóstico. Existen tres tipos de anticuerpos: bloqueantes, moduladores y de ligadura. El nivel de anticuerpo no se correlaciona con el cuadro clínico. Los ACRA están presentes en un 75-85% de los pacientes con MG generalizada. Aunque los falsos positivos son raros, se han observado en pacientes con lupus eritematoso y con enfermedades hepáticas autoinmunes.

Estudios radiológicos.- Un 10% de los pacientes de MG padecen timomas. La mayoría de estos tumores son benignos pero son localmente invasores. Por esta razón, se recomienda obtener una tomografía computarizada o una resonancia magnética de tórax en todo paciente diagnosticado con MG.

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 para los pacientes con esta enfermedad. Ningún tratamiento ha demostrado ser eficaz en estudios clínicos rigurosos. En algunos casos, es difícil separar una respuesta terapéutica de la historia natural de la enfermedad, ya que un 22% de los pacientes no tratados experimentan una mejoría espontánea. No existe un régimen terapéutico uniforme para todos los pacientes, de manera que el tratamiento debe ser individualizado. El tratamiento ideal debería ser eficaz, tener efectos secundarios mínimos, ser de fácil administración y de bajo coste. A continuación describiré los tratamientos disponibles

Fármacos anticolinesterásicos.- Este grupo de sustancia prolonga la acción de la acetilcolina en la unión neuromuscular y mejora la debilidad muscular en cierto grupo de pacientes con MG. Estos fármacos son útiles para el tratamiento sintomático de la MG, pero no influyen en la patogenia de la enfermedad. El bromuro de piridostigmina (Mestinon) se utiliza frecuentemente en dosis de 30-60mg cada 3 a 6 horas. La dosis se debe ajustar a la respuesta del paciente. Los efectos secundarios más comunes se deben a los efectos muscarínicos e incluyen: dolores abdominales, diarrea, aumento de la salivación y secreciones respiratorias. También puede ocurrir bradicardia. Para controlar los efectos secundarios, se puede utilizar la atropina o el glicopirrolato y, si dichos efectos son graves, debe considerarse un tratamiento alternativo.

Corticosteroides.- Muchos pacientes mejoran con la administración de corticosteroides. La prednisona en dosis de 1mg /kg/día resulta eficaz en la mejoría de la debilidad muscular. Es importante seguir de cerca al paciente porque en algunos casos una o dos semanas después de comenzar la administración de prednisona los pacientes desarrollan una exacerbación de la debilidad muscular. En la mayoría de casos este empeoramiento se controla con Mestinon o plasmaféresis (PF), pero debe vigilarse la función respiratoria en caso de que el paciente requiera respiración asistida. Una vez obtenida una mejoría máxima, la dosis de prednisona se reduce gradualmente. Algunos pacientes requieren dosis bajas de corticosteroide de forma crónica para evitar remisiones. Los efectos secundarios de los corticosteroides son numerosos e incluyen aumento de peso, cambios en la piel, predisposición al desarrollo de cataratas, úlceras gástricas, infecciones, osteoporosis con necrosis avascular de ciertas articulaciones, cambios psicológicos, etc.. Se debe seguir al paciente para controlar los efectos secundarios.

Plasmaféresis.- La PF es útil y eficaz en pacientes con compromiso respiratorio o bulbar que ponen en riesgo la vida del

paciente. También se utiliza para preparar al apaciente previo a la timectomía y acelerar la recuperación en casos de crisis miasténicas. Los beneficios de la PF son transitorios y en general se tolera bien. Los efectos secundarios más comunes son dificultad en el acceso endovenoso, hipotensión transitoria y arritmias.

Inmunoglobulina.- Recientemente se ha utilizado inmunoglobulina endovenosa (IgeV) en grandes dosis con buenos resultados en pacientes con MG. Se desconoce el mecanismo de acción. La dosis administrada es de 0.4 g/kg/día durante cinco días consecutivos y los beneficios son transitorios. Los efectos secundarios más frecuentes son cefalias, fiebre, mialgias y meningitis aséptica. Otros efectos secundarios descritos incluyen reacciones anafilácticas, hipotensión, insuficiencia renal, accidentes tromboembólicos y transmisiones de hepatitis C.

