

## Miastenia gravis: caso clínico y revisión de la bibliografía

Tania García Zenón,\* José Antonio Villalobos Silva,\*\* Herminio Rodríguez Hinojosa\*\*\*

### RESUMEN

La miastenia gravis es un trastorno autoinmune de la transmisión neuromuscular que involucra la producción de autoanticuerpos dirigidos contra receptores músculo-esqueléticos, en la gran mayoría de los casos de acetilcolina (acetilcolinaR). Se trata de un padecimiento relativamente poco común, aunque la prevalencia ha aumentado, quizá por mejoría en el diagnóstico de la enfermedad y aumento de la longevidad de la población. La manifestación clínica característica es la debilidad muscular fluctuante que se incrementa con el esfuerzo. La debilidad ocular es el síntoma inicial más común, que puede permanecer sólo en los músculos oculares o evolucionar a debilidad generalizada. El diagnóstico puede apoyarse en pruebas farmacológicas (prueba de edrofonio), inmunológicas (anticuerpos contra receptor de acetilcolina, anticuerpos antitirocinasa músculo específicos, anticuerpos antiestriado) o en electrofisiología. El tratamiento de la miastenia gravis puede dividirse en: 1) sintomático, que incluye básicamente a los inhibidores de colinesterasa, 2) tratamiento a corto plazo (plasmaféresis, inmunoglobulina intravenosa), y 3) tratamiento a largo plazo (prednisona, azatioprina, micofenolato, ciclosporina, tacrolimus, ciclofosfamida, rituximab). Hasta la fecha, la única indicación absoluta de timectomía es la coexistencia de timoma. En este artículo se presenta un caso de miastenia gravis con adecuada respuesta al tratamiento y revisión de la bibliografía.

**Palabras clave:** miastenia gravis, autoanticuerpos, acetilcolina.

### ABSTRACT

Myasthenia Gravis (miastenia gravis) is an antibody disorder of the neuromuscular junction involving the production of auto antibodies directed against the skeletal muscle receptors, most of them of acetylcholine (acetilcolinaR). It's a relatively uncommon disease, although prevalence has increased over time, probably due to improved diagnosis of the disease and the increasing longevity of the population in general. The clinical hallmark is the fluctuating muscular weakness that increasing with effort. The ocular weakness is the most common initial presentation; it can remain confined to the ocular muscles or progress to the generalized weakness. The diagnostic can be supported in pharmacological tests (edrophonium test), immunological (acetylcholine receptor antibodies, muscle specific kinase antibodies, antistriational antibodies) or in electrophysiologic testing. The miastenia gravis treatment can be divided in: 1) sintomatic, including cholinesterase inhibitors, 2) short-term therapies (plasma exchange, intravenous immunoglobulin), and 3) long-term therapies (prednisone, azathioprine, mycophenolate mofetil, ciclosporin, tacrolimus, cyclophosphamide, rituximab). At this time, the only absolute indication for thymectomy in the presence of thymoma. In the present work we present a myasthenia gravis case with a good treatment response and a literature revision.

**Key words:** Myasthenia gravis, antibody, acetylcholine.

\* Médico adscrito al servicio de Medicina Interna.

\*\* Médico adscrito al servicio de Terapia Intensiva.

\*\*\* Subdirector de Servicios Clínicos.

Hospital Regional de Alta Especialidad Bicentenario 2010, Ciudad Victoria, Tamaulipas.

Correspondencia: Dra. Tania García Zenón. Libramiento Guadalupe Victoria s/n, área de pajaritos. Ciudad Victoria 87087, Tamaulipas.

Correo electrónico: garzetania@yahoo.com

Recibido: 28 de septiembre 2010. Aceptado: febrero 2011.

Este artículo debe citarse como: García-Zenón T, Villalobos-Silva JA, Rodríguez-Hinojosa H. Miastenia gravis: caso clínico y revisión de la bibliografía. Med Int Mex 2011;27(3):299-309.

Paciente masculino de 63 años de edad, con antecedente de diabetes mellitus tipo 2. El padecimiento se inició dos semanas antes con: visión borrosa, disartria, voz nasal después de haber hablado por aproximadamente 20 a 30 minutos, disfagia a sólidos y líquidos. A la exploración física destacó: dificultad respiratoria al decúbito, pero no a la bipedestación. Orofaringe hiperémica positiva y placas blanquecinas en la parte anterior de la lengua. Disminución bilateral del tono de los músculos faciales e incapacidad para insuflar los carrillos. Dermatitis localizada en el hemiabdomen inferior, caracterizada

por placas eritematosas, algunas pápulas, microvesículas y escama leve. No se palpan visceromegalias ni cadenas ganglionares. No hay datos de focalización, ni reflejos patológicos. Exámenes de laboratorio iniciales: hemoglobina 16.8 g/dL, hematócrito 50 mL/100 mL, leucocitos 6,800/mm<sup>3</sup>, plaquetas 167,000/mm<sup>3</sup>. Glucosa sérica 121 mg/dL, BUN 10 mg/dL, creatinina 0.8 mg/dL, sodio 140 mEq/L, potasio 4.0 mEq/L, bilirrubina total 0.7 mg/dL, bilirrubina directa 0.5mg/dL, fosfatasa alcalina 100 U/L, creatinín fosfocinasa 115 UI/L, HbA1C 10.0 g/L, vitamina B<sub>12</sub> 3132 picog/mL. Imagen de resonancia magnética de cráneo: zona hipointensa mínima en el área del bulbo, catalogándose como un probable evento vascular cerebral de tipo isquémico. El paciente tuvo un empeoramiento severo de la disfagia, por eso se decidió su internamiento. Los exámenes de laboratorio durante su hospitalización reportaron VSG 34 mm/h, proteína C reactiva 0.2 mg/dL, anticuerpos antinucleares negativos, anticuerpos anti DNA 31.9 (negativo menor a 25), IgA 230 mg/100 mL (normal 70-390), IgG 900 mg/dL (normal 650-1500), IgM 200 mg/dL (normal 40-345), IgE 165 mg (normal 0-100), C3 100 mg/dL (normal 83-177), C4 32 mg/dL (normal 15-45), TSH 10.2 µU/mL, T4 2.0 µg/dL, T4L 1.0 ng/dL, T3 72 ng/dL. La panendoscopia se reportó normal. El informe de la biopsia gástrica fue: gastritis crónica folicular, sin actividad de *H. pylori*. La valoración del otorrinolaringólogo concluyó que se trataba de un caso de disfagia orofaríngea de tipo neuromuscular y probable candidiasis orofaríngea. Se inició tratamiento con metilprednisolona, levotiroxina y fluconazol. Durante su hospitalización tuvo un evento súbito de disnea que requirió intubación orotraqueal, por lo que ingresó a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) para asistencia mecánica ventilatoria. Se le realizaron traqueostomía y gastrostomía. Se logró la extubación exitosa y se decidió enviarlo a su domicilio con tratamiento con insulina NPH, ASA, levotiroxina y atorvastatina. En su domicilio cursó con buena tolerancia a la vía oral por más de cuatro semanas, por eso se decidió retirarle la sonda de gastrostomía. Sin embargo, nuevamente tuvo deterioro orofaríngeo, con disfagia progresiva hasta no poder ingerir nada por la cavidad oral, por eso se le reinstaló la sonda de gastrostomía posterior, que tuvo fuga a través de la sonda; volvió a operarse y a observarse pobre esfuerzo respiratorio. Se ingresó de nuevo a la Unidad de Cuidados Intensivos para asistencia mecánica ventilatoria. Los resultados de anticuerpos antirreceptores de acetil-

colina resultaron positivos. La concentración de IgA en el líquido cefalorraquídeo fue de 0.1 (normal 0-1.0 mg/dL), IgG 7.6 (normal 1.5-7.4 mg/dL), IgM 0.40 (normal 0.012-0.22 mg/dL). La tomografía de tórax no demostró que hubiera tumores mediastinales. Se inició tratamiento con hidrocortisona 100 mg por vía intravenosa cada ocho horas, posteriormente prednisona 50 mg cada 12 horas y azatioprina 50 mg cada 24 horas. Se logró progreso en la asistencia mecánica ventilatoria y retiro del ventilador. Se dio de alta para trasladarse a su domicilio con dieta por gastroclisis, prednisona, azatioprina, insulina NPH, omeprazol y levotiroxina. En su domicilio experimentó exacerbación de la dermatosis diseminada en el tronco y la pelvis. La biopsia de piel reportó la existencia de pústulas subcórneas y numerosas hifas septadas. Se inició tratamiento con itraconazol y terbinafina crema. El paciente evolucionó hacia la mejoría, toleró por completo la alimentación a través de la cavidad oral. Está en espera de retiro de la traqueostomía y en dosis de reducción de prednisona.

## DEFINICIÓN

La miastenia gravis es un trastorno autoinmune de la transmisión neuromuscular que involucra la producción de autoanticuerpos dirigidos contra receptores músculo-esqueléticos, en la gran mayoría de los casos de acetilcolina, pero en algunos otros, componentes no acetilcolina de la placa muscular posináptica, como el receptor músculo-específico tirosina cinasa (MuSK)<sup>1</sup>.

## EPIDEMIOLOGÍA

La miastenia gravis es un padecimiento relativamente poco común, aunque la prevalencia ha aumentado quizá debido a la mejoría en el diagnóstico de la enfermedad y el aumento de la longevidad de la población.

En Estados Unidos la prevalencia de miastenia gravis es, aproximadamente, de 20 casos por cada 100,000 habitantes.<sup>2</sup> La incidencia varía ampliamente de 1.7 a 10.4 por millón, dependiendo del lugar del reporte; en países como España se han reportado hasta 21 casos por millón.

Los síntomas pueden empezar a cualquier edad, con un pico en mujeres en la segunda y tercera décadas de la vida, mientras que el pico en varones ocurre en la quinta y sexta décadas.<sup>2</sup> Se asocia con enfermedades autoinmu-

nes como: artritis reumatoide, lupus y anemia perniciosa, que las padecen, aproximadamente, 5% de los pacientes. La enfermedad tiroidea ocurre en cerca de 10%, a veces asociada con anticuerpos antitiroideos. Alrededor de 10 a 15% de los pacientes con miastenia gravis tienen un timoma, mientras que la hiperplasia linfoide del timo con proliferación de los centros germinales ocurre en 50 a 70% de los casos.

## PRESENTACIÓN CLÍNICA

La característica de la miastenia gravis es la fluctuación o la debilidad fatigable. Los pacientes advierten que su debilidad fluctúa de un día a otro o, incluso, de una hora a otra, empeorando con la actividad y mejorando con el reposo. La debilidad ocular es la manifestación inicial más común, la padece 50% de los pacientes (25% en forma inicial con diplopía y 25% con ptosis); la progresión hacia la debilidad generalizada en estos casos suele ocurrir en el transcurso de los dos años posteriores al inicio de la enfermedad. Los síntomas de presentación son bulbares (disartria o disfagia) en 10% de los casos, debilidad en las piernas (trastorno de la marcha) en 10% y debilidad generalizada en 10%. La insuficiencia respiratoria es el síntoma de presentación en 1% de los casos. Los pacientes suelen quejarse de los síntomas de disfunción muscular focal, como diplopía, ptosis, disartria, disfagia, incapacidad para trabajar con los brazos elevados por encima de la cabeza, o trastornos de la marcha. En contraste, los pacientes no suelen quejarse de debilidad generalizada, somnolencia o dolor muscular. Los síntomas tienden a empeorar durante el transcurso del día. Diversos factores pueden precipitar o agravar la debilidad: estrés físico o emocional, infección o exposición a medicamentos que afectan la transmisión neuromuscular, como los bloqueadores neuromusculares peri-operatorios, aminoglucósidos, quinina, quinidina, toxina botulínica, ciprofloxacino, telitromicina y estatinas (Cuadro 1).

