

[Fecha]

MIASTENIA GRAVIS/ GUILLAIN BARRE

DR. RICARDO ACUÑA DE SAZ

UNIVERSIDAD DEL SURESTE
ITZEL JAQUELINE RAMOS MATAMBU

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 músculoespecífico tirosina cinasa (MuSK)¹

.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. ² 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. Se asocia con enfermedades autoinmunes 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 linfóide 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. 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).

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.

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.

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

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.

Anticuerpos antiestriado: También llamados anticuerpos anti músculo esquelético, reconocen a las proteínas musculares citoplasmáticas (tinina, miosina, actina y receptores rianodina).

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).

TRATA MIENTO

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

BIBLIOGRAFIA Miastenia gravis: caso clínico y revisión de la bibliografía Tania García Zenón,* José Antonio Villalobos Silva,** Herminio Rodríguez Hinojosa d Int Mex 2011;27(3):299-309

SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ

DEFINICIÓN

El síndrome de Guillain-Barré o poliradiculoneuritis aguda es una enfermedad autoinmune^{1,2} desencadenada por una infección viral o bacteriana. Se caracteriza por una debilidad simétrica, rápidamente progresiva, de comienzo distal y avance proximal, a veces llegando a afectar la musculatura bulbar respiratoria, y que cursa con pérdida de reflejos osteotendinosos y con signos sensitivos leves o ausentes. El LCR muestra una disociación albúmino-citológica, con aumento de proteínas y normalidad celular.

Epidemiología

En dos metanálisis^{5,6} realizados en 2011 por los Centers for Disease Control and Prevention de Estados Unidos se estimó la incidencia del síndrome de Guillain-Barré en todo el mundo 0.89-1.89 casos por 100,000 habitantes/año con predominio del género masculino de 1.78:1; 60% de los casos tuvieron previamente un episodio infeccioso; este hallazgo de importancia se ejemplifica con *Campylobacter jejuni*, con reportes de 0.25-0.65 casos por cada 100,000 habitantes/año únicamente atribuidos a este agente; históricamente toma relevancia a partir de un brote de síndrome de Guillain-Barré en la provincia de Hubei en el norte de China por su vínculo con 12 casos confirmados por diagnóstico histopatológico, lo que sustentó el estudio del mimetismo molecular antigénico.

Caracterización de las variantes por criterio

Inmunológico Los glucoesfingolípidos son residuos de carbohidratos unidos a una fracción de lípidos (esfingolípidos y ceramidas principalmente) por un enlace glucosídico; cuando éstos presentan en la fracción del carbohidrato uno o más ácidos siálicos (ácido N-acetilneuramínico, N-acetilglicolilneuramínico) son conocidos como gangliósidos. Se han caracterizado hasta 188 tipos, cuya principal función es formar parte de las membranas celulares de las células de sostén (glía) del sistema nervioso central y periférico formadoras de mielina; blancos moleculares clásicos de los anticuerpos anti-gangliósidos de superficie que contribuyen al proceso de inflamación-desmielinización del nervio periférico en el síndrome de Guillain-Barré.

Diagnostico

Se recomienda realizar una anamnesis detallada, buscando posibles infecciones previas como virales y bacterianas, e inmunizaciones; así como una exploración neurológica completa, para diferenciar otras probables entidades, cuya sintomatología pueda ser parecida al síndrome de Guillain Barré .

Se recomienda investigar síndrome de Guillain Barré en presencia de los siguientes

datos clínicos:

- Debilidad progresiva en más de una extremidad

- Arreflexia o hiporreflexia
- Progresión simétrica y ascendente
- Parestesias, disestesias
- Compromiso de pares craneales
- Disfunción autonómica
- Ausencia de fiebre al inicio de los síntomas y signos

Recomendación Clave GR*

Se sugiere realizar estudio de LCR en pacientes con sospecha clínica de síndrome

de Guillain Barré, posterior a la primera semana de los síntomas. Es importante considerar que un resultado sin alteraciones o con cuenta de células por arriba de 50 cel/mm³, no excluye el diagnóstico de la enfermedad. Aunque el diagnóstico del síndrome de Guillain Barré es esencialmente clínico, se recomienda realizar estudios electrofisiológicos (electroneuromiografía) con técnicas estandarizadas e internacionalmente aceptadas, desde la primera semana de la enfermedad para integrar el diagnóstico, establecer el subtipo neurofisiológico del síndrome y descartar otras patologías. Basado en los antecedentes y datos clínicos de la persona con sospecha de síndrome Guillain Barré, así como a criterio médico, se sugiere evaluar la realización de otros estudios paraclínicos para fundamentar las posibles asociaciones o entidades diferenciales.

Tratamiento

Se sugiere utilizar para el tratamiento de los pacientes con síndrome de Guillain Barré inmunoglobulina intravenosa o en casos seleccionados plasmaféresis. En niñas/os y personas adultas, se recomienda:

- Administrar inmunoglobulina intravenosa a dosis total de 2g/kg en infusión continua.

Dividida en: 1 g/kg/día por 2 días ó 0.4 g/kg/día por 5 días.

- Elegir el esquema de acuerdo con las condiciones clínicas y comorbilidades.

Se recomienda que la inmunoglobulina intravenosa se administre en los primeros 5 días después del inicio de los síntomas de la enfermedad; sin embargo, puede considerarse su aplicación hasta 4 semanas después de los síntomas neuropáticos. En caso de no disponer de inmunoglobulina intravenosa, se recomienda utilizar como alternativa plasmaféresis en pacientes con síndrome de Guillain Barré. No es recomendable administrar esteroides orales, ni parenterales (metilprednisolona) en pacientes con síndrome de Guillain Barré. Evitar el uso combinado de inmunoglobulina intravenosa y plasmaféresis, para el tratamiento con síndrome de Guillain Barré. Se recomienda el uso de paracetamol u otros AINE como medicamentos de primera línea para el control del dolor en pacientes con síndrome de Guillain Barré leve y moderado. En caso de falta de control o aumento en la intensidad del dolor en paciente con síndrome de Guillain Barré, se recomienda utilizar de acuerdo a la respuesta clínica:

Gabapentina o carbamacepina

Gabapentina o carbamacepina con opioides por vía parenteral (buprenorfina o fentanilo); considerando que la dosis necesaria de opioides se reduce cuando se combina con anticonvulsivantes.

En paciente hospitalizado con síndrome de Guillain Barré que no deambula se recomienda el uso de enoxaparina subcutánea profiláctica (40 mg diarios) hasta que sea capaz de caminar de manera independiente. e recomienda el uso de medias elásticas de compresión (18-21 mmHg), durante el período de incapacidad para la deambulaci3n voluntaria.

Se recomienda realizar intubaci3n endotraqueal y ventilaci3n mecánica bajo sedaci3n y analgesia temprana y programada en pacientes que presenten factores predictivos de falla ventilatoria:

1. Tiempo entre el inicio de los sntomas y la admisi3n menor a 7 días.
2. Incapacidad para toser.
3. Incapacidad para pararse.

BIBLIOGRAFIA

Guía de Referencia Rápida Catálogo Maestro de Guías de Práctica Clínica: IMSS-089-09, ACTUALIZACION 2016