Inmunosupresores.- La azatioprina es efectiva en dosis de 2-3 mg/kg/día. Se puede realizar sola o combinada con los corticosteroides. La mejoría clínica demora de unos tres a seis meses. Los efectos secundarios más comunes son fiebre, náuseas y depresión de la médula ósea. Se debe controlar el hemograma y debe reducirse la dosis si el número de glóbulos blancos disminuye por debajo de 3.500 unidades. Las enzimas hepáticas aumentan levemente pero es rara la insuficiencia hepática. Se desconocen los efectos secundarios a largo plazo, pero puede existir un aumento del riesgo de desarrollar enfermedades neoplásicas. Las ciclofosfamida es un potente inmunosupresor que se ha utilizado en aquellos pacientes que no han respondido a otras terapias. Una forma de administración descrita incluye una inducción endovenosa de 200 mg/día durante cinco días seguidos de una dosis oral de 3-5 mg/kg. Los efectos secundarios pueden ser graves e incluyen leucopenia, cistitis hemorrágica, síntomas gastrointestinales y anorexia.

En algunos pacientes con MG se utiliza ciclosporina en dosis total de 3-6 mg/kg/día, dividida en dos dosis. Los niveles sanguíneos de 100-150 mg/l se correlaciona con la mejoría clínica. Los efectos secundarios más frecuentes son nefrotoxicidad, hipertensión, cefalea e irtutismo.

Timectomía.- La timectomía es más eficaz en adultos jóvenes (<40 años) con MG generalizada, pero también se benefician de ella otros pacientes. En pacientes con MGO los beneficios de la timectomía no son tan obvios, i existe una demora de seis meses a varios años en la observación de los beneficios de ésta. En general, un 85% de los pacientes mejoran con la timectomía; un 35% entran en remisión, sin necesitar tratamiento farmacológico y un 50% reducen los requerimientos de medicación.

No es posible distinguir radiológicamente a los pacientes con timoma o hiperplasia tímica. Por tanto, estos enfermos deben someterse a la cirugía ya que el timoma puede invadir estructuras adyacentes en el mediastino. Jeretzki ha realizado una revisión reciente de los métodos quirúrgicos y las controversias al respecto de la timectomía.

Crisis miasténicas.- El tratamiento de la crisis miasténica incluye el tratamiento de la función respiratoria con ventilación asistida si la capacidad vital disminuye por debajo de 15 mg/kg. Una vez que se ha intubado al paciente y estabilizado la función respiratoria, generalmente se comienza el tratamiento con PF o corticosteroides endovenosos (1 mg/kg/día). Los pacientes comienzan a mejorar después del tercer día. Las infecciones respiratorias son una de las causas que frecuentemente desencadenan una crisis miasténica.

REFERENCIAS

1. Drachman DB. Myasthenia gravis. N Engl J Med 1994;330:1797-8102.-
2. Engel AG. Myasthenic syndromes. In Engel AG, Franzini-Armstrong C, eds. Myology. 2 ed. New York: McGraw-Hill;1994. P. 1798-835.
3. Engel AG, Ohno K, Milone M, Sine SM. Congenital myasthenic syndromes caused by mutations in acetylcholine receptor genes. Neurology 1997;48 (Suppl 5):S28-35.
4. Steinman L, Mantegazza R. Prospects for specific immunotherapy in myasthenia gravis . FASEB J 1990;4:2726-31.
5. Massey JM. Treatment of acquired myasthenia gravis. Neurology 1997;48 (suppl 5):S46-51.
6. Jaretzki A III, Thymectomy for myasthenia gravis: analysis of the controversies regarding technique and results. Neurology 1997;48 (Suppl 5): S52-63.

Esta página está hospedada en www.medicosecuador.com

Desea más información? [Búsqueda en medicosecuador.com](http://www.medicosecuador.com)

SITIO AFILIADO



www.medicosecuador.com

- Directorio de Médicos
- Directorio de Empresas
- Consulta en Línea a Médicos
- Artículos para Pacientes
- Artículos para Médicos
- Congresos Médicos

Buscar