

# ¿Pensó en **Miastenia Gravis?**

Una serie de artículos que actualizan el tema y alertan acerca de un cuadro a menudo subdiagnosticado. IntraMed le ofrece una puesta al día en una patología no siempre tomada en cuenta.

*[www.intramed.net](http://www.intramed.net)*



AHORA, CON EL RESPALDO DE ROEMMERS

# MESTINON®

BROMURO DE PIRIDOSTIGMINA

Mestinon es básico e imprescindible en el tratamiento sintomático de la **Miastenia Gravis** en todo el mundo. (FAIAM)

Mestinon es único e irremplazable en el tratamiento sintomático de la **Miastenia Gravis**. (CADIMI)

#### PRESENTACIONES:

Mestinon (Bromuro de piridostigmina 60 mg) comprimidos birranurados x 100.

Mestinon TS (Bromuro de piridostigmina 180 mg) comprimidos x 30.

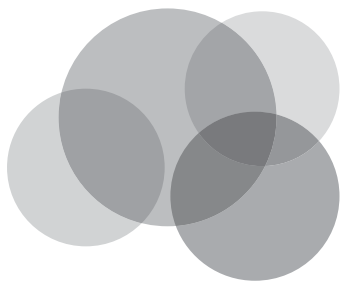


**ROEMMERS**

CONCIENCIA POR LA VIDA

[www.roemmers.com.ar](http://www.roemmers.com.ar)

Mestinon 60mg cuenta con cobertura del 100 % garantizada para todas las personas con MG en Argentina, tengan o no cobertura social. (Resolución del Ministerio de Salud N° 791/1999 y Resolución del Ministerio de Salud N° 435/2004).



**D**esde hace más de un año, **IntraMed** trabaja en un proyecto orientado a la divulgación, en la comunidad médica, de un grupo de patologías conocidas como **“enfermedades raras”**.

En nuestro portal, se han estado publicando una serie de artículos acerca de muchas de estas patologías y los recursos de referencia para acceder a los especialistas en cada tema.

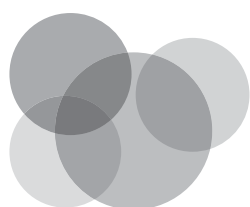
Actualmente hemos publicado una **“Guía de Recursos en Enfermedades raras”**.

La recopilación de trabajos científicos sobre Miastenia Gravis forma parte de ese proyecto.



**IntraMed**

www.intramed.net



## ¿Pensó en Miastenia Gravis?

Compilación de una serie de artículos que actualizan el tema y alertan acerca de un cuadro a menudo subdiagnosticado.

IntraMed le ofrece una puesta al día en una patología no siempre tomada en cuenta.

# Índice temático

- 1 Fisiopatología de la Miastenia Gravis**  
James F. Howard, Jr, MD, editor  
Myasthenia Gravis, a Manual for the Health Care Provider  
En IntraMed: <http://www.intramed.net/57856>
- 2 Miastenia Gravis: su manejo en situaciones especiales**  
Crisis colinérgica, anestesia, embarazo, MG transitoria en el neonato, síndromes congénitos, inducción farmacológica.  
Dr. James F. Howard, Jr, Foundation of America. Inc., pp 24-28.  
En IntraMed: <http://www.intramed.net/58104>
- 3 Evolución de la Miastenia Gravis**  
Evolución clínica de la MG y el impacto de distintos factores y del tratamiento.  
Dres. Grob D, Brunner N, Namba T, y otros. Muscle Nerve 2008;37:141-149.  
En IntraMed: <http://www.intramed.net/58155>
- 4 Miastenia Gravis durante el embarazo**  
Seguridad y eficacia de los tratamientos durante el embarazo, el parto y la lactancia.  
Dres. Ferrero S, Esposito F, Biamonte M, y otros. Expert Rev Neurother 2008;8:979-988.  
En IntraMed: <http://www.intramed.net/58159>
- 5 Miastenia Gravis generalizada seronegativa**  
Presentación de un caso y revisión del tema.  
Dres. Brance ML, Coloccini R, Miljevic JN. Htal J. B. Alberdi, Rosario, Santa Fe.  
En IntraMed: <http://www.intramed.net/58160>
- 6 Miastenia ocular, diagnóstico y tratamiento**  
Informe sobre el cuadro clínico, el diagnóstico y el tratamiento de la miastenia ocular.  
Dres. Luchanok U, Kaminski HJ. Current Opinion in Neurology 2008.  
En IntraMed: <http://www.intramed.net/58216>

# 1 Fisiopatología de la Miastenia Gravis

James F. Howard, Jr, MD, editor

Myasthenia Gravis, a Manual for the Health Care Provider | En IntraMed: <http://www.intramed.net/57856>

## Anatomía

La región de la unión neuromuscular se conoce como la placa motora terminal. Las neuronas motoras que parten de la médula ósea van por sus respectivas raíces, plexos y nervios periféricos e ingresa en los músculos. Allí, los axones se ramifican e inervan entre 10 y 500 fibras musculares. En esta región, llamada nervio terminal, se pierde la mielina. Esta zona altamente especializada forma un pequeño bulbo o botón terminal dentro del cual hay vesículas sinápticas que contienen el neurotransmisor acetilcolina.

## Farmacología: neurotransmisores

La síntesis de la acetilcolina se produce en el nervio terminal por reacción química del acetato más la colina mediada por la enzima colina acetiltransferasa. La acetilcolina queda guardada en 3 tipos de vesículas: las de liberación rápida, que son las primeras en ser liberadas ante el estímulo nervioso, el depósito de movilización y las vesículas donde se produce la síntesis de acetilcolina y su "envasado" en las vesículas.

## Fisiología

La liberación del neurotransmisor es de dos tipos: la liberación espontánea por interacción de un solo quantum de acetilcolina con su receptor, y la liberación evocada de la acetilcolina, que produce una despolarización transitoria de la membrana posináptica en respuesta a una liberación sincronizada de numerosos quantum de acetilcolina, llamada potencial de la placa terminal. Si el potencial de la placa terminal es de suficiente magnitud, se excede el potencial de acción umbral y se genera un potencial que se propaga a lo largo de la membrana del músculo.

Los episodios presinápticos de la transmisión neuromuscular incluyen el potencial de acción del nervio que despolariza la membrana axonal y produce un aumento de la conductancia del calcio dependiente del voltaje. El ingreso del calcio extracelular en el axón terminal inicia la liberación de la acetilcolina. La exocitosis del contenido de las vesículas sinápticas se produce en zonas de liberación altamente especializadas, y la acetilcolina se descarga en la hendidura sináptica. Hay una rápida difusión a lo largo de la hendidura sináptica hacia los receptores de la acetilcolina.

La unión de la acetilcolina con sus receptores específicos produce un aumento de la permeabilidad del sodio y del potasio de 1 milisegundo de duración que despolariza localmente la zona de la placa terminal con un potencial de acción que produce la contracción muscular. La despolarización sináptica finaliza por difusión pasiva de la acetilco-

lina hacia fuera de las hendiduras sinápticas y por su descomposición en acetato y colina por la acetilcolinesterasa.

En la Miastenia Gravis (MG) adquirida, la acetilcolina es liberada en cantidades normales, pero su acción está distorsionada y simplificada en la membrana posináptica del músculo. También está reducido el número de receptores de la acetilcolina, y existen anticuerpos adheridos a la membrana.

Las siguientes observaciones señalan que la MG es una enfermedad autoinmunitaria:

- » Los pacientes con MG generalmente tienen otras afecciones autoinmunitarias.
- » La transmisión neonatal de una forma transitoria de las enfermedades autoinmunitarias también se observa en la MG.
- » El tratamiento con corticosteroides y otros agentes inmunosupresores produce mejoría de la MG.
- » La enfermedad mejora luego de la extracción de linfa por drenaje del conducto torácico y empeora por la administración de una proteína linfática (probablemente inmunoglobulina G [IgG]) de alto peso molecular).
- » El recambio de plasma que elimina los anticuerpos circulantes produce una mejoría transitoria en la mayoría de los pacientes con MG.
- » El suero de los pacientes con MG contiene anticuerpos contra los receptores de la acetilcolina, pero este hallazgo no se da en todos los casos.
- » En el músculo del paciente con MG hay moléculas de IgG y de componentes del complemento que están adheridas a la placa posináptica de la membrana.

## Timo

Desde hace tiempo, se sospecha la participación del timo en la MG. Un 10% de estos pacientes tiene tumor de la glándula, y un 70% tiene hiperplasia del timo que señala una actividad inmunitaria aumentada. El timo posee todos los elementos necesarios para la patogénesis de la MG. De todas maneras, hay pacientes que tienen timomas sin MG, y la enfermedad puede aparecer años después de extirpado el tumor. Cuando coexiste el timoma con la MG, ésta es de mayor intensidad.

## Cuadro clínico

### Características y evolución de la MG

La ptosis o la diplopía es el síntoma inicial en dos tercios de los pacientes. En un 16% de los pacientes, el síntoma inicial es la dificultad para masticar, tragar o hablar y, en un 10%, se observa debilidad en los miembros.

La debilidad de la MG se caracteriza porque fluctúa durante el día y aumenta con el correr de las horas diurnas. Los síntomas oculares se manifiestan al leer, mirar cine o televisión o manejar un vehículo. Un interrogatorio más profundo y sutil permite detectar antecedentes leves de estos síntomas mucho antes de que se manifiesten ostensiblemente.

En el paciente sin tratamiento, la enfermedad es, por lo general, progresiva y, antes de la inmunoterapia, una tercera parte de los pacientes mejoraba espontáneamente, otra tercera parte empeoraba y la tercera restante fallecía por la enfermedad.

Los factores intercurrentes que empeoran la evolución son: infecciones (especialmente las virales respiratorias), alteraciones de la tiroides, embarazo y fármacos que afectan la transmisión neuromuscular.

En el interrogatorio, el médico debe indagar si el paciente está tomando fármacos que empeoran el cuadro de MG. Estos agentes son:

- » Succinilcolina, tubocurarina y otros agentes bloquean-tes neuromusculares.
- » Quinina, quinidina y procainamida.
- » Antibióticos:
  - Aminoglucósidos: gentamicina, kanamicina, estreptomycin, neomicina.
  - Quinolonas: ciprofloxacina, levofloxacina, norfloxacina, ofloxacina, pefloxacina.
  - Macrólidos: eritromicina, azitromicina.
- » Beta-bloqueantes.
- » Bloqueantes cálcicos.
- » Sales de magnesio.
- » Agentes de contraste a base de yodo.

### Examen físico

Es imprescindible que el examen físico detecte debilidades en distintos grupos musculares al probar su fuerza. La mayoría de los pacientes presenta debilidad en los músculos oculares, en especial en el recto medio del ojo, lo que produce asimetrías visibles. El músculo frontal suele estar crónicamente contraído para compensar la ptosis palpebral, lo que le da a la persona un semblante de preocupación o de sorpresa. El cierre de los párpados está debilitado en casi todos los pacientes con MG y puede ser la única debi-

lidad residual después de una remisión completa.

La debilidad de los músculos orofaríngeos produce cambios en la voz, dificultades al masticar y tragar y alteración del aspecto facial. La debilidad del músculo del velo del paladar puede hacer que los líquidos retornen por la nariz durante la deglución.

### Clasificación de la MG

El grupo de trabajo de expertos de la Myasthenia Gravis Foundation of America realizó una clasificación diseñada para identificar subgrupos de pacientes con MG que comparten distintos aspectos clínicos de la gravedad o del pronóstico de la enfermedad. La clasificación no sirve para evaluar la evolución. La Tabla 1 muestra la clasificación de la MG facial.

Grado	Tipo de debilidad
<b>Clase I</b>	Cualquier debilidad ocular. Puede tener debilidad al cerrar los ojos. La fuerza de los músculos restantes es normal.
<b>Clase II</b>	Debilidad leve que afecta los músculos extraoculares. También puede haber debilidad de los músculos oculares.
<b>Clase IIa</b>	Afecta predominantemente una extremidad, los músculos del tronco y del cuello o ambos. Puede haber discreto compromiso de los músculos orofaciales.
<b>Clase IIb</b>	Afecta predominantemente los músculos orofaríngeos, los respiratorios o ambos. También puede haber compromiso de un miembro de los músculos del tronco y del cuello o de ambos.
<b>Clase III</b>	Debilidad moderada que afecta los músculos extraoculares. También pueden estar afectados en cualquier grado los músculos oculares.
<b>Clase IIIa</b>	Afecta predominantemente un miembro, los músculos del tronco y del cuello o ambos. Puede haber menor compromiso de los músculos orofaríngeos.
<b>Clase IIIb</b>	Afecta predominantemente los músculos orofaríngeos, los respiratorios o ambos.
<b>Clase IV</b>	Debilidad severa que afecta los músculos extraoculares. También puede haber debilidad de los músculos oculares de cualquier intensidad.
<b>Clase IVa</b>	Afecta predominantemente los músculos de una extremidad o los del tronco y del cuello.



<b>Clase IVb</b>	Afecta predominantemente los músculos orofaríngeos, los respiratorios o ambos. Puede también afectar en menor grado un miembro, los músculos del tronco y del cuello o ambos.
<b>Clase V</b>	Debilidad muy grave que requiere intubación con apoyo respiratorio mecánico o sin él. La necesidad de un tubo para alimentarse sin intubación coloca al paciente en clase IVb.

## Genética de la MG

La forma autoinmunitaria de la MG no se transmite por herencia mendeliana, pero los hijos de padres con MG tienen alrededor de 1000 veces más posibilidades de presentar la enfermedad que el resto de la población.

El complejo antigénico de leucocitos humanos (HLA) ocupa una extensa región del cromosoma 6p21 y se divide en 3 regiones o clases: las clases 1 y 2 contienen genes que codifican las moléculas de la membrana que presentan epítopos antigénicos a los linfocitos. Esta combinación de genes está asociada con un gran número de enfermedades autoinmunitarias o relacionadas con la inmunidad. Ciertos tipos de HLA predisponen a la MG, mientras que otros la rechazan.

## Procedimientos diagnósticos en la MG

### Pruebas físicas

Además del examen físico y la inspección del rostro, que es de gran utilidad, se utilizará la prueba de la debilidad de las mandíbulas al abrirlas manualmente contra la resistencia del paciente. A una persona sana es imposible abrirle las mandíbulas.

En el 20% de los pacientes con MG, la debilidad se inicia en los músculos de un miembro o del cuello y tronco. Los flexores del cuello se afectan con mayor frecuencia que los extensores y que los músculos tríceps y deltoides.

### Prueba del edrofonio

El edrofonio y otros inhibidores de la colinesterasa retardan la descomposición de la acetilcolina por inhibición de la acetilcolinesterasa, lo que prolonga la interacción entre la acetilcolina y sus receptores en la membrana posináptica. La debilidad de un determinado grupo muscular se mejora con esta prueba y su máxima utilidad es cuando revierte una ptosis palpebral o mejora el habla, que son territorios que el paciente puede mejorar con esfuerzos voluntarios. La sensibilidad de la prueba del edrofonio oscila entre el 60% y el 90% en la MG de los músculos oculares y es aún mayor en la MG generalizada. Esta prueba no es específica y se puede ver en pacientes con aneurismas intracraneales, tumores cavernosos, lesiones del encéfalo, etc.

La dosis promedio de edrofonio es de 3,3 mg por vía intravenosa, pero se puede aumentar si dentro de los 60 segundos no se observó respuesta favorable. Los pacientes que no responden con esta prueba pueden hacerlo luego de la inyección intramuscular de 0,5 mg de metilsulfato de neostigmina.

La prueba del edrofonio puede producir náuseas, calambres gástricos, sialorrea, sudoración y fasciculaciones. La prueba deberá hacerse disponiendo de atropina para contrarrestar los ocasionales casos de bradicardia intensa. El efecto de los inhibidores de la colinesterasa sobre los músculos oculares puede evaluarse mejor con electromiografía, tonometría, oculografía y pruebas de motilidad ocular.

## Anticuerpos

Anticuerpos contra los receptores de la acetilcolina (ACRAc): La determinación de ACRAc es una prueba esencial de diagnóstico para la MG. Estos anticuerpos se encuentran en el 80% de los pacientes con MG generalizada y en el 55% de los que tienen debilidad ocular. La presencia de ACRAc confirma el diagnóstico de MG, pero su ausencia no lo excluye. Los resultados falso-positivos con la determinación de ACRAc son raros, pero pueden verse en otras enfermedades autoinmunitarias.

Otros autoanticuerpos: En el suero de muchos pacientes con MG se encuentran autoanticuerpos contra varios antígenos del músculo, especialmente en aquellos con timomas o comienzo tardío de la MG. Estos anticuerpos no son patogénicos, pero se encuentran más a menudo en pacientes con grados más severos de la enfermedad, lo que sugiere que la intensidad de la enfermedad se relaciona con una respuesta humoral más vigorosa contra muchos antígenos.

Los anticuerpos antititina se encuentran en pacientes con comienzo tardío de la enfermedad o con timomas y, por lo tanto, son biomarcadores de timoma en pacientes jóvenes. Los anticuerpos anti-RyR se encuentran en el 75% de los pacientes con timomas y en aproximadamente entre el 10 y el 20% de las MG sin timoma. Su sensibilidad para detectar timomas es del 70%.

Los anticuerpos del receptor músculo-específico de tirosina quinasa, un componente de la superficie de la membrana esencial para la transmisión neuromuscular, se encuentran en el 35-50% de los pacientes con MG que son seronegativos para los ACRAc.

## Pruebas de electrodiagnóstico

Estimulación repetida del nervio: La estimulación repetida de un nervio que inerva un músculo sintomático muestra una caída de la respuesta luego de una serie sucesiva de estímulos. La medicación con anticolinesterasas se debe suspender 12 horas antes de la prueba.

Cuando la estimulación repetida de un nervio es normal y existe una fuerte sospecha de alteración en la unión neuro-



muscular, se realizará un electromiograma de fibra aislada de, al menos, un músculo sintomático. Cuando el electromiograma de fibra aislada es normal y persiste la sospecha de alteración en la unión neuromuscular, se repetirá el estudio en otro músculo.

En los laboratorios con disponibilidad de electromiograma de fibra aislada, será el estudio de primera opción, ya que es más sensible que la estimulación repetida de un nervio.

La respuesta decreciente ante la estimulación repetida de un nervio se observa más a menudo en los músculos proximales, como los faciales, el bíceps, el deltoides y el trapecio.

### **Electromiograma de fibra aislada**

El electromiograma de fibra aislada es la prueba clínica más sensible de transmisión neuromuscular y muestra aumentos del jitter (variaciones de la latencia entre un estímulo y la respuesta) en casi todos los pacientes con MG. El jitter alcanza su máxima variación en los músculos débiles. En la debilidad muscular extraocular, el jitter aumenta en el músculo extensor común de los dedos en casi el 90% de los pacientes.

El aumento del jitter es un signo inespecífico de transmisión neuromuscular anormal y, por lo tanto, se puede ver en otras afecciones neurológicas motoras. Un jitter normal en un músculo con debilidad contráctil excluye alteraciones de la transmisión neuromuscular como causa de la debilidad.

### **Enfriamiento muscular**

La debilidad de un músculo en la MG mejora habitualmente al enfriar el músculo. Ésta es la base de la prueba del apósito con hielo, donde el enfriamiento de una ptosis palpebral mejora la elevación del párpado. Se aplica un apósito con hielo sobre el párpado afectado durante un período de dos minutos y se determina el grado de mejoría.

Se pueden observar pruebas positivas en casos donde incluso la prueba del edrofonio dio negativa. Un metanálisis de 6 estudios mostró que la prueba del enfriamiento muscular tiene una sensibilidad del 89% y una alta especificidad en los pacientes con MG y que es de particular valor en los casos de ptosis palpebral.

### **Al resumir los estudios diagnósticos se observa que:**

» La prueba del edrofonio suele ser diagnóstica en pacientes con ptosis palpebral o con oftalmoparesis, pero es menos útil para estudiar otros músculos.

» La presencia de ACRAc o de anticuerpos del receptor músculo-específico de tirosina quinasa asegura el diagnóstico de MG, pero su ausencia no excluye la enfermedad.

» La estimulación repetida del nervio confirma el deterioro de la transmisión neuromuscular, pero suele ser normal en la lesión ocular leve o pura.

» El electromiograma de fibra aislada muestra un aumento del jitter en casi todos los pacientes con MG y un jitter normal excluye la MG como causa de debilidad del músculo.

» Ninguno de los estudios electrodiagnósticos son específicos de la MG.

» El método del enfriamiento muscular es de técnica simple y es de alta sensibilidad y especificidad en los pacientes con ptosis palpebral.

» Estudios complementarios.

» Una vez diagnosticada la MG, se deben estudiar la función tiroidea y los valores de vitamina B12 en suero; asimismo se debe realizar una radiografía de tórax y, si es posible, una tomografía computada para detectar tumores. Se llevará a cabo una prueba de tuberculina si se contempla una prueba de inmunosupresión.



## 2 Miastenia Gravis: su manejo en situaciones especiales

Crisis colinérgica, anestesia, embarazo, MG transitoria en el neonato, síndromes congénitos, inducción farmacológica.

Dr. James F. Howard, Jr, Foundation of America. Inc., pp. 24-28 | En IntraMed: <http://www.intramed.net/58104>

### Crisis miasténica o colinérgica

La crisis miasténica es una insuficiencia respiratoria por debilidad miasténica. En la mayoría de las crisis se pueden identificar cuadros precipitantes como la infección, la aspiración, la cirugía o el cambio de medicación. La crisis responde a un exceso de inhibidores de la colinesterasa (InC) y era más común antes de la aparición del tratamiento inmunosupresor, cuando se utilizaban dosis elevadas de InC.

En los pacientes con miastenia gravis (MG) que tienen síntomas respiratorios progresivos, no existe un solo factor que determine la necesidad de soporte ventilatorio. El enfoque más seguro es internar al paciente en la unidad de terapia intensiva (UTI) para hacer una vigilancia estrecha de su función respiratoria. La medida más acertada respecto de la necesidad de asistencia respiratoria es la determinación seriada de la fuerza inspiratoria negativa (FIN). La ventilación mecánica se hace necesaria cuando la FIN es  $< -20$  cm H<sub>2</sub>O, cuando el volumen corriente es  $< 4-5$  cc/kg de peso corporal y la capacidad respiratoria máxima es  $< 3$  veces el volumen corriente o cuando la capacidad vital forzada es  $< 15$  cc/kg peso corporal. Se puede utilizar una máscara, pero es importante la rápida colocación de un tubo endotraqueal. Se recomienda un respirador con volumen controlado para brindar volúmenes de 400-500 cm y suspiros cada 10-15 minutos. La presión del adaptador debe ser controlada con frecuencia así como también la posición del tubo mediante una radiografía de tórax. La respiración asistida se utiliza cuando los esfuerzos respiratorios espontáneos del paciente estimulan el respirador. La atmósfera enriquecida con oxígeno se aplica cuando el oxígeno arterial es  $< 70$  Mm Hg. El gas inspirado debe estar humedecido hasta un 80% a 37 °C para evitar la sequedad del árbol traqueobronquial. Se debe proceder a aspirar periódicamente las secreciones traqueales mediante técnicas asépticas. Los tubos endotraqueales de baja presión y el adaptador de alta compliance son tolerados durante períodos largos y obvian la necesidad de la traqueotomía.

