

NEUROLOGÍA

MIASTENIA GRAVIS

María Alejandra Gamboa Alvarado*

SUMMARY

Myasthenia gravis is an autoimmune disease caused by antibodies to the acetylcholine receptor (AChR) at the post-synaptic site of the neuromuscular junction. The symptoms of myasthenia gravis may include eye muscle weakness, ptosis, diplopía, a change in facial expression, difficulty in swallowing, shortness of breath. Laboratory confirmation of the clinical diagnosis may be obtained using pharmacological, electrophysiological, and serological (immunological) tests. Medical treatment for myasthenia gravis involves

the use of anticholinesterase agents, immunosuppressive drugs, plasmapheresis, and gammaglobulin. Thymectomy has become increasingly accepted as an efficacious procedure for myasthenia gravis.

INTRODUCCIÓN

La miastenia gravis es un trastorno neuromuscular caracterizado por debilidad y fatigabilidad muscular; es fluctuante con remisiones y exacerbaciones que afecta uno o más grupos de músculos esqueléticos (7). El defecto subyacente es una

disminución en el número de receptores de acetilcolina en las uniones neuromusculares debida a un proceso autoinmune mediado por anticuerpos (3).

INCIDENCIA

La miastenia gravis no es una enfermedad rara; tiene una prevalencia de 50-125 casos/millón de habitantes (8). La incidencia está relacionada con la edad y el sexo (8). Los hombres mayor de 50 años tienen la mayor incidencia, con un pico a la edad de 70 años. Las mujeres tienen dos picos, uno a la edad de 20-40 años y otro alrededor de los 70

* Médico General. Área de Salud de Chacarita, Puntarenas.

años (9).

FISIOLOGÍA DE LA UNIÓN NEUROMUSCULAR

La acetilcolina se encuentra almacenada en vesículas en la parte terminal de la neurona. Mediante la entrada de calcio en las terminaciones finales de la neurona y a través de los canales de calcio se produce la liberación de las moléculas de acetilcolina en el espacio sináptico (11). La inactivación de acetilcolina se produce mediante la acción de las esterasas en la membrana postsináptica; la disminución de las esterasas causa aumento de la actividad de acetilcolina. Cuando las moléculas de acetilcolina se encuentran en el espacio postsináptico, se unen al sitio de unión de la acetilcolina el cual se encuentra en el segmento extracelular N-terminal. La unión de la molécula ocasiona cambios conformacionales en las proteínas M1 y M2 las cuales forman un canal iónico. Por medio de esos canales entra sodio y sale potasio de la neurona, el flujo de estos iones produce la despolarización de la membrana y la apertura de canales de sodio dependientes de voltaje a lo largo de la membrana postsináptica, para así generar el potencial de acción de membrana (11).

FISIOPATOLOGÍA

El trastorno principal en los pacientes con miastenia gravis es la disminución en el número de los receptores de acetilcolina en las uniones neuromusculares (7). El receptor de acetilcolina posee dos dominios, uno extracelular que concentra cationes y un dominio intracelular con cargas negativas. La mayoría de los anticuerpos se encuentran dirigidos contra la porción extracelular (sitio inmunogénico) de las subunidades alfa del receptor de acetilcolina, zona donde se encuentra el sitio de unión de la acetilcolina (7). Los anticuerpos reducen tanto el número como la función de los receptores para acetilcolina por medio de la degradación acelerada de los receptores de acetilcolina. Las inmunoglobulinas IgG se unen al receptor de acetilcolina en la membrana celular formando grupos, estos por medio de la endocitosis son internalizados para ser degradados posteriormente (7). Ha sido demostrado que del 50-88% de los pacientes con miastenia gravis bloquean los sitios de unión de la acetilcolina en cultivos de células musculares realizados. Se ha sugerido que el anticuerpo se une cerca de los sitios activos, funcionando como un obstáculo. También se determinó un daño mediado por el complemento en la patogénesis de la enfermedad

y el aplanamiento de los pliegues postsinápticos, junto a la presencia de ataque de membrana por complemento en las uniones neuromusculares de los pacientes con miastenia gravis (7).