## CLASIFICACIÓN

Las diferencias en la presentación clínica, la edad de inicio, el perfil inmunológico y la presencia o ausencia de afectación tímica permiten la clasificación de la miastenia gravis en varios subtipos (Cuadro 2).

*Miastenia gravis* generalizada. Puede dividirse en: inicio temprano y tardío.

### Cuadro 1. Fármacos que pueden exacerbar la miastenia gravis

---

- D- penicilamina
- Bloqueadores de los canales de calcio
- Telitromicina
- Beta bloqueadores
- Curare y fármacos relacionados
- Litio
- Toxina botulínica
- Agentes de contraste yodados
- Aminoglucósidos
- Estatinas
- Macrólidos
- Interferón alfa
- Fluoroquinolonas
- Sales de magnesio (magnesio intravenoso)
- Quinina, quinidina, procainamida

---

*Inicio temprano* (antes de los 40 años). Más frecuente en mujeres con anticuerpos anti-acetilcolina e hiperplasia de timo. Pueden coexistir otras enfermedades autoinmunes, sobre todo tiroideas.

*Inicio tardío* (mayor a los 40 años). Más frecuente en hombres. Suelen tener histología tímica normal o atrofia de esta glándula. Puede manifestarse con debilidad ocular o generalizada, pero frecuentemente con mayor severidad, comparada con los casos de inicio temprano y son excepcionales las remisiones espontáneas. Además de los anticuerpos anti-acetilcolina, frecuentemente coexisten anticuerpos para proteínas de músculo estriado, como tinina y el receptor rianodino. La existencia de estos anticuerpos se ha asociado con debilidad más severa, generalizada o predominantemente orofaríngea y crisis miasténicas frecuentes.

### Miastenia gravis asociada a timoma

Alrededor de 10-15% de los pacientes con miastenia gravis tienen timoma. Esta variable es igual de frecuente en hombres que en mujeres, y puede ocurrir a cualquier edad, con un pico de presentación a los 50 años de edad. Las manifestaciones clínicas tienden a ser más severas que en los pacientes sin timoma, comúnmente con debilidad progresiva orofaríngea y generalizada. Sin embargo, el pronóstico a largo plazo es similar que para los de inicio tardío sin timoma. Con raras excepciones, los pacientes con miastenia gravis y timoma tienen títulos elevados de anticuerpos anti-acetilcolina, y casi siempre también anticuerpos contra tinina. Pueden existir anticuerpos paraneoplásicos adicionales (y sus síndromes relacionados).

**Cuadro 2.** Subtipos clínicos de miastenia gravis.

| Tipo              | Edad de inicio (años)                  | Histología tímica           | Autoanticuerpos                            | Comentarios   |
|-------------------|--|-----------------------------|--|---|
| Inicio temprano   | < 40                                   | Hiperplasia                 | acetilcolina R                             | Relación hombre: mujer 1:3  |
| Inicio tardío     | >40                                    | Normal o atrófica           | acetilcolina R, titina, receptor rianodino | Predomina en el sexo masculino. Mayor severidad que la de inicio temprano                       |
| Asociada a timoma | Usual 40-60                            | Neoplasia                   | acetilcolina R, titina, receptor rianodino | Sin predominio de sexo. Puede estar asociado a síndromes paraneoplásicos                        |
| MUSK              | <40 (la mayoría de los casos)          | Normal                      | MuSK                                       | Predomina en el sexo femenino. Selectividad orofaríngea, facial y respiratoria en algunos casos |
| Seronegativa      | Variable                               | Hiperplasia (algunos casos) | acetilcolina R de baja afinidad en 66%     | Heterogeneidad clínica  |
| Ocular            | Adultos en EUA y Europa; niños en Asia | Desconocido                 | acetilcolina R en 50%                      | Tipo predominante en la población asiática  |

Modificado de: Merggioli M, Sanders D. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. *Lancet Neurol* 2009; 8:475-490

Los autoanticuerpos de canales de potasio (KCNA) se han reportado en japoneses con timoma, miastenia gravis severa, miocarditis o miositis concomitante.

#### **Anticuerpos MuSK**

Alrededor de 15% de los pacientes con miastenia gravis generalizada carece de anticuerpos anti-acetilcolina; en 40% de estos pacientes se encuentran anticuerpos anti MuSK, otras proteínas postsinápticas. Aunque estos pacientes pueden tener presentaciones similares a las de los pacientes con anti-acetilcolina, es común que tengan hallazgos clínicos atípicos, como debilidad selectiva facial, bulbar, o en los músculos respiratorios o del cuello y atrofia muscular marcada, ocasionalmente con relativa poca afectación de los músculos oculares. Las crisis respiratorias son más comunes que en la enfermedad generalizada con anti acetilcolina positivos. La debilidad puede involucrar músculos que no suelen ser sintomáticos en la miastenia gravis, como los paraspinales y los esofágicos superiores.<sup>3</sup> También se ha reportado hipersensibilidad, falta de respuesta o aún empeoramiento clínico con los agentes anticolinesterasa. El inicio de la enfermedad suele ser más temprano y predomina en el sexo femenino. La histología del timo casi siempre es normal.

#### **Miastenia gravis seronegativa**

Los pacientes con miastenia gravis carentes de anticuerpos anti-acetilcolina y otros anticuerpos son clínicamente heterogéneos y pueden tener enfermedad puramente ocular, generalizada leve o generalizada severa. Algunos pacientes

pueden tener anticuerpos anti-acetilcolina de baja afinidad que no son detectados con las pruebas actualmente disponibles. Estos pacientes son, sobre todo, indistinguibles de quienes padecen miastenia gravis anti-acetilcolina positivos, en términos de hallazgos clínicos, respuesta al tratamiento farmacológico y aún anomalías en el timo en algunos casos.

#### **Miastenia gravis ocular**

Es la debilidad miasténica que permanece limitada a los músculos oculares, y representa 17% de los casos de miastenia gravis en poblaciones caucásicas y 58% en la población asiática, con predominio en niños. Si la debilidad permanece limitada a los músculos oculares después de dos años, hay 90% de posibilidad de que la enfermedad no se generalice. Más de 50% de los pacientes con miastenia gravis ocular tienen anticuerpos anti-acetilcolina; sin embargo, los títulos elevados de anticuerpos no necesariamente predicen la generalización. Los anticuerpos anti-MuSK pocas veces se encuentran en la miastenia gravis ocular.

### **FISIOPATOLOGÍA**

Se desconoce el origen preciso de la respuesta autoinmune en la miastenia gravis, pero las anomalías en el timo (hiperplasia y neoplasia) juegan un papel importante en los pacientes con anticuerpos anti-receptores de acetilcolina, además de cierta predisposición genética.

La unión neuromuscular tiene tres componentes básicos: 1) el nervio presináptico, donde se sintetiza la

acetilcolina, almacena y libera; 2) el espacio sináptico y 3) la membrana muscular postsináptica, que contiene los acetilcolina-R y la enzima acetilcolinesterasa. En la miastenia gravis, la pérdida de los acetilcolinaR funcionales da como resultado la disminución de la amplitud de la placa terminal que cae debajo del umbral requerido para la generación del potencial de acción de la fibra muscular durante las despolarizaciones nerviosas repetitivas, dando como resultado una falla en la transmisión neuromuscular. La heterogeneidad biológica y clínica de la miastenia gravis parece correlacionarse con marcadores genéticos. Los hallazgos más consistentes son la asociación de HLA-DR3 y alelos B88 con la miastenia gravis de inicio temprano e hiperplasia de timo. No se han encontrado vínculos genéticos claros para la miastenia gravis, con timoma, pero los pacientes con timoma y perfiles genéticos particulares tienen mayor riesgo de padecer miastenia gravis. También se ha encontrado una asociación entre DR14-DQ5 y pacientes con autoanticuerpos anti-MuSK.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico debe basarse en los antecedentes de debilidad fluctuante, con hallazgos que lo corroboran durante la exploración. Existen diversas formas de validar o confirmar el diagnóstico clínico.

### **Prueba de edrofonio (tensilon)**

El cloruro de edrofonio es un inhibidor de la acetilcolinesterasa de acción corta, que prolonga la duración de la acción de la acetilcolina en la unión neuromuscular, aumenta la amplitud y la duración del potencial en la placa terminal.

Para realizar la prueba deben escogerse uno o dos músculos con debilidad. La ptosis, la mirada desconjugada y otros déficits craneales suelen ser los puntos más fehacientes. La prueba debe realizarse en un sitio donde la hipotensión, síncope o falla respiratoria puedan atenderse porque los pacientes, ocasionalmente, se descompensan durante la prueba. Debe contarse con una vía disponible para administración de medicamentos intravenosos y una dosis de 0.4 mg de atropina para aplicarla en casos de bradicardia o efectos adversos gastrointestinales extremos. El edrofonio (10 mg = 1 mL) se carga en una jeringa y se administra 1 mg (0.1 mL) como dosis de

prueba; si no sobrevienen efectos adversos después de un minuto, se administran otros 3 mg. Muchos pacientes con miastenia gravis mostrarán mejoría en los siguientes 30 a 60 segundos de haberles administrado los 4 mg iniciales, momento en el que la prueba puede detenerse. Si después de un minuto no hay mejoría, se administran otros 3 mg y si aún no hay respuesta, un minuto después se administran los últimos 3 mg. Si el paciente muestra signos o síntomas muscarínicos en cualquier momento de la prueba (diaforesis, sialorrea, síntomas gastrointestinales), puede asumirse que se ha administrado suficiente edrofonio para observar mejoría en la fuerza y la prueba puede detenerse. La mejoría de la fuerza por el edrofonio dura pocos minutos. Cuando la mejoría es clara, la prueba es positiva. Si la mejoría es limitrofe, es mejor considerar la prueba negativa. La sensibilidad de esta prueba es de 70-95% para la enfermedad generalizada, y su especificidad es difícil de determinar, ya que ha sido reportada positiva en otros trastornos neuromusculares, como el síndrome de Eaton Lambert, botulismo, síndrome de Guillain-Barré, enfermedad de neurona motora y lesiones cerebrales y del seno cavernoso. La neostigmina (0.04 mg/kg intramuscularmente o 0.02 mg/kg intravenosa, administrada en una sola ocasión) tiene un efecto de duración más prolongado y en pacientes seleccionados puede ser un inhibidor de la colinesterasa alternativo como prueba diagnóstica. La prueba con hielo es una prueba no farmacológica que se realiza colocando hielo sobre la superficie ocular durante 2-5 minutos, con disminución de la ptosis. Esta prueba se realiza en pacientes con ptosis, en quienes la prueba de edrofonio está contraindicada.

### **Anticuerpos antirreceptor de acetilcolina (anti-acetilcolinaR)**

Estos anticuerpos se encuentran en aproximadamente 80-90% de los pacientes con miastenia (50% de los pacientes con miastenia gravis ocular pura, 80% con miastenia gravis generalizada moderada y 90% con miastenia gravis generalizada moderada a severa, así como en 70% de los que han mostrado remisión clínica). Los resultados falsos negativos son, básicamente, por inmunosupresión o cuando la prueba se realiza en etapa muy temprana de la enfermedad. La especificidad de la prueba no es muy clara, pero los falsos positivos son extremadamente raros en laboratorios confiables.

### **Anticuerpos anti tirocinasa músculo específicos (MuSK)**

Se han encontrado hasta en 40-70% de los pacientes con miastenia gravis seronegativos para anti-acetilcolinaR. Los hallazgos clínicos pueden diferir de los que presentan los pacientes sin MuSK. Los pacientes tienden a ser mujeres más jóvenes (menores de 40 años) y tienen menos posibilidad de resultados con la prueba de edrofonio. Los síntomas bulbares son significativamente más comunes al inicio de la enfermedad y pueden cursar con debilidad del extensor del cuello, hombros o músculos respiratorios. No se ha observado asociación con timoma o cualquier otra afección del timo.

### **Anticuerpos antiestriado**

También llamados anticuerpos anti músculo esquelético, reconocen a las proteínas musculares citoplasmáticas (tinina, miosina, actina y receptores rianodina). Se han detectado en aproximadamente 20% de los pacientes con miastenia gravis y en cerca de 70 a 80% de los pacientes con miastenia gravis y timoma, e incluso en algunos pacientes con timoma sin miastenia gravis.

### **Electrofisiología**

En trastornos de la placa neuromuscular, tasas bajas de estimulación nerviosa repetitiva (2-5 Hz), producen disminución progresiva en la amplitud del componente muscular del potencial de acción, con sensibilidad variable dependiendo del número y del tipo de músculos seleccionados para el estudio y de varias maniobras provocativas. Esta técnica tiene una sensibilidad de aproximadamente 75% en pacientes con miastenia gravis generalizada (menos de 50% en la miastenia gravis ocular). La electromiografía de fibra única es una técnica altamente especializada, por lo general la tienen los centros académicos, con una sensibilidad de 95-99% cuando se realiza en los músculos apropiados; sin embargo, con menos especificidad, porque los resultados anormales en esta prueba son comunes en otras afecciones neuromusculares, incluidas la enfermedad de neurona motora, neuropatía periférica y miopatías. En contraste, los anticuerpos para acetilcolinaR y los anticuerpos anti MuSK no se encuentran en pacientes sin miastenia gravis.

### **Pruebas complementarias**

La tomografía axial computada o la imagen de resonancia magnética de tórax deben realizarse en todos los pacientes

con miastenia gravis confirmada para excluir la posibilidad de timoma. El contraste ionizado debe usarse con precaución porque puede exacerbar la debilidad miasténica.

La miastenia gravis frecuentemente coexiste con enfermedad tiroidea, por lo que se recomienda obtener pruebas de función tiroidea al momento del diagnóstico.

Antes del inicio del tratamiento inmunosupresor, se recomienda descartar tuberculosis.

## **TRATAMIENTO**

El tratamiento de la miastenia gravis puede dividirse en: 1) sintomático, que incluye básicamente a los inhibidores de colinesterasa, 2) terapia a corto plazo (plasmaféresis, inmunoglobulina intravenosa), y 3) terapia a largo plazo (prednisona, azatioprina, micofenolato, ciclosporina, tacrolimus, ciclofosfamida, rituximab), lo cual se resume en el Cuadro 2.

### **Inhibidores de la colinesterasa**

Los inhibidores de la colinesterasa son seguros, efectivos, y la primera línea de tratamiento en todos los pacientes.<sup>4</sup> La inhibición de la acetilcolinesterasa (acetilcolina E) reduce la hidrólisis de la acetilcolina, incrementando la acumulación de acetilcolina en la membrana postsináptica. Los efectos secundarios son básicamente muscarínicos: cólicos, diarrea, sialorrea, lagrimeo, diaforesis y, en casos severos, bradicardia. Una complicación potencial del uso excesivo de inhibidores de la colinesterasa es la debilidad músculo-esquelética (debilidad colinérgica), debido al bloqueo de la despolarización neuromuscular.

La piridostigmina (mestinon) es el inhibidor de la colinesterasa más ampliamente utilizado por sus menores efectos secundarios muscarínicos. El inicio del efecto es a los 15 a 30 minutos, en una dosis por vía oral, con efecto pico dentro de 1 o 2 horas y disminución gradual a las 3 a 4 horas posteriores a la dosis. La dosis inicial es de 30 a 60 mg tres a cuatro veces al día, dependiendo de los síntomas. Los beneficios óptimos suelen ocurrir con una dosis de 60 mg cada cuatro horas. Las dosis que exceden 450 mg diarios (o aún menos en pacientes con insuficiencia renal) pueden inducir debilidad colinérgica. Los pacientes con debilidad bulbar significativa deben tomar sus dosis una hora antes de los alimentos para maximizar la masticación y la deglución. La piridostigmina tiene presentaciones en forma de tabletas, jarabe (útil en niños

**Cuadro 2.** Opciones de tratamiento para miastenia gravis.

| Tratamiento                      | Dosis inicial   | Comentario  |
|----------------------------------|---|---|
| <i>Tratamiento sintomático</i>   |   |   |
| Piridostigmina                   | 30-90 mg c/4-6 hrs  | Puede empeorar los síntomas en pacientes MUSK   |
| <i>Tratamiento a corto plazo</i> |   |   |
| Plasmaféresis                    | 3-5 recambios   | Tratamiento de elección en las crisis miasténicas   |
| Inmunoglobulina intravenosa      | 1-2 g/kg (2-5 días)   | Indicado en la exacerbación de la miastenia gravis  |
| <i>Tratamiento a largo plazo</i> |   |   |
| Prednisona                       | 0.75-1.0 mg/Kg/día; ó 60-100 mg en días alternos (escalando gradualmente); ó 20-40 mg/día para la miastenia gravis ocular | Tratamiento inmunológico de primera elección  |
| Azatioprina                      | 2-3 mg/Kg/día   | Primera línea para disminuir la dosis requerida de esteroides   |
| Mofetil de micofenolato          | 2.0-2.5 /día dividida en dos dosis  | Resultados contradictorios acerca de su eficacia  |
| Ciclosporina                     | 4-6 mg/kg/día dividida en dos dosis   | Alternativa para reducir la dosis de esteroides en pacientes que no toleran o no responden a azatioprina o micofenolato               |
| Tracrolimus                      | 3-5 mg/día  | Alternativa para reducir la dosis de esteroides en pacientes que no toleran o no responden a azatioprina, micofenolato o ciclosporina |
| Ciclofosfamida                   | 500 mg/m2   | Indicado en miastenia gravis resistente/severa  |
| Rituximab                        | 2000 mg IV (separado por dos semanas)   | Indicado en miastenia gravis resistente/severa  |

Modificado de: Merggioli M, Sanders D. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. *Lancet Neurol* 2009; 8:475-490

o en personas con dificultad para la deglución), tabletas de liberación prolongada (con absorción y liberación no predecibles, que limitan su indicación), intravenosa (útil en personas con disfagia severa o próximas a efectuarles un procedimiento quirúrgico). La dosis de piridostigmina IV es de una tercera parte de la dosis oral. La neostigmina (prostigmina) tiene una duración discretamente más corta en su acción y efectos secundarios muscarínicos discretamente mayores.

En pacientes con efectos secundarios muscarínicos intolerables a las dosis requeridas de inhibidores de la colinesterasa, puede utilizarse un anticolinérgico concomitante, como el sulfato de atropina (0.4 mg-0.5 mg vía oral) o glicopirrolato (1-2 mg vía oral) de acuerdo con los requerimientos o con cada dosis del inhibidor de la colinesterasa.

Los inhibidores de la colinesterasa raramente inducen un alivio completo o sostenido de los síntomas de la

miastenia, pero pueden ser suficientes para el tratamiento adecuado en ciertos pacientes con enfermedad leve no progresiva o puramente ocular. Sin embargo, los pacientes con enfermedad moderada, severa o progresiva casi siempre requieren inmunosupresores más efectivos.

### **Plasmaféresis**

El recambio plasmático (plasmaféresis) remueve los anticuerpos acetilcolinaR, lo que ocasiona una mejoría clínica rápida. Lo común es que se remuevan de 2 a 3 litros de plasma diariamente o tres veces por semana hasta la mejoría del paciente (por lo general, 3 a 5 recambios). La mejoría inicia después de los primeros recambios, la máxima se alcanza a las 2-3 semanas. La mejoría es de moderada a marcada en casi todos los pacientes, pero casi siempre recaen después de 4 a 8 semanas, por la reaccumulación de anticuerpos patológicos. Las complicaciones de la plasmaféresis incluyen: hipotensión, bradicardia,

desequilibrio hidroelectrolítico, hemólisis, infección y complicaciones del acceso vascular (por ejemplo, neumotórax durante la colocación del catéter central). La plasmaféresis está indicada cuando se requiere mejoría clínica rápida, especialmente en casos severos para inducir la remisión, y como preparación para una intervención quirúrgica.

#### *Inmunoglobulina*

Dosis altas de inmunoglobulina intravenosa (IGIV) se asocian con mejoría rápida de los síntomas de miastenia gravis en un tiempo similar al de la plasmaféresis.<sup>9</sup> El mecanismo es poco claro, pero puede estar relacionado con la disminución en la producción de anticuerpos de acetilcolinaR. La IGIV tiene las mismas indicaciones que el recambio plasmático: enfermedad rápidamente progresiva y preparación preoperatoria; se ha sugerido también su indicación en pacientes con miastenia gravis severa con respuesta fallida a las dosis máximas toleradas de corticoesteroides o inmunosupresores. La dosis usual es de 1-2 g/kg dividido en cinco días consecutivos (0.4 g/kg/día), aunque hay diferentes presentaciones en el mercado con formas distintas de administración. La mayoría de los pacientes con miastenia gravis mejora a la semana del inicio de la IGIV. El grado de respuesta es variable y la duración de la respuesta es limitada a 4-8 semanas (similar a la plasmaféresis). Los efectos secundarios incluyen: fiebre, escalofríos y cefalea, que responden a una disminución en la velocidad de la infusión y la administración de difenhidramina. También se ha reportado meningitis aséptica, insuficiencia renal, síndrome nefrótico y evento vascular cerebral. Los pacientes con deficiencia selectiva de IgA pueden presentar anafilaxia, por lo que es conveniente descartar esta deficiencia antes del tratamiento.

#### **Corticoesteroides**

No hay estudios controlados que documenten el beneficio de los corticoesteroides en la miastenia gravis. Sin embargo, continúan siendo el tratamiento inmunológico más comúnmente utilizado. En general, los corticoesteroides se indican en pacientes con síntomas discapacitantes moderados a severos, resistentes a los ICEs. Los pacientes comúnmente se hospitalizan para iniciar la terapia, debido al riesgo de exacerbación temprana. Las opiniones difieren acerca del mejor método de administración. Para pacientes con miastenia gravis severa, es mejor iniciar con dosis altas de

prednisona: 60 a 80 mg/día por vía oral (0.75-1.0 mg/g de peso/día); cuando ocurre la remisión, usualmente después de 4-16 semanas, la dosis debe ser gradualmente reducida hasta la mínima dosis efectiva, hasta suspenderlo o continuarlo a dosis bajas por muchos años. La exacerbación temprana ocurre en aproximadamente 50% de los pacientes, por lo general en los primeros 7-10 días del tratamiento, y permanece por varios días. En 10% de los casos la exacerbación es severa, requiere ventilación mecánica asistida o alimentación por sonda enteral. En los casos leves, pueden utilizarse inhibidores de la colinesterasa para manejar este empeoramiento; en pacientes con afectación orofaríngea o respiratoria se puede ofrecer plasmaféresis o inmunoglobulina intravenosa antes de iniciar la prednisona para prevenir o reducir la severidad de la exacerbación inducida por esteroides, así como para inducir una respuesta más rápida. Una vez que inicia la mejoría, las exacerbaciones inducidas por esteroides son raras.

Aproximadamente 80% de los pacientes muestra una respuesta favorable a los esteroides (30% con una remisión y 50% con una marcada mejoría). La mejoría leve a moderada ocurre en 15% y 5 no tiene respuesta. La mejoría comienza de forma tan temprana como a las 12 horas y tan tardía como 60 días después del inicio de la prednisona, pero casi siempre el paciente comienza a mejorar dentro de la primera o segunda semana.

La mejoría máxima ocurre, aproximadamente, a los 9 meses. En los pacientes con respuesta favorable, la mayoría mantiene su mejoría con una reducción gradual de la dosis en un rango de 10 mg cada uno o dos meses; la reducción más rápida se asocia comúnmente con exacerbación de la enfermedad. Mientras muchos pacientes pueden ser gradualmente destetados de los esteroides y mantener su respuesta, la mayoría no lo logra, estos pacientes requieren una dosis mínima (5-30 mg en días alternos) para mantener su mejoría. Las complicaciones con dosis altas a largo plazo de prednisona incluyen: fascies cushinoide, hipertensión, osteoporosis, cataratas, necrosis aséptica y otros efectos bien conocidos.

Un régimen alternativo de prednisona puede ser iniciar con una dosis baja en días alternos, con aumento gradual con el fin de evitar la exacerbación temprana. Los pacientes reciben 10-25 mg de prednisona en días alternos, con incremento de 12.5 mg cada tercer dosis (aproximadamente cada quinto día) hasta una dosis máxima de 100 mg en días alternos o hasta que ocurra mejoría suficiente, después de

lo cual se reduce la dosis como se mencionó. La mejoría clínica suele comenzar al mes del tratamiento.

Las dosis altas de metilprednisolona intravenosa (1,000 mg IV por 3 a 5 días) pueden producir mejoría dentro de una o dos semanas, pero la mejoría clínica es temporal.

En la miastenia gravis ocular, dosis relativamente bajas de prednisona (20 mg/día, aumentando 5-10 mg/día cada 3 días hasta que los síntomas se resuelvan) pueden ser más efectivas que los ICEs, por lo que puede utilizarse en pacientes sin respuesta a estos fármacos. Se ha sugerido que los esteroides pueden retrasar o reducir la progresión de la miastenia gravis ocular a su forma generalizada.

### **Inmunosupresores no esteroides**

La *azatioprina* es un antimetabolito de la purina que interfiere con la proliferación de las células T y B. Estudios retrospectivos indican que es efectiva en 70-90% de los pacientes con miastenia gravis, pero el beneficio puede iniciarse hasta los 12 meses. Puede utilizarse sola o en combinación con esteroides; de esta última forma permite usar menos dosis de esteroide. La dosis de inicio es de 50 mg/día vía oral, con monitorización de la biometría hemática y pruebas de función hepática semanales al inicio. Si el fármaco es bien tolerado y no hay repercusión en estas pruebas, se incrementa esta dosis 50 mg cada 1 o 2 semanas, con el objetivo de una dosis total diaria de 2 a 3 mg/kg/día (aproximadamente 150 mg/día en un adulto promedio). Los efectos secundarios incluyen; náusea, anorexia y distensión abdominal, algunas veces asociada con fiebre que obliga a discontinuarlo. La supresión de la médula ósea con leucopenia relativa (recuento leucocitario de 2,500 a 4,000) ocurre en 25% de los pacientes. Si el recuento leucocitario cae por debajo de 2,500 o el recuento absoluto de granulocitos por debajo de 1,000 el fármaco debe suspenderse, con lo que casi siempre estas anomalías se resuelven. La macrocitosis es poco común y de significancia clínica poco clara. Las enzimas hepáticas se elevan en 5 a 10% de los casos pero suelen ser reversibles y la toxicidad hepática severa ocurre solo en aproximadamente 1%. La infección ocurre en casi 5%. El uso prolongado de azatioprina puede aumentar el riesgo de ciertos tumores. Aproximadamente la mitad de los pacientes con miastenia gravis mejora con la azatioprina, a los 4 a 8 meses de tratamiento. La mejoría máxima toma aproximadamente 12 meses. La recaída después de la interrupción del fár-

maco ocurre en casi la mitad de los casos, por lo general en el transcurso de un año.

La *ciclosporina* inhibe la proliferación de células T a través del bloqueo de la síntesis de interleucina 2 y otras proteínas esenciales para el funcionamiento de las células T CD4. Es un fármaco utilizado en pacientes con miastenia gravis severa quienes no pueden ser tratados adecuadamente con corticoesteroides o azatioprina. La dosis inicial es de 3 a 5 mg/kg/día dividida en dos dosis, pero dosis diarias de mantenimiento de 3-4 mg/kg dividida en dos dosis o menos suelen ser adecuadas para mantener el efecto. Las concentraciones séricas de ciclosporina deben medirse mensualmente (el objetivo es una concentración de 200 a 300 ng/mL), así como la determinación de electrolitos séricos, magnesio y evaluación de la función renal. En general, la creatinina sérica no debe aumentar 1 a 1.5 veces el nivel previo al tratamiento. Aproximadamente la mitad de los pacientes mejora con la ciclosporina. La mejoría clínica ocurre aproximadamente a 1 o 2 meses de haber iniciado el tratamiento y la mejoría máxima se obtiene alrededor de 3 o 4 meses. Los efectos secundarios principales incluyen nefrotoxicidad e hipertensión. En pacientes que utilizan corticoesteroides, agregar ciclosporina puede adyudar a la reducción en la dosis de esteroide, aunque usualmente no es posible suspender la prednisona.

El *mofetil de micofenolato* es un inhibidor selectivo de la síntesis de purina que suprime la proliferación de células B y células T. Aunque existen estudios que cuestionan su eficacia,<sup>10</sup> se calcula que aproximadamente 75% de los pacientes con miastenia gravis se benefician del fármaco, con inicio típico de la mejoría dentro de los 2 o 3 meses. Se ha utilizado en pacientes que no toleran o no responden a la azatioprina. La dosis es de 1,000 mg por vía oral dos veces al día, pero se pueden utilizar hasta 3,000 mg. Los efectos secundarios son poco frecuentes, incluyen intolerancia gastrointestinal y alteraciones hepáticas y hematológicas, por lo que se sugiere una monitorización mensual de la biometría hemática y pruebas de función hepática.

El *tacrolimus* tiene un mecanismo de acción similar al de la ciclosporina, con aparentemente menos efecto nefrotóxico que ésta; se ha propuesto su beneficio potencial en la miastenia gravis de difícil control en diversos estudios, a dosis de 3-5 mg/día.

En algunos pacientes con miastenia gravis resistente o con efectos secundarios intolerables a los corticoesteroides

en combinación con los inmunosupresores previamente mencionados se ha utilizado la *ciclofosfamida* y el *rituximab*, aunque se necesitan más estudios para avalar los resultados.

### **Timectomía**

La relación entre miastenia gravis y la patología tímica, incluido el timoma, es bien conocida. Aproximadamente 10-15% de los pacientes con miastenia gravis tienen timoma, y 70% adicional hiperplasia de timo. En los pacientes con timoma, 40% presentan uno o más síndromes paraneoplásicos autoinmunes, en 20 o 25% de ellos es miastenia gravis. Se han encontrado macrófagos infectados por poliovirus presentes en el timo de algunos pacientes con miastenia gravis, lo cual sugiere una contribución viral en las alteraciones intratímicas que llevan a la enfermedad.<sup>11</sup>

La timectomía inicialmente se basó en observaciones empíricas de pacientes con miastenia gravis que mejoraban después de la resección del timo, y se ha convertido en una práctica estandarizada por casi 70 años. El consenso general actual es que la timectomía está recomendada para pacientes con miastenia gravis moderada a severa, especialmente en aquellos con un control inadecuado con ICEs y los menores de 55 años. Todos los pacientes con sospecha de timoma deben operarse; de hecho, hasta la fecha, la única indicación absoluta de timectomía es el timoma, independientemente de la gravedad de la miastenia. Aproximadamente 75% de los pacientes con miastenia gravis parecen beneficiarse de la timectomía. Los pacientes pueden mejorar o simplemente estabilizarse. Por razones poco claras, el inicio de la mejoría tiende a retrasarse por un año o dos en la mayoría de los pacientes y algunos casos parecen mejorar 5 a 10 años después de la cirugía. Los pacientes con síntomas muy leves no se operan. La mayoría de los pacientes con miastenia gravis ocular pura no se someten a timectomía, aunque se han reportado algunos beneficios en pacientes seleccionados. La timectomía en pacientes mayores de 55 años es controversial debido al aumento esperado en la morbilidad, latencia del beneficio clínico y la frecuente observación de una glándula atrófica e involucionada. Las complicaciones de la timectomía son menores si se realiza en centros experimentados con anestesiólogos y personal familiarizados con la enfermedad y el manejo perioperatorio de los pacientes con miastenia gravis.

### **PRONÓSTICO**

El curso natural a largo plazo de la miastenia gravis es muy variable. La debilidad máxima ocurre dentro de los tres años iniciales en 70% de los pacientes. Hace 50 años la mortalidad durante una crisis de miastenia gravis alcanzaba de 50 a 80%, en la actualidad alcanza 4.47%.<sup>13</sup> La remisión espontánea a largo plazo ocurre en aproximadamente 10 a 15%, casi siempre en el primer o segundo año de la enfermedad. La mayoría de los pacientes con miastenia gravis desarrollan progresión de los síntomas clínicos durante los 2 o 3 años iniciales. Sin embargo, la progresión no es uniforme, como se ejemplifica con 15 a 20% de los pacientes con síntomas sólo oculares y en los que tienen remisión espontánea.

### **REFERENCIAS**

1. Tormoehlen LM, Pascuzzi RM. Thymoma, Myasthenia Gravis, and Other Paraneoplastic Syndromes. *Hematol Oncol Clin N Am* 2008;22:509-526.
2. Merggioli M, Sanders D. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. *Lancet Neurol* 2009;8:475-490.
3. Deymeer F, Gungor-Tuncer O, Yilmaz V, Parman Y, Serdaroglu P et al. Clinical comparison of anti-MuSK- vs anti-acetilcolinaR-positive and seronegative myasthenia gravis. *Neurology* 2007; 68:609-611.
4. Skeie G, Apostolski S, Evoli A, Gilhus N, Hart L et al. Guidelines for the treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *European Journal of Neurology* 2006;13:691-699.
5. Schiavi A, Papangelou A, Mirski M. Preoperative Preparation of the Surgical Patient with Neurologic Disease. *Med Clin N Am* 2009;93:1123-1130.
6. Sener M, Bilen A, Bozdogan N, Kilic D, Arslan G. Laryngeal Mask Airway insertion with total intravenous anesthesia for trassternal thymectomy in patients with myasthenia gravis: report of 5 cases. *Journal of Clinical Anesthesia* 2008; 20:206-209.
7. Brodsky M, Smith J. Exacerbation of myasthenia gravis after tourniquet release. *Journal of Clinical Anesthesia* 2007; 19:543-545.
8. Brambrink A, Kirsch J. Perioperative Care of Patients with Neuromuscular Disease and Dysfunction. *Anesthesiology Clin* 2007; 25:483-509.
9. Zinman L, Ng E, Brill V. IV immunoglobulin in patients with myasthenia gravis. A randomized controlled trial. *Neurology* 2007; 68:837-841.
10. Sanders D. A trial of mycophenolate mofetil with prednisone as initial immunotherapy in myasthenia gravis. *Neurology* 2008;71:394-399.

11. Cavalcante P, Barberis M, Cannone M, Baggi F, Antozzi C. Detection of poliovirus-infected macrophages in thymus of patients with myasthenia gravis. *Neurology* 2010;74:118-1126.
12. Matsui N, Nakane S, Saito F, Ohigashi I, Nakagawa Y et al. Undiminished regulatory T cells in the thymus of patients with myasthenia gravis. *Neurology* 2010;74:816-820.
13. Alshekhlee A, Miles J, Katirji B, Preston D, Kaminski H. Incidence and mortality rates of myasthenia gravis and myasthenic crisis in US hospitals. *Neurology* 2009;72:1548-1554.
14. Burns T, Conaway M, Sanders D. The myasthenia gravis Composite. A valid and reliable outcome measure for myasthenia gravis. *Neurology* 2010;74:1434-1440.
15. Sanders D, Hart I, Mantegazza R, Shukla S, Siddiqui Z. An international, phase III, randomized trial of mycophenolate mofetil in myasthenia gravis. *Neurology* 2008;71:40-406.