Muchas series de casos informan que, en las crisis miasténicas, la inmunoglobulina intravenosa (Iglv) y el intercambio plasmático son beneficiosos a corto plazo. Si bien hay estudios retrospectivos que indican que ambas son igualmente efectivas se han publicado trabajos retrospectivos que hablan de la superioridad de la plasmaféresis.

Los InC pueden suspenderse en forma segura una vez que el paciente ha sido ventilado, ya que se elimina la posibilidad de una sobredosis colinérgica y permite determinar la gravedad de la enfermedad. Una vez controlados los factores precipitantes y ya pasada la crisis, estos medicamentos

pueden ser administrados en dosis bajas y titulados hasta hallar la dosis óptima. Cuando la fuerza respiratoria mejora, se puede comenzar el destete del respirador durante 2-3 minutos por vez e ir aumentando según la tolerancia. Se puede proceder a la extubación cuando el FIN supera los  $-20$  cm de H<sub>2</sub>O, y la presión espiratoria es  $> 35-40$  cm H<sub>2</sub>O. El volumen corriente debe superar los 5 cm/kg, lo que corresponde a una capacidad vital de, al menos, 1000 cm. Si el paciente continúa con fatiga o disnea, la extubación se postergará aun si estos valores y los gases en sangre son normales.

### Manejo anestésico de la miastenia gravis

El estrés de la cirugía y ciertos fármacos que se administran en el perioperatorio pueden empeorar la debilidad de la MG. Como regla, se prefiere la anestesia local o raquídea en lugar de la anestesia inhalatoria. Se deben evitar los bloqueantes neuromusculares o se debe utilizarlos escasamente. La relajación muscular adecuada puede obtenerse solo con la inhalación de agentes anestésicos. La dosis requerida de bloqueantes de la despolarización puede ser mayor que la requerida por los pacientes no miasténicos, pero las dosis bajas causan un bloqueo pronunciado o persistente que obliga a la respiración asistida posoperatoria.

### Embarazo

La MG puede mejorar, empeorar o permanecer sin cambios durante el embarazo, y no es infrecuente que los primeros síntomas de la enfermedad comiencen durante el transcurso de éste o en el posparto. Es común el empeoramiento durante el tercer trimestre de embarazo, y en las siguientes gestaciones es más común la exacerbación en el posparto. Al final del embarazo, puede producirse la remisión completa. El examen clínico al comienzo del embarazo no permite pronosticar la evolución durante la gestación. El embarazo es más difícil de manejar al comienzo de la MG, y se recomienda que las mujeres afectadas por MG queden embarazadas en la época en que su enfermedad está estable.

La necesidad de un aborto terapéutico por causa de la MG es infrecuente o nula, y la frecuencia de abortos espontáneos no va en aumento. Los InC orales son el tratamiento de primera línea durante el embarazo. Los InC intravenosos están contraindicados, ya que pueden provocar contracciones uterinas. La prednisona es el agente inmunosupresor de elección. No se recomiendan los inmunosupresores por su efecto mutagénico potencial. Sin embargo, otros especialistas sostienen que la azatioprina y también la ci-

closporina pueden ser usadas en forma segura durante el embarazo (Ferrero S, 2005) pero se han descrito casos de malformación fetal cuando la azatioprina fue recibida antes de la concepción. Hasta no tener más información, no se recomienda el micofenolato mofetil durante el embarazo. La plasmaféresis y la IgIV se han indicado en casos en los que se requería una mejoría inmediata y transitoria durante el embarazo.

El sulfato de magnesio no está indicado para el manejo de la preeclampsia, debido a sus efectos bloqueantes neuromusculares. Los barbituratos son un tratamiento adecuado. El trabajo de parto y el parto son habitualmente normales. Para el parto o la operación cesárea se prefiere la anestesia regional. La MG no afecta el músculo liso uterino y, por lo tanto, no se compromete el primer estadio del trabajo de parto. En el segundo estadio, hay riesgo de fatiga del músculo estriado, y puede ser necesario el uso de fórceps o vacuo extractor.

La debilidad derivada del pasaje transplacentario de autoanticuerpos patógenos de la madre puede manifestarse en el feto en el útero como artrogriposis, debilidad de los movimientos fetales, polihidramnios por fallas en la deglución fetal, hipoplasia pulmonar por reducción de los movimientos respiratorios fetales, hidropesía fetal y muerte del feto. Es probable que la falta de movimientos fetales sea el factor responsable de este fenotipo complejo, también conocido como secuencia (o síndrome) de deformación fetal akinésica. Se produce cuando los anticuerpos específicos contra las isoformas fetales de los receptores de acetilcolina (RAC) atraviesan la placenta y paralizan el feto en el útero. No hay una correlación directa entre la gravedad de la enfermedad materna y esta condición fetal. La disminución de los movimientos fetales es una indicación de plasmaféresis o IgIV. El nacimiento de un niño con artrogriposis obliga a investigar la MG en la madre.

Las complicaciones del embarazo por la MG también pueden provenir de una enfermedad autoinmunitaria coincidente o de una disfunción inmunológica subyacente.

La lactancia no es un problema para las madres miasténicas, a pesar del riesgo teórico de que los anticuerpos RAC maternos pasen al recién nacido.

### **Miastenia gravis neonatal transitoria (MGNT)**

El 10-20% de los recién nacidos de madres con MG mediada inmunológicamente sufren una forma temporaria de MG. La gravedad de los síntomas no se correlaciona con la gravedad de los síntomas de la madre. El nivel de anticuerpos maternos se correlaciona con la frecuencia y la gravedad de la MGNT, la cual ocurre raramente en los niños de madres seronegativas. Es posible que los futuros hijos de una madre afectada que ha tenido un hijo con MGNT también estén afectados. Estos niños son hipotónicos y se alimentan mal durante los 3 primeros días. En algunos recién nacidos, los síntomas pueden retrasarse 1-2 días. Los síntomas suelen tardar menos de 2 semanas en manifestarse pero pueden continuar durante unas 12 semanas, lo cual se correlaciona con la vida media de los anticuer-

pos neonatales. No se sabe bien por qué algunos recién nacidos presentan debilidad y otros no, a pesar de tener concentraciones iguales de anticuerpos. Algunas madres con anticuerpos dirigidos específicamente contra los RAC fetales pueden estar asintomáticas, lo cual hace más difícil el diagnóstico de MGNT.

Todos los niños nacidos de madres miasténicas deben ser examinados cuidadosamente al nacer. La detección de anticuerpos en el niño es una evidencia importante, aunque las madres sean seronegativas y hayan dado a luz a niños afectados seronegativos. La mejoría luego de una inyección de 0,1 mg/kg de edrofonio apoya el diagnóstico de MGNT, pero puede ser difícil evaluar la respuesta al fármaco en un neonato intubado y ventilado. La mejoría después del edrofonio no distingue la MGNT de algunos síndromes miasténicos congénitos. Una disminución de la respuesta a la estimulación repetitiva de un nervio confirma la transmisión neuromuscular anormal, pero tampoco distingue la MGNT de aquellos síndromes.

Los recién nacidos afectados con trastornos de la deglución o respiratorios requieren tratamiento sintomático con InC. En los pocos niños que presentan debilidad respiratoria, estaría indicada la plasmaféresis.

### **Miastenia gravis inducida por d-penicilamina**

La d-penicilamina se utiliza para el tratamiento de la artritis reumatoidea, la enfermedad de Wilson y la cistinuria. Raramente, los pacientes tratados con d-penicilamina durante varios meses desarrollan un síndrome miasténico que desaparece al suspender la medicación. En general, la miastenia inducida por la d-penicilamina es leve y se limita a los músculos oculares. El diagnóstico suele ser difícil debido a que la debilidad puede pasar inadvertida cuando la artritis es grave. El diagnóstico se confirma por la respuesta a los InC, la presencia de anomalías características en el electromiograma y anticuerpos anti-RAC en el suero. Es posible que la d-penicilamina estimule o realce una reacción inmunológica contra la unión neuromuscular. Los InC suelen aliviar los síntomas. Es común que la respuesta miasténica provocada por la d-penicilamina remita dentro del año de haber suspendido el fármaco. Si, a pesar de la suspensión los síntomas miasténicos persisten, la MG debe ser tratada como una MG adquirida.

### **Síndromes miasténicos congénitos (SMC)**

Los SMC comprenden un grupo heterogéneo de trastornos no inmunológicos determinados genéticamente por varias anomalías de la transmisión neuromuscular. Desde el punto de vista individual y colectivo, estos trastornos son poco frecuentes, y algunas formas sólo han sido descritas en 1 o 2 familias. En la mayoría de las formas, los síntomas están presentes al nacer, pero en otros, los síntomas pueden aparecer recién en la primera infancia o, aun en el comienzo de la adultez. Excepto la MGNT, todas las miastenias que comienzan al nacer son genéticas. La MG que comienza en la lactancia o la niñez puede ser genética o adquirida.

Se sabe o se presume que todas las formas genéticas de

la MG son transmitidas por herencia autonómica recesiva, excepto el síndrome de las cadenas lentas, el cual se hereda en forma autonómica dominante. Algunas tienen cuadros clínicos o electrodiagnósticos característicos, pero en muchas, la forma específica solo puede ser determinada mediante estudios genéticos o estudios morfológicos y electrofisiológicos especializados realizados en una muestra de biopsia.

Existe una predominancia masculina de 2:1. En la infancia, pueden aparecer oftalmoparesia y ptosis así como también una paresia facial leve. La oftalmoplejía suele ser incompleta al comienzo, pero puede progresar hasta la parálisis completa durante la lactancia o la infancia. Algunos niños desarrollan fatiga generalizada y debilidad, las que suelen ser leves comparadas con la oftalmoplejía. Es raro el distrés respiratorio.

La existencia de miastenia congénita se debe sospechar en cualquier recién nacido o lactante con ptosis u oftalmoparesia. La debilidad que varía de tiempo en tiempo debe hacer sospechar la miastenia. En los niños de más edad, un interrogatorio cuidadoso permitirá detectar a otros familiares afectados.

La inyección subcutánea de edrofonio produce a menudo una mejoría transitoria de la motilidad ocular. En algunos músculos de las extremidades, se observa una respuesta disminuida a la estimulación repetitiva de un nervio, pero si los músculos de las manos muestran una respuesta normal puede ser necesario probar los músculos proximales o faciales. La combinación del examen clínico, la respuesta a los InC y los hallazgos electromiográficos suelen ser suficientes para hacer el diagnóstico definitivo de miastenia congénita y, en algunos casos, para caracterizar el subtipo.

En muchas formas de SMC, los InC disminuyen o atenúan la debilidad muscular de las extremidades. La debilidad de los músculos oculares responde menos a estos fármacos. En algunos niños, la debilidad responde a la 3,4-diaminopiridina. La timectomía y la inmunosupresión no son efectivas.

### **Deficiencia congénita de RAc**

La mayoría de los pacientes con miastenia congénita tiene una deficiencia primaria de RAc. Se ha descrito un grupo genéticamente heterogéneo con más de 50 mutaciones, con herencia autonómica recesiva o esporádica. La edad del comienzo de los síntomas oscila entre la lactancia y la adultez. Las manifestaciones clínicas incluyen hipotonía, insuficiencia respiratoria, debilidad de los músculos oculares y bulbares y deformidades esqueléticas. Los hallazgos en los estudios electrodiagnósticos no se distinguen de los correspondientes a la MG autoinmunitaria.

### **Deficiencia de acetilcolina transferasa (ACT)**

Esta condición, previamente denominada SMC con apnea episódica o miastenia infantil familiar, tiene cuadros clíni-

cos y electrofisiológicos característicos que difieren de los SMC. La hipotonía generalizada se presenta al nacer, y la evolución del recién nacido se complica por episodios repetidos de apneas que ponen en riesgo la vida y dificultan la alimentación. Puede haber artrogriposis. En general, la función de los músculos oculares es normal. Unas semanas después de nacer, el niño recupera fuerza y, en última instancia, respira sin ayuda. Sin embargo, los episodios de apneas riesgosas ocurren repetidamente durante la infancia y la niñez, y aun en la vida adulta. A menudo, un hermano sufre muerte súbita, y puede ser que no se sospeche la ocurrencia de la enfermedad hasta que nazca el segundo niño afectado.

El edrofonio suele disminuir o atenuar la debilidad y el distrés respiratorio. Los músculos débiles pueden mostrar una disminución de la respuesta a la estimulación repetitiva del nervio, pero se observa mejor en los músculos más fuertes, solamente cuando el músculo se fatiga después de varios minutos de estimulación repetitiva del nervio o por contracción voluntaria. En algunos pacientes, se comprobó la resíntesis y la nueva concentración de acetilcolina en el nervio motor.

En la mayoría de los niños con deficiencia de ACT, los InC mejoran la fuerza. A medida que el paciente tiene más edad, la debilidad se atenúa, los ataques respiratorios son menos frecuentes y la necesidad de medicación disminuye. En niños de varias familias con este síndrome tratados con 3,4-diaminopiridina asociada a la piridostigmina, se ha conseguido una mejoría sintomática sostenida.

### **Síndrome miasténico congénito de cadenas lentas (SMCCL)**

Puede ser difícil de distinguir este síndrome de la MG adquirida debido a que el comienzo de los síntomas recién puede ocurrir en la edad adulta. La enfermedad es heredada en forma autonómica dominante y, a menudo, existen antecedentes familiares similares.

El SMCCL es raro. El comienzo de los síntomas siempre ocurre después de la infancia y puede tardar en aparecer hasta la tercera década. La debilidad progresiva afecta selectivamente los brazos, las piernas, el cuello y los músculos faciales. A diferencia de otros síndromes congénitos, los músculos sintomáticos son atróficos.

La respuesta a la estimulación repetitiva del nervio está disminuida. Se han observado descargas repetitivas después de la estimulación del nervio, similar a lo que ocurre en la toxicidad por InC o en la deficiencia congénita de acetilcolinesterasa en la placa terminal. El defecto responsable es un tiempo prolongado de apertura de los canales de acetilcolina. El sulfato de quinidina y la fluoxetina pueden mejorar la fuerza en este cuadro.

### **Fármacos que tienen efectos adversos en la MG y el lupus eritematoso sistémico**

Los fármacos que alteran la transmisión neuromuscular



aumentan la debilidad de los pacientes con MG. Algunos de ellos tienen un efecto directo sobre la transmisión sináptica y pueden enmascarar una MG subclínica o exagerar la debilidad en los pacientes con trastornos de la transmisión neuromuscular (MG, LÉS, botulismo). Un cuadro común en la MG es la tardanza en la recuperación respiratoria luego de una anestesia general durante la cual se han utilizado bloqueantes neuromusculares en un paciente con un síndrome respiratorio que requirió antibióticos, con empeoramiento de la función neuromuscular.

Otros fármacos pueden inducir un trastorno inmunológico que desemboca en la MG. Este cuadro se observa más frecuentemente en pacientes que sufren una MG inducida por d-penicilamina, aunque también se han publicado casos de pacientes tratados con tiopronina, piritioxina, hidantoína, trimetadiona y cloroquina.

Los efectos de los agentes bloqueantes neuromusculares competitivos, como la d-tubocurarina y el pancuronio, son exagerados y prolongados en los pacientes con MG. Los agentes despolarizantes, como la succinilcolina, también deben administrarse con precaución. Algunos antibióticos (en particular los glucósidos, los macrólidos y los ketólidos), antiarrítmicos (quinina, quinidina y procainamida) así como también los bloqueantes de los canales de calcio y adrenérgicos  $\beta$  también pueden bloquear la transmisión neuromuscular y aumentar la debilidad. La telitromicina, un antibiótico ketólido, requiere suma precaución. Los medios de contraste iodados empeoran la MG y el LES, quizás por quelación del calcio. Los bloqueantes  $\beta$  oftálmicos y la tobramicina pueden enmascarar o exacerbar la debilidad de la MG. También se han publicado los mismos efectos adversos con muchos otros fármacos, pero no siempre es posible evitar su utilización.



## Referencias bibliográficas

1. AAEM Quality Assurance Committee, American Association Electrodiagnostic medicine. Practice parameter on repetitive nerve stimulation and single fiber EMG evaluation of adults with suspected myasthenia gravis or Lambert-Eaton myasthenic syndrome: summary statement. *Muscle Nerve*, 2001;24:1236-1238.
2. Andrews PI, Sanders DB. Juvenile myasthenia gravis. In *Neuromuscular Disorders of infancy, Childhood, and Adolescence*. Ed Jones HR, DeVivo DC, Darras GT, Butterworth Heinemann, Boston. 2002. pp 575-597.
3. Anlar B, Senbil N, Kose G, et al. Serological follow-up in juvenile myasthenia gravis: clinical and acetylcholine receptor antibody status of patients followed for at least 2 years. *Neuromuscular Dis.* 2005;15:355-357.
4. Chan KH, Lachance D, Iennon V. Definition and frequency of seronegativity in generalized myasthenia gravis acquired in adulthood. *Neurology*. 2006;66 (Suppl 2):A256.
5. Drachman DB, Jones RJ, Brodsky RA. Treatment of refractory myasthenia. "Rebooting" the immune system with high-dose cyclophosphamide. *Neurology*: 2002;58 (Suppl 3):A328-329.
6. Engel AG. Congenital myasthenia syndromes. In *Neuromuscular function Disorders*. Series 3/e, ed Engel AG. Elsevier, 2007.
7. Evoli A, Tonali PA, Padua I, Monaco ML, Scuderi F, Batocchi AP, Marino M, Bartocconi E. Clinical correlates with anti-MuSK antibodies in generalized seronegative myasthenia gravis. *Brain*, 2003;126:2304-2311.
8. Farrugia ME, Robson MD, Clover I, et al. MRI and clinical studies of facial and bulbar muscle involvement in MuSK antibody associated myasthenia gravis. *Brain*; 2006;129:1481-1492.
9. Ferrero S, Pretta S, Nicoletti A, et al. Myasthenia gravis management issues during pregnancy. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2005; 121:129-138.+
10. Gajdos P, Chevret S, Toyka K. Plasma exchange for myasthenia gravis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2002. Issue 4. Art. No. CD002275. DOI:10.1002/14651858. CD002275.
11. Gajdos P, Chevret S, Toyka K. Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2006. Issue 2. Art. No. CD002277. DOI:10.1002/14651858. CD002275. pub2
12. Gronseth GS, Barohn RI. Practice parameter, Thymectomy for autoimmune myasthenia gravis (an evidence-based review). *Neurology*. 2000; 55:5-15.
13. Harper CM, Fukudome T, Engel AG. Treatment of slow-channel congenital myasthenic syndrome with fluoxetine. *Neurology*. 2003; 1710-1713.
14. Harper CM, Engel AG. Treatment of 31 congenital myasthenic syndrome patients with 2,3-diaminopiridina. *Neurology*. 2005;54 (Suppl 3): A395.
15. Hatanaka Y, Claussen GC, Oh SJ. Anticholinesterase hypersensitivity or intolerance is common in MuSK antibody positive myasthenia gravis. *Neurology*. 2005; 64:A79- A79.
16. Howard JF, Jr, Sanders DB. Drugs and other toxins with adverse effects on the neuromuscular junction. In *Neuromuscular Junction Disorders*. Series 3/e, ed Engel AG. Elsevier, 2007.
17. Howard JF, Jr, Sanders DB, Massey JM. The electrodiagnosis of myasthenia gravis and the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurologic Clinics*, 1994; 12:305-330.
18. Ing EB, Ing SY, Ing T et al. The complication rate of edrophonium testing for suspected myasthenia gravis. *Cun J Ophtalmol*. 2005. 35:141-144.
19. Kupersmith M. Does early treatment of ocular myasthenia gravis with prednisone reduce progression to generalized disease? *J Neurol Sci*, 2004; 217:123-124.

# 3 Evolución de la Miastenia Gravis

Evolución clínica de la MG y el impacto de distintos factores y del tratamiento.

Dres. Grob D, Brunner N, Namba T, y otros. Muscle Nerve 2008;37:141-149.

En IntraMed: <http://www.intramed.net/58155>

## Introducción

La descripción de la Miastenia Gravis (MG) data de 1672: una enfermedad crónica caracterizada por debilidad fluctuante agravada por el ejercicio. Antes de la introducción de los compuestos anticolinesterásicos en 1934, la MG era considerada una enfermedad mortal a breve plazo. Hasta esa fecha, la prevalencia de la enfermedad era de 1 en 200.000 personas, pero al mejorar el diagnóstico con el empleo de dichos compuestos, la incidencia se redujo a 1 en 20.000 personas, y la mortalidad bajó del 70% al 30% en 1955. Con el empleo de sulfonamidas y de la timectomía y, más recientemente, con los tratamientos de azatioprina, plasmaféresis e inmunoglobulina, la mortalidad se redujo al 6%.

Este estudio describe la evolución clínica de la MG y el impacto de distintos factores y del tratamiento.

## Población estudiada

Entre 1940 y 2000, se estudiaron 1976 pacientes con MG de los cuales 246 tenían MG ocular y 1730 MG generalizada. De esta población estudiada, surgen las observaciones que se relatan seguidamente.

## Características generales de la MG

El comienzo de la MG se produce a cualquier edad, aunque es más precoz en las mujeres, y la incidencia es significativamente mayor en las mujeres < 40 años que en los hombres de la misma edad, pero es más alta en los hombres > 50 años que en las mujeres de la misma edad. Esta característica es común entre las enfermedades autoinmunitarias.

Cuadro clínico: La MG causa una debilidad transitoria o persistente y, por lo general, fluctuante de un grupo de músculos o de todos. En el 85% de los pacientes, el síntoma inicial es ocular, manifestado por ptosis palpebral, diplopía o ambos, y visión borrosa. En el resto de los pacientes, la debilidad se inicia en otros músculos y produce disartria, disfagia, disnea o fatiga de los músculos de la cara, el cuello y los miembros superiores o inferiores. Las infecciones, el estrés emocional y el trauma físico pueden ser un factor precipitante en alrededor del 10% de los casos.

## MG ocular

Las manifestaciones oculares cuya incidencia y características se describieron previamente preceden, en varios meses, a las manifestaciones en otros músculos del cuerpo. Los músculos más afectados son el elevador de los párpados

y el oblicuo superior. La alteración de la motilidad de los músculos orbitarios produce estrabismo y diplopía, a menos que estén simétricamente afectados. Al término de 1 a 2 años de la enfermedad, muchos pacientes dejan de tener ptosis o diplopía. La acomodación del iris y del cristalino no está afectada.

En el 70% de los pacientes, las manifestaciones clínicas están limitadas a los músculos extraoculares durante el primer mes y, en el resto de los casos, la lesión de estos músculos se prolonga durante todo el curso de la enfermedad. Estos pacientes tienen MG ocular, aunque las pruebas muestren alteración de otros músculos.

Un 20% de los pacientes tiene remisiones temporarias, especialmente durante el primer año y éstas pueden durar un promedio de 4 años. Las remisiones son significativamente más frecuentes en las mujeres que en los hombres. La administración de compuestos de anticolinesterásicos mejora la sintomatología, especialmente la ptosis, pero no aumenta las remisiones.

## MG generalizada

El 80% de los pacientes que tuvieron MG ocular, avanza hacia la forma generalizada, el 20% dentro del mes, el 48% dentro de los 6 meses, el 20% dentro del año y el 12% después del año.

La mayoría de los pacientes con MG generalizada sufren empeoramiento intermitente de los síntomas, principalmente durante el primer año, muchas veces como consecuencia de una infección de las vías respiratorias superiores, el estrés y el calor.

A semejanza de la forma ocular localizada, la MG generalizada se inicia preferentemente alrededor de los 40 años de edad, y el inicio es más precoz en las mujeres que en los hombres, en especial por debajo de los 40 años. La Tabla 1 muestra la incidencia y la distribución de la MG según el sexo.

Tabla 1. Incidencia y distribución de la MG según el sexo. Los valores están dados en porcentajes.

Característica	Hombres	Mujeres	Índice de P
< 40 años	37,1	65,7	< 0,001
> 50 años	43,2	20,9	< 0,001
Variedad ocular	22	14	< 0,05
Variedad ocular y generalizada	42	58	< 0,001

Necesidad de respiración asistida	11	11	NS
Fallecidos	9	7	NS
Variedad ocular y bulbar	17	9	< 0,02
Variedad ocular y periférica	19	20	NS

Intensidad de la debilidad en la MG generalizada: La debilidad y la fatiga de cualquier músculo son de poca intensidad al despertar y se van intensificando durante el día; alcanzan su máxima intensidad durante la noche. Los factores agravantes son: el ejercicio, el estrés, la exposición al calor y las infecciones respiratorias o de otro tipo.

Casi el 20% de los pacientes con MG generalizada intensa requiere intubación endotraqueal y respiración asistida y, de éstos, alrededor del 8% fallecen a pesar de la ventilación.

## Tratamiento

Avances en el tratamiento: La Figura 1 muestra los cambios importantes logrados desde 1940 hasta el año 2000.

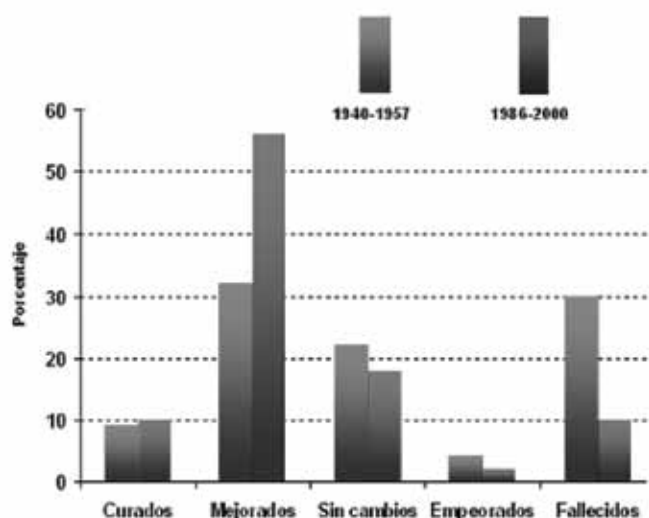


Figura 1. Variaciones en la evolución de la enfermedad comparando el período 1940-1957 con el período 1986-2000.

**Timectomía.** El impacto de la timectomía sobre la MG varió a lo largo del tiempo. En la década del cuarenta las tasas de remisión con la timectomía fueron altas, comparadas con las de pacientes no sometidos a este procedimiento (20% frente a 10%). En la actualidad, la ventaja de la timectomía desapareció, e incluso los pacientes tienen una mortalidad levemente superior y menores tasas de remisión que los enfermos no operados. En las mujeres, los resultados fueron mejores, pero el procedimiento no modificó la remisión ni la mortalidad.

**Timomectomía.** El 10% de los pacientes con MG tiene timomas, la mayoría de los cuales están encapsulados y no

invaden las estructuras vecinas ni los ganglios linfáticos. Si bien la evolución natural de la MG es peor en la personas con timoma comparadas con las que no lo tienen, la timomectomía conlleva una mortalidad significativamente superior al tratamiento no quirúrgico y, además, se asocia con una menor tasa de mejoría y de remisiones. Los pacientes que no son operados no mueren por el tumor, sino por la evolución de la MG.

Valores séricos de anticuerpos a los receptores de acetilcolina (AChR)

En la experiencia de los autores, el anticuerpo anti-AChR estaba aumentado en el 90% de los pacientes con MG generalizada y en el 50% de los que presentaban MG ocular. Los títulos de los anticuerpos no se correlacionan con la gravedad de la MG y declinan gradualmente en la mayoría de los pacientes a lo largo del tiempo. Esta declinación se acelera después de una plasmáferesis, la timectomía y la administración de corticosteroides o de inmunosupresores.

La ausencia de anti-AChR no se asocia con variaciones en intensidad o la evolución de la MG.

## Discusión

Antes de la introducción de los anticolinesterásicos para el diagnóstico de la MG, el reconocimiento de la enfermedad estaba limitado a los casos graves y por lo tanto existía una subestimación grosera de la incidencia de la enfermedad. En este tiempo en que la medicación con anticolinesterásicos permite diagnosticar a todos los pacientes y el tratamiento intensivo logra la supervivencia ante la insuficiencia respiratoria, se comprueba que en el 90% de los pacientes con MG la distribución, gravedad y evolución de la enfermedad se definen dentro de los dos primeros años a partir de su inicio.

En la gran mayoría de los pacientes con MG ocular, gracias a los tratamientos actuales, la enfermedad no llega a generalizarse.

En alrededor del 40% de los pacientes con MG generalizada e intensa sintomatología, la mitad requerirá intubación endotraqueal y ventilación asistida durante los 2 primeros años.

Los fármacos anticolinesterásicos, la plasmáferesis, la inmunoglobulina y el cuidado respiratorio intensivo cambiaron radicalmente el pronóstico de la MG. La timectomía es un procedimiento muy discutido, así como también la timomectomía.

El 90% de los pacientes con MG generalizada y el 50% con MG localizada tienen valores aumentados de anti-AChR, pero no hay correlación entre los valores de este marcador y la gravedad de la enfermedad.

# 4 Miastenia Gravis durante el embarazo

Seguridad y eficacia de los tratamientos durante el embarazo, el parto y la lactancia.

Dres. Ferrero S, Espósito F, Biamonte M, y otros. Expert Rev Neurother 2008;8:979-988.

En IntraMed: <http://www.intramed.net/58159>

## Introducción

La Miastenia Gravis (MG) es un trastorno autoinmunitario causado por autoanticuerpos contra el receptor nicotínico de la acetilcolina (AChR) en la unión neuromuscular. Si bien la MG no se transmite por herencia mendeliana, los familiares de pacientes tienen mil veces más posibilidades de presentar la enfermedad que el resto de la población. Las mujeres son dos veces más propensas que los hombres, y el pico de aparición de la MG se produce en la tercera década de vida, mientras que en los hombres ocurre en la sexta década.

En el 20% de las personas la MG se limita a los músculos del ojo, y la ptosis palpebral es el signo más destacado. En el 80% restante de los pacientes, la enfermedad se puede extender a otros músculos del organismo.

La evolución de la enfermedad, sus crisis y sus remisiones son impredecibles, pero la morbimortalidad se redujo drásticamente en las últimas décadas con el diagnóstico precoz y los nuevos tratamientos.

Este artículo está focalizado en las características del embarazo en las mujeres con MG y discute la seguridad y la eficacia de los tratamientos durante el embarazo, el parto y la lactancia.

## Efecto del embarazo en el curso de la MG

De acuerdo con los estudios retrospectivos de varios autores, se concluye que la evolución de la MG durante el embarazo es totalmente impredecible, ya que:

La mujer embarazada se puede mantener estable, empeorar o mejorar en proporciones iguales.

El comportamiento de la MG en un embarazo anterior puede ser distinto en el siguiente embarazo.

Las exacerbaciones se pueden presentar en cualquier trimestre.

La hipoventilación es un riesgo durante el embarazo cuando los músculos afectados son los respiratorios, debido a que la elevación del diafragma por el útero grávido disminuye la expansión de los pulmones. Las crisis respiratorias que requieren ventilación mecánica son una complicación grave y pueden desencadenarse por el estrés del trabajo de parto o por un cambio inadvertido de la medicación.

La  $\alpha$ -fetoproteína está considerada como un factor que inhibe la unión del AChR al AChRs. Una concentración de  $\alpha$ -fetoproteína de 60.000 ng/ml inhibe la posibilidad de unión

del 93% de los autoanticuerpos, y las variaciones en el nivel de la  $\alpha$ -fetoproteína explican las diferencias del curso clínico durante el embarazo.

## Efectos de la MG en la paciente embarazada

La MG no afecta el curso del embarazo, pero si la paciente desarrolla preeclampsia, la asociación de ambas enfermedades pone en riesgo la vida de la madre y del feto por las complicaciones que se pueden presentar, como insuficiencia respiratoria aguda, debilidad marcada, oliguria, hemorragia y crisis iatrogénicas de la MG. El sulfato de magnesio, fármaco de elección para el tratamiento de la preeclampsia, está contraindicado en la MG, porque la hipermagnesemia inhibe la liberación de acetilcolina en la sinapsis mioneuronal con el desencadenamiento de una crisis de MG.

En estas pacientes, la hipertensión severa se controlará con hidralazina y la profilaxis de las convulsiones con fenobarbital. La muerte perinatal es de alrededor 5 veces más alta que en los embarazos normales, y la tasa de muerte por anomalías fetales es de 18 por mil, mientras que en los embarazos normales es del 2,2 por mil.

## Control y tratamiento de la mujer embarazada con MG

Se aconsejan controles cada dos semanas durante los dos primeros trimestres y cada semana en el trimestre restante. Se aumentarán los controles de ecografía para detectar hipomotilidad fetal o hidramnios. La paciente debe ser instruida para llevar el control de los movimientos fetales y acudir inmediatamente al médico cuando éstos disminuyen. Se efectuarán análisis seriados de orina para descartar infección urinaria.

La mujer embarazada que padece MG debe ser educada para programar sus actividades de manera tal que evite esfuerzos innecesarios. Se aconseja que descansa acostada varias veces durante el día y cierre los ojos varios minutos cada hora.

La alimentación debe ser bien balanceada y con alimentos ricos en potasio. Se deben evitar el estrés emocional y el sueño insuficiente.

Anticolinesterasas: Estos agentes actúan inhibiendo la descomposición de la acetilcolina, el neurotransmisor liberado por la placa terminal de la neurona motora. El fármaco más utilizado es la piridostigmina en dosis de 200-300 mg/día. Su acción es más prolongada y posee menos efectos muscarínicos colaterales que otros agentes de la misma familia.



**Agentes inmunosupresores:** Se trata de los corticosteroides, la azatioprina y la ciclosporina A, cuya administración no está contemplada en la mujer con sólo síntomas oculares o con MG generalizada leve. El uso de estos agentes durante el embarazo debe restringirse a la menor dosis y tiempo posibles para evitar efectos teratogénicos. Sin embargo, se trata de fármacos con escaso impacto sobre el feto, por lo tanto, ante un cuadro de MG generalizada intensa, se aconseja su administración, en especial de los corticosteroides, que prácticamente carecen de acción teratogénica. La azatioprina atraviesa la barrera fetal, pero el hígado del feto carece de la enzima para transformarla en su metabolito activo y, por lo tanto, se puede administrar durante el embarazo.

**Plasmaféresis.** La plasmaféresis es de gran utilidad cuando es crítica la necesidad de beneficio a corto plazo y constituye una alternativa a las drogas inmunosupresoras. La acción es a través de la eliminación de los anticuerpos anti AChR, de las hormonas tiroideas, de los complejos inmunitarios y de otros constituyentes del plasma. Se realizarán 5-6 plasmaféresis en un período de 2 semanas, y éstas deben ser cuidadosamente controladas para evitar reacciones hipovolémicas, alergias y cambios de las hormonas circulantes que pueden anticipar el momento del parto.

**Inmunoglobulinas intravenosas:** Las inmunoglobulinas disminuirían la acción del sistema inmunitario o tendrían una acción supresora inespecífica sobre él. Este tratamiento demostró ser eficaz para combatir los efectos deletéreos de la MG durante el embarazo.

Las crisis de MG a menudo requieren intubación y respiración asistida, tratamiento con corticosteroides y plasmaféresis. Se puede administrar inmunoglobulina intravenosa 0,4 g/kg/día durante 5 días consecutivos.

### Trabajo de parto y parto

La mayoría de los partos se pueden realizar por la vía vaginal. Debido a que la musculatura uterina está constituida por fibras lisas, no está comprometida la primera etapa del trabajo de parto. La segunda etapa está a cargo de estructuras musculares estriadas, y puede haber hipoactividad y fatiga fácil, debido a la transmisión neuromuscular alterada. Se puede recurrir a la extracción con fórceps o extractor al vacío.

El parto por cesárea no es inocuo en la MG y queda reservado a los casos de exacerbación y de crisis de la enfermedad y a las indicaciones obstétricas.

Durante el trabajo de parto, los inhibidores de la colinesterasa se administrarán por vía parenteral. La neostigmina 1,5-2,0 mg intramuscular o 0,5 mg intravenosa cada 3-4 horas es preferible a la piridostigmina que puede producir un absceso estéril. Las mujeres que tomaban corticosteroides deben continuar haciéndolo durante el trabajo de parto, y se puede administrar una dosis extra de prednisona de 50-100 mg.

En las mujeres con MG, el período de posparto es un tiempo vulnerable. Un tercio de las pacientes sufren exacerbaciones durante las 3 primeras semanas del puerperio. Hasta el presente, no existen evidencias que justifiquen la timectomía al inicio del embarazo, ya que las experiencias son escasas y de resultados dispares.

**Manejo de la anestesia durante el parto:** El empleo de anestésicos locales debe ser cuidadoso, ya que deben evitarse las dosis altas porque pueden interferir con la transmisión neuromuscular. Se recomienda la lidocaína porque no es afectada por la disminución de la actividad de la colinesterasa observada en las pacientes que reciben agentes inhibidores de esta enzima.

Las pacientes con MG presentan resistencia a la succinilcolina. Debido a que la actividad de la acetilcolinesterasa está alterada, la acción de los agentes no despolarizantes está aumentada. También estos pacientes son más sensibles a los anestésicos por inhalación, como el enflurano.

### El recién nacido de madre con MG

Entre el 10% y el 20% de los recién nacidos de madres con MG muestran signos de MG neonatal; esto se debe a los anticuerpos AChR que pasan a través de la placenta e ingresan a la circulación fetal. Todo recién nacido en estas circunstancias debe ser cuidadosamente controlado y se debe buscar debilidad muscular y deterioro respiratorio. Los síntomas, cuando aparecen, lo hacen entre las 12 y 48 horas después del parto e incluyen succión débil, hipotonía generalizada, reflejo de Moro débil, llanto débil, ptosis palpebral y distrés respiratorio.

Debido a la degradación de la IgG materna, el cuadro se va agotando con el transcurso de los días y desaparece a las 3 semanas, aproximadamente, pero en algunos casos puede persistir varios meses. La MG neonatal es impredecible, ya que no depende de la intensidad de la MG en la madre ni de la presencia de valores de AChR en la sangre materna.

### Lactancia

La lactancia no está contraindicada en las mujeres con MG, pero no se la recomienda en recién nacidos con manifestaciones de MG, debido al paso de AChR a través de la leche materna.

De todos los fármacos que la madre con MG pueda estar tomando durante la lactancia, el único que puede afectar al lactante es el metotrexato y, por lo tanto, está contraindicada la lactancia cuando la madre está tomando este agente. Los corticosteroides, la azatioprina y la ciclosporina no afectan al recién nacido y no contraindican la lactancia.

# 5 Miastenia Gravis generalizada seronegativa

Presentación de un caso y revisión del tema.

Dres. Brance ML, Coloccini R, Miljevic JN. Htal J. B. Alberdi, Rosario, Santa Fe.

En IntraMed: <http://www.intramed.net/58160>

## Introducción

El diagnóstico clínico de Miastenia Gravis (MG) generalmente requiere de una historia de debilidad muscular, fatigabilidad, hallazgos particulares en el examen físico y la exclusión de otros diagnósticos. Éste puede ser confirmado por una disminución del potencial de acción muscular al realizar una electromiografía con estimulación nerviosa repetitiva, por aumento del jitter en una electromiografía de fibra simple o por respuesta positiva a la administración de inhibidores de la acetilcolinesterasa. En la década del setenta, el descubrimiento de la presencia de anticuerpos antirreceptor de acetilcolina (AChR) fue clave tanto para el diagnóstico como para la terapéutica seleccionada para estos pacientes. Sin embargo, una proporción de estos pacientes presenta anticuerpos negativos y esta entidad se denomina MG "seronegativa", aunque investigaciones posteriores dilucidaron la presencia de otros anticuerpos dirigidos frente a otras estructuras de la placa neuromuscular, tales como los anticuerpos anti-MuSK y otros anticuerpos no IgG, presumiblemente IgM.

## Caso clínico

Paciente de sexo masculino, de 36 años de edad que consultó por un cuadro de dos semanas de evolución caracterizado por ptosis palpebral bilateral a predominio derecho y diplopía. Una semana más tarde agregó mialgias en ambas pantorrillas y debilidad muscular progresiva, a predominio derecho, que empeoraba con la actividad. El cuadro progresó a miembros superiores, desarrollando importante dificultad para deambular. Al examen físico presentaba ptosis palpebral a predominio derecho con oftalmoplejía global, debilidad muscular generalizada a predominio proximal, normoreflexia osteotendinosa bilateral, con pruebas de fatigabilidad positivas. Se realizó prueba de piridostigmina que no fue concluyente. La prueba de enfriamiento sobre los párpados mediante la aplicación local de hielo fue positiva, encontrando apertura ocular tras dos minutos a la aplicación, con nueva ptosis luego de recuperar la temperatura en dicha región.

Se realizó un laboratorio completo para estudio de debilidad muscular que evidenció VES 3mm, glicemia 106 mg/dl, CPK 175 mUI/ml, TGO 27 mUI/ml, LDH 287 mUI/ml, calce-mia 9,9 mg/dl, fosfatemia 3,2 mg/dl, magnesemia 2 mg/dl.

Serologías VHB,VHC,VIH no reactivas, VDRL no reactivo, proteinograma por electroforesis sin alteraciones, TSH 1,87 uUI/ml, látex FR no reactivo, FAN no reactivo, anticuerpos antireceptor de acetilcolina (AChR) 0,11 nmol/L (VN:<0,3).

Se solicita además radiografía de tórax, RMN de cráneo y TAC de tórax sin particularidades. La electromiografía de

los cuatro miembros con estimulación repetitiva evidenciaba un compromiso desmielinizante, segmentario y distal, con alteraciones de la velocidad de conducción motora, sin caídas de la amplitud de los potenciales de acción con la estimulación repetitiva.

Punción lumbar con presión apertura normal, LCR con 2 elementos/mm<sup>3</sup>, glucorraquia 62 mg%, proteínas 0,4 gr/L. VDRL no reactivo.

El cuadro se interpretó como Miastenia Gravis generalizada seronegativa y se comenzó tratamiento con piridostigmina 30 mg cada 4 horas. Por respuesta parcial, se duplicó la dosis y se agregó prednisona 1 mg/kg/día. Debido a la progresión del cuadro, se decidió realizar plasmaféresis, con buena respuesta clínica.

## Discusión

La enfermedad ha sido claramente reconocida desde hace años, con la primera descripción en 1672. Desde entonces, fue motivo de curiosidad y estudio para muchos investigadores, tanto su etiopatogenia como su tratamiento.

Existen diversas formas de presentación de la MG. En pacientes con miastenia ocular pura, cerca del 50% no presenta anticuerpos anti-AChR, sin embargo se han encontrado estos anticuerpos pero en concentraciones no detectables para las técnicas habituales de determinación. Zohu y col. no hallaron anticuerpos anti-MuSK en ningún paciente con MG ocular pura y anticuerpos anti-AChR negativo. Estos pacientes pueden evolucionar a enfermedad generalizada en el transcurso de semanas o meses, mientras que un 20% aproximadamente se presentan con síntomas exclusivamente oculares.

La MG generalizada seropositiva se caracteriza por la presencia de anticuerpos dirigidos contra el AChR, lo que causa un defecto en la transmisión neuromuscular postsináptico que produce debilidad muscular y fatiga. Éste es un anticuerpo IgG, el que se dirige a proteínas de superficie de la placa neuromuscular, lo cual fue comprobado con la mejoría clínica de los pacientes tras la plasmaféresis y su reproducción tras la inyección de estos anticuerpos a ratones. Dentro de su terapéutica se encuentran los inhibidores de la acetilcolinesterasa, drogas inmunosupresoras, plasmaféresis y timentomía, según el caso clínico en particular.

Lindstrom y col encontraron que en 13% de los pacientes con MG generalizada los anticuerpos anti-AChR no eran detectables. Otros estudios realizados posteriormente confirmaron la ausencia de estos anticuerpos, lo que variaba entre el 5% y el 30%, y a esta entidad se la denominó MG generalizada seronegativa [5]. Aunque este término puede

traer confusiones, ya que la evidencia experimental indica que otros factores humorales están vinculados en su patogenia, aun sin hallarse anticuerpos anti-AChR.

En estos pacientes con MG generalizada seronegativa, también se demostró la presencia de IgG vinculada a su patogenia. Uno de los blancos para esta IgG es MuSK. MuSK es un receptor tirosina kinasa que presenta cuatro dominios extracelulares ricos en cisteína para la unión a IgG, un dominio transmembrana y otro intracitoplasmático con actividad kinasa. Este receptor está localizado en la unión neuromuscular.

La proteína agrina, proteína esencial en la formación de la sinapsis neuromuscular, interactúa con MuSK, el cual produce el reclutamiento de proteínas del citoesqueleto denominadas RAPsyn. Todo esto termina por producir el reclutamiento de AChRs en la superficie posináptica, proceso inhibido por la presencia de los anticuerpos anti-MuSK.

Estos anticuerpos anti-MuSK fueron identificados en el 70% de los pacientes mediante ELISA y, más recientemente, por radioinmunoprecipitación [6].

Sin embargo se han identificado otros anticuerpos, tanto en pacientes anti-MuSK positivos como negativos, y también en algunos pacientes con anticuerpos anti-AChR. Estos anticuerpos afectan la función del AChR aparentemente de forma reversible, afectando las cascadas de segundos mensajeros. Estos son del tipo IgM, algunos de los cuales se unirán a AChRs y a otros receptores todavía no identificados, lo que causaría fosforilación y desensibilización del AChR.

En esta entidad, la electromiografía (EMG) con estimulación nerviosa repetitiva, otra de las modalidades diagnósticas recomendadas, es sólo positiva en la mitad de los casos. No sólo esto es importante, sino que también esta determinación no es específica, y se puede encontrar en los síndromes congénitos miasténicos y en pacientes con esclerosis lateral amiotrófica.

Oh y col demostraron una alta frecuencia de hallazgos anormales por electromiografía luego de la estimulación de músculos faciales de pacientes con anticuerpos anti-MuSK positivos, lo que sugiere la importancia de incluir los músculos afectados en la evaluación de estos pacientes. La presencia de hallazgos miopáticos atípicos en la EMG podría deberse a la atrofia muscular observada en algunos pacientes con anticuerpos anti-MuSK positivos [5, 14].

La electromiografía de fibra simple tiene una sensibilidad cercana al 100%, pero carece de especificidad. Podemos encontrar problemas similares con los inhibidores de acción corta como el edrofonio, con posibles falsos positivos y falsos negativos. Relacionado a esto, algunos pacientes con MG seronegativa responden pobremente a la medicación anticolinesterásica.

El test del hielo es un método diagnóstico utilizado en formas con compromiso ocular; es simple, fácil de realizar y específico para la MG. Está demostrado que la aplicación de hielo sobre párpados con ptosis en pacientes con MG,

luego de dos minutos mejora la apertura ocular en el 80% de estos casos, y en ningún caso de ptosis palpebral debido a otra causa. Este hecho se explica por la alteración de la cinética enzimática que ocasiona el descenso de la temperatura en los músculos oculares.

En la serie española de Illa y col, un 34,6% de los pacientes con MG generalizada seronegativa presentó anticuerpos anti-MuSK. Estos pacientes eran predominantemente mujeres, con una distribución varón/mujer de 0,125 y edad media de 39,9 años. Todos presentaron síntomas oculobulbares, como en la mayoría de las revisiones sobre el tema [14, 17].

En el estudio realizado por Evoli y col., 37 de 78 pacientes con MG generalizada seronegativa presentaron anticuerpos anti-MuSK positivos (47,4%); también se halló una prevalencia mayor en la mujer, con una relación hombre/mujer de 0.3 [14]. Los síntomas predominantes son la diplopía, disartria, voz nasal, disfagia, regurgitación de alimentos, debilidad facial y de la musculatura cervical, con mayor porcentaje de pacientes con desarrollo de crisis respiratorias.

Deymeer y col observaron que el pronóstico de pacientes anti-MuSK positivos no era diferente del de pacientes anticuerpos anti-AChR positivos, aunque presentaron mayor requerimiento de corticoides. No se ha hallado presencia de timoma en pacientes con MG generalizada seronegativa en las diferentes series publicadas [14,17], por lo cual la importancia del timo en la patogenia de esta entidad será campo de futuras investigaciones.

Chan y col, describieron que el 15,2% de los pacientes inicialmente seronegativos presentaron anticuerpos anti-AChR positivos luego de un año de seguimiento.

Dentro de la terapéutica, la prednisolona es utilizada como el primer inmunosupresor con buena respuesta en la mayoría de los pacientes. En pacientes refractarios a terapéuticas convencionales, la plasmaféresis, azatioprina, ciclofosfamida, micofenolato y ciclosporina A [14, ] son efectivas.

La miastenia gravis seronegativa se caracteriza por la presencia de anticuerpos contra uno o más componentes de la placa neuromuscular, no detectables por radioinmunoensayo. La determinación de anticuerpos anti-MuSK sirve para caracterizar un subgrupo de pacientes con MG seronegativa, con síntomas oculobulbares predominantes, escasa respuesta al tratamiento anticolinesterásico y efectiva a los inmunosupresores. Como puede observarse, uno de los problemas de esta entidad es el arribo a su diagnóstico correcto, ya que carece de un método gold standard, como son los anticuerpos anti-AChR.

En nuestro paciente, la ausencia de anticuerpos anti-AChR y de hallazgos electromiográficos compatibles a la imposibilidad para la medición de anticuerpos anti-MuSK, convirtieron la sospecha clínica en la principal herramienta para arribar a un diagnóstico correcto y a un tratamiento eficaz.

## Referencias bibliográficas

- Drachman DB. Myasthenia Gravis. *N Engl J Med*. 1994;330:1797-1810.
- Thanvi BR, Lo TCN. Update in Myasthenia gravis. *Postgrad Med J*;2004, 80:690-700
- Pascuzzi RM. The history of myasthenia gravis. *Neurol Clin*.1994;12(2):231-42.
- Zhou L, et al. Clinical comparison of muscle-specific tyrosine kinase (MuSK) antibody-positive and -negative myasthenic patients. *Muscle Nerve*. 2004;30(1):55-60.
- Vincent A, McConville J, et al. Seronegative Myasthenia Gravis. *Seminars in Neurology* 2004;24(1):125-133.
- Vincent A, Bowen J, et al. Seronegative generalized myasthenia gravis: clinical features, antibodies, and their targets. *Lancet Neurology* 2003;2:99-106.
- Lindstrom JM, Seybold ME, et al. Antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis. Prevalence, clinical correlates, and diagnostic value. *Neurology*.1976;26(11):1054-9.
- Liyanage Y, Hoch W, Beeson D, et al. The agrin/muscle-specific kinase pathway: new targets for autoimmune and genetic disorders at the neuromuscular junction. *Muscle Nerve*. 2002;25(1):4-16.
- McConville J, Farrugia ME, Beeson D, et al. Detection and characterization of MuSK antibodies in seronegative myasthenia gravis. *Ann Neurol*. 2004 Apr;55(4):580-4.
- Leite MI, Jacob S, Viegas S, et al. IgG1 antibodies to acetylcholine receptors in "seronegative" myasthenia gravis. *Brain*. 2008;131:1940-52.
- Zivkovi SA, Shipe C. Use of repetitive nerve stimulation in the evaluation of neuromuscular junction disorders. *Am J Electroneurodiagnostic Technol*. 2005;45(4):248-61.
- Oh SJ, Hatanaka Y, Hemmi S, et al. Repetitive nerve stimulation of facial muscles in MuSK antibody-positive myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2006;33(4):500-4.
- Oh SJ, Cho HK. Edrophonium responsiveness not necessarily diagnostic of myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 1990;13(3):187-91.
- Evoli A, Tonali PA, et al. Clinical correlates with anti-MuSK antibodies in generalized seronegative myasthenia gravis. *Brain* 2003;126:2304-11.
- Golnik KC, et al. An ice test for the diagnosis of myasthenia gravis. *Ophthalmology*. 1999;106(7):1282-6.
- Kubis KC, Danesh-Meyer HV, Savino PJ, et al. The ice test versus the rest test in myasthenia gravis. *Ophthalmology*. 2000;107(11):1995-8.
- Illa I, Diaz-Manera JA, et al. Miastenia Gravis seronegativa y anticuerpos antiMuSK positivos. Descripción de una serie española. *Med Clin (Barc)* 2005;125(3):30-32.
- Deymeer F, Gungor-Tuncer O, Yilmaz V, et al. Clinical comparison of anti-MuSK- vs anti-AChR-positive and seronegative myasthenia gravis. *Neurology*. 2007;68(8):609-11.
- Gajdos P. Seronegative myasthenia gravis. *Rev Neurol (Paris)*. 2004;160(2):159-62.
- Chan KH, et al. Frequency of seronegativity in adult-acquired generalized myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2007;36(5):651-8.
- Sanders DB, El-Salem K, Massey JM, et al. Clinical aspects of MuSK antibody positive seronegative MG. *Neurology*. 2003;60(12):1978-80.



# 6 Miastenia ocular, diagnóstico y tratamiento

Informe sobre el cuadro clínico, el diagnóstico y el tratamiento de la Miastenia Ocular.

Dres. Luchanok U, Kaminski HJ. *Current Opinion in Neurology*, 2008.

En IntraMed: <http://www.intramed.net/58216>

## Introducción

La Miastenia Gravis (MG) es un trastorno autoinmunitario generalmente causado por anticuerpos contra el receptor de la acetilcolina AChR del músculo esquelético, lo que produce un compromiso de la transmisión neuromuscular.

La MG puede afectar cualquier músculo esquelético, pero tiene predilección por los músculos del ojo.

Casi todos los pacientes con MG tienen manifestaciones oculares y, en muchos casos, constituye la única localización llamada miastenia ocular (MO).

## MO

La mitad de los pacientes que tienen MO desarrollan la forma generalizada al término de 6 meses, pero si después de 2 años sólo manifiestan MO, es muy probable que la enfermedad se limite a ese territorio solamente.

Una de las características de la MG es la variabilidad de los síntomas: desde episodios severos hasta la remisión completa. La ptosis palpebral puede ser uni o bilateral y puede ser diferente entre uno y otro párpado. Debido a la ley de Hering de igual inervación, cuando la MO es unilateral, el paciente tiende a elevar los párpados, lo que produce irritación en el ojo sano por exposición al ambiente.

La MG es la única consideración diagnóstica en un paciente con ptosis palpebral de intensidad variable e indolora. Las pupilas no se modifican en la MG, y esto la diferencia del síndrome de Claude Bernard Horner. Los trastornos del encéfalo generalmente se asocian con patologías del sistema nervioso central.

La segunda manifestación más frecuente de la MO es la visión doble y borrosa por paresia del músculo ocular externo, que se puede asociar con inestabilidad en la marcha. Estos síntomas mejoran al cerrar el ojo. Existen movimientos sacádicos.

La oftalmopatía de la enfermedad de Graves puede imitar la MO, pero la ptosis palpebral está ausente.

Ambos sexos están afectados, pero en las mujeres aparece alrededor de los 20 años, mientras que en los hombres lo hace después de los 40 años.

## Pruebas diagnósticas

El diagnóstico de la MO se basa en el interrogatorio y el examen clínico, pero muchas veces se requiere completar el diagnóstico con pruebas especiales. Ante una prueba de resultado impreciso, la clínica es prioritaria.

## Prueba de edrofonio

Esta prueba consiste en la infusión intravenosa de edrofonio, que inhibe la acetilcolinesterasa (AChE). La dosis inicial es de 1 mg, seguida de una infusión durante varios minutos hasta observar mejoría de los síntomas. La máxima administración total es de 10 mg, pero en general se produce una respuesta favorable con no más de 7 mg. La prueba del edrofonio tiene una sensibilidad que se aproxima al 95%, pero no es específica, ya que se puede observar la respuesta en otros trastornos de neurotransmisión, como el síndrome de Lambert-Eaton, el de Guillain-Barre, las neuropatías craneales compresivas y las patologías del encéfalo.

La prueba del edrofonio no está recomendada en pacientes con arritmias y con asma bronquial.

## Otras pruebas

Las pruebas del hielo, la del reposo y la del sueño carecen de morbilidad. La prueba del hielo consiste en aplicar un apósito con hielo sobre el ojo durante 2-5 minutos y comprobar la mejoría de la ptosis palpebral.

La prueba del reposo consiste en que el paciente mantenga los ojos cerrados durante 5 minutos, y luego en evaluar la posibilidad de mejoría.

En la prueba del sueño, el paciente yace con los ojos cerrados en un ambiente oscuro durante 30 minutos, y luego se comprueba el resultado.

Estas pruebas, en general, se utilizan cuando la prueba del edrofonio está contraindicada.

## Anticuerpos del suero

No todos los pacientes con MO tienen AChR circulante, y puede haber falsos negativos y también se pueden observar falsos positivos. Los falsos positivos de anticuerpos AChR se presentan en la enfermedad hepática autoinmunitaria, el lupus eritematoso, la artritis reumatoidea, el síndrome de Lambert-Eaton, las neuropatías inflamatorias, la esclerosis lateral amiotrófica, la patología tiroidea, el timoma, la administración de penicilamina-D y en los pacientes con familiares de primer grado que tienen MG.

No existe correlación entre la presencia, la ausencia o el nivel de AChR y la intensidad o la distribución de la MG.

## Electrodiagnóstico

La sospecha de MO requiere una evaluación mediante electrodiagnóstico, especialmente cuando la clínica no es

clara y los anticuerpos AChR son negativos. La aguja del electromiograma (EMG) puede demostrar potenciales de acción de unidad motora de corta duración, baja amplitud y polifásica, signos que son inespecíficos. La sensibilidad para la MO es pobre, pero la especificidad es alta (89–98%). Se destaca que la disminución de una estimulación a lo largo del tiempo en un músculo de la extremidad no significa que se progrese hacia una MG generalizada.

La electromiografía de fibra simple (SFEMG) posee una sensibilidad del 62% al 99% para detectar la MG y tiene una especificidad del 66% al 98%, pero su aplicación está limitada, debido a los requerimientos de un equipo técnico con mucha experiencia. Cuando la SFEMG es normal en un músculo débil, dicha debilidad no se debe a un trastorno de transmisión neuromuscular.

### Otras evaluaciones

Se recomienda estudiar la función tiroidea porque es una enfermedad frecuentemente asociada con la MO. La MG y la enfermedad de Graves se suelen presentar en forma asociada, y esto genera confusión diagnóstica. El tratamiento de la disfunción tiroidea puede mejorar la debilidad de la MG. Otra afección que se debe investigar es la anemia perniciosa. Se indicará una radiografía de tórax para excluir timoma, aunque en la MO el timoma es raro. Si se va a realizar un tratamiento inmunosupresor, se debe descartar la posibilidad de tuberculosis.

### Tratamiento

En la MO, el médico debe controlar al paciente por la posibilidad de que la enfermedad progrese hacia una MG generalizada. Se iniciará un tratamiento no farmacológico que produce una mejoría adecuada, pero a menudo no está considerado como tratamiento por los neurólogos.

### Enfoques no farmacológicos

La oclusión de un ojo con parches oculares o con lentes de contacto opacos pueden eliminar la visión doble, pero reduce el campo visual. Los prismas pueden corregir la diplopía temporariamente, pero debido a la naturaleza variable del alineamiento de los ejes visuales, este sistema es de relativa eficacia. De todas maneras, hay pacientes que prefieren estos métodos al tratamiento farmacológico.

La cirugía del músculo es útil en las raras ocasiones en que el paciente tiene un estrabismo fijo. La toxina botulínica para lograr el alineamiento ocular debe ser usada cuidadosamente teniendo en cuenta el potencial bloqueo sistémico de la transmisión neuromuscular.

### Inhibidores de la AChE

La piridostigmina es el agente más utilizado para aliviar el déficit ocular. Es eficaz para la ptosis palpebral, pero no para la diplopia y las manifestaciones motoras relaciona-

das. La otra limitación es que la respuesta a la piridostigmina decrece a lo largo del tiempo.

La dosis inicial es de 30–60 mg/3 x día y se puede aumentar hasta 90–120 mg cada 3–4 horas x día cuando resulta ser eficaz y no tiene efectos colaterales. Las complicaciones están relacionadas con los efectos muscarínicos, particularmente calambres abdominales, náusea, vómitos y diarrea, que se presentan en, al menos, un tercio de los pacientes. Estos efectos colaterales se pueden corregir con atropina o glucopirrolato.

Los inhibidores de la AChE están contraindicados relativamente en las bradiarritmias, los trastornos reactivos de las vías aéreas y en la hipertrofia prostática.

### Tratamiento inmunosupresor

El paciente típico no se beneficiará significativamente con los tratamientos expuestos, y su déficit visual puede ser tan intenso que es necesario recurrir a los corticosteroides o a otros tratamientos inmunosupresores. Salvo contraindicaciones precisas, se utilizará la prednisona para tratar la MO en dosis de 10–20 mg/día, y se puede aumentar en 5–10 mg adicionales cada 3 días hasta corregir los síntomas. La respuesta se suele observar durante las primeras semanas del tratamiento. La dosis máxima es de 60–80 mg/día. Si los síntomas mejoraron o desaparecieron durante un mes, se puede ajustar la dosis disminuyéndola progresivamente 5–10 mg/día cada 2 semanas hasta alcanzar una dosis de 20 mg/día. Las reducciones rápidas de prednisona pueden producir recidivas de los síntomas. La mayoría de los pacientes necesitan dosis de mantenimiento durante años, y la dosis deberá ser aumentada ante las recidivas.

Con la prednisona, se logra una mejoría significativa en el 72–96% de los pacientes. No hay razón para administrar la prednisona en dosis divididas durante el día, ya que basta con una sola dosis a la mañana.

Los pacientes deben estar informados sobre las complicaciones como la intolerancia a la glucosa, aumento de peso, osteoporosis, hipertensión, trastornos del sueño o emocionales y otras complicaciones relacionadas con la prednisona. No está demostrado por estudios basados en la evidencia de la prednisona prevenga o reduzca la tasa de MG.

En los pacientes con poca tolerancia a la prednisona o que tienen síntomas de MO muy severos, se deberá recurrir a la azatioprina, que demostró ser eficaz en el tratamiento de la MO. La ciclosporina, el tacrolimus y el mofetil micofenolato permiten reducir la dosis de corticosteroides.

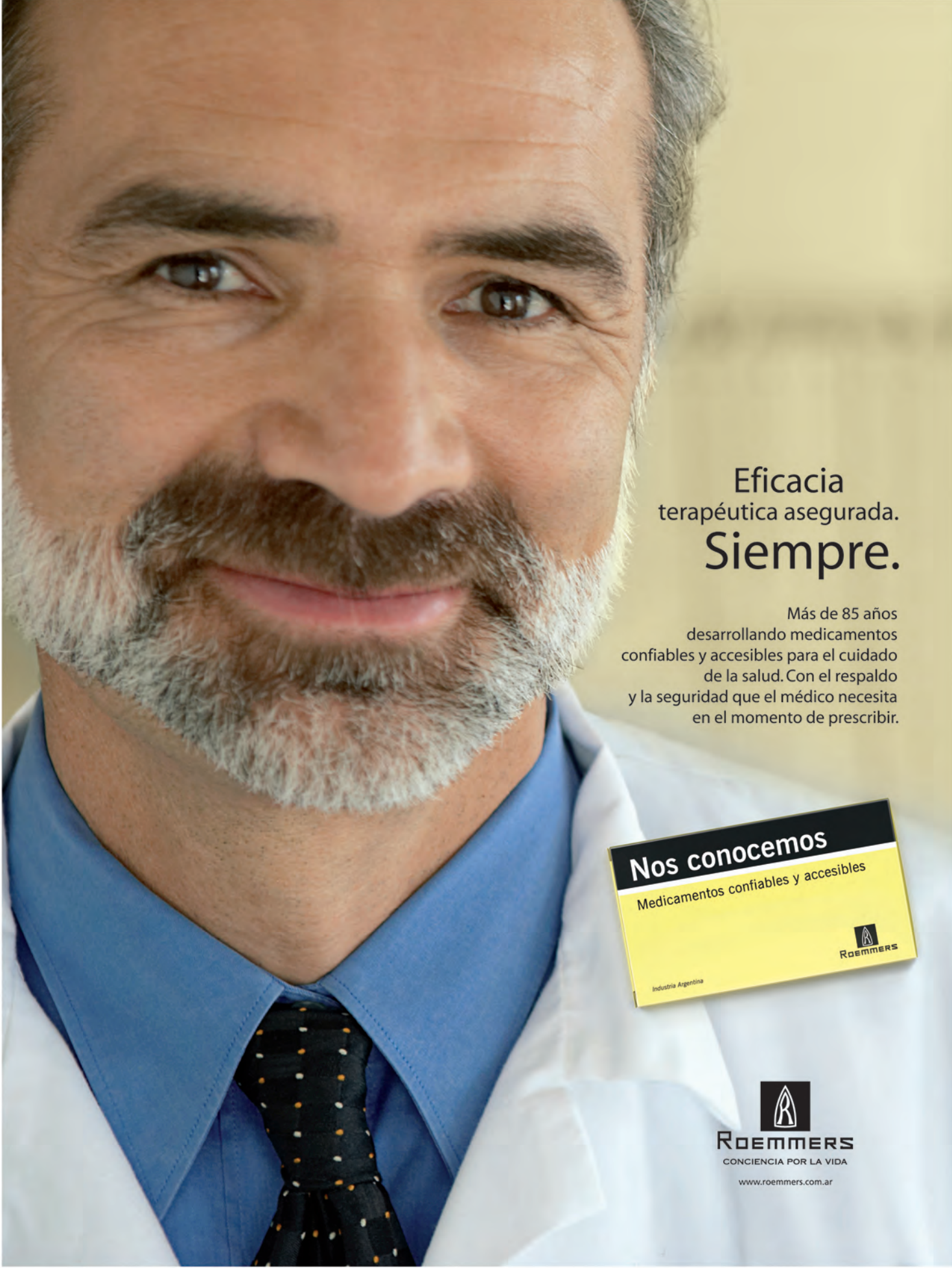
La timectomía, en general, no está indicada, excepto que exista un timoma.





**Intra***Med*

*[www.intramed.net](http://www.intramed.net)*



Eficacia  
terapéutica asegurada.  
**Siempre.**

Más de 85 años  
desarrollando medicamentos  
confiables y accesibles para el cuidado  
de la salud. Con el respaldo  
y la seguridad que el médico necesita  
en el momento de prescribir.



**ROEMMERS**  
CONCIENCIA POR LA VIDA  
[www.roemmers.com.ar](http://www.roemmers.com.ar)

**MESTINON®**  
BROMURO DE PIRIDOSTIGMINA

**MESTINON® TS**  
BROMURO DE PIRIDOSTIGMINA