MIASTENIA GRAVIS Y TIMO

Una gran proporción de pacientes con miastenia gravis presenta anomalías en el timo; 70% tienen hiperplasia folicular, 15% tienen timomas y el resto tiene timos son histológicamente normales (10). En el timo normal, el receptor de acetilcolina es expresado por células tímicas y células mioideas; suelen ser estas últimas la fuente del antígeno que inicia el proceso autoinmune y las únicas células fuera del músculo que se conoce que expresan receptores de acetilcolina en su forma completa. En timos miasténicos hay una concentración mayor de células mioideas (10).

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Los pacientes con miastenia gravis presentan debilidad en músculos extraoculares. Más del 65% se presenta con diplopía y ptosis secundario a debilidad de los músculos oculares. Menos del 25% presenta debilidad bulbar, con aparición de facies

miasténica, dificultad del lenguaje, masticación y deglución. La debilidad muscular varía día con día en su distribución e intensidad, por lo general empeora a lo largo del día y tiende a mejorar con el descanso y el uso de inhibidores de acetilcolinesterasa (12). Se presenta también debilidad en los músculos flexores del cuello, deltoides, flexores de la cadera, extensores de la muñeca y dorsiflexores del pie (9).

CLASIFICACIÓN

Se ha utilizado tradicionalmente la clasificación de Osserman.

Grupo I: Miastenia ocular

Grupo II

IIa) Miastenia generalizada leve con afectación tanto bulbar como esquelética.

IIb) Miastenia generalizada moderada. Los síntomas son más intensos, pero sigue respetándose la musculatura respiratoria.

Grupo III: Miastenia aguda fulminante; hay compromiso de la musculatura bulbar, esquelética y respiratoria.

Grupo IV: Miastenia severa tardía; los síntomas son iguales a los del grupo III, pero después de dos años del inicio de los síntomas (2).

CRISIS MIASTÉNICA

El término de crisis miasténica se refiere a debilidad respiratoria

en pacientes con miastenia gravis aguda. Todos los pacientes con crisis miasténica se encuentran con falla ventilatoria y es necesario ventilación asistida. Estos caen en la categoría tres y cuatro de la clasificación de Osserman de la miastenia gravis. Se considera como crisis también a los pacientes miasténicos que quienes la extubación se ha retrasado más de 24 horas debido a la debilidad respiratoria (2). La crisis miasténica es causada por severa debilidad de los músculos respiratorios, afectación severa de los músculos de la vía aérea superior (miastenia bulbar) o ambas. Es precipitada por pobre control de enfermedad, el uso de ciertos antibióticos (quinolonas, aminoglucósidos, macrólidos, entre otros), relajantes musculares, beta bloqueadores, infecciones del tracto respiratorio y cirugía. Otros desencadenantes conocidos es el estrés emocional, clima caliente e hipertiroidismo (2).

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

PRUEBA DE EDROFONIO (TENSILON)

Al ser de rápido inicio (30 segundos) y corta duración (5 minutos) lo hace el agente ideal para la prueba. Una dosis muy

alta puede empeorar la debilidad en pacientes con otro tipo de anomalía en la transmisión neuromuscular, razón por la cual se debe incrementar paulatinamente la dosis de edrofonio, iniciando con dosis de 2 mg seguido de 3 mg y posteriormente 5 mg (4). Si hay mejoría en la debilidad muscular, se considera que la prueba es positiva (8). Las arritmias cardíacas y el asma se considera contraindicaciones para esta prueba (4).

OTROS INHIBIDORES DE COLINESTERASA

Algunos pacientes con miastenia gravis no responden al edrofonio, pero sí a la neostigmina. El inicio de la acción después de una dosis intramuscular es de 5 a 15 minutos y los efectos clínicos duran entre 2,5 y 4 horas. Por su duración de acción en comparación con edrofonio lo hace útil en la evaluación de los niños (4).

PRUEBAS ELECTROFISIOLÓGICAS

Estimulación neural repetitiva

Es el comúnmente más usado de los exámenes de transmisión neuromuscular; se estimula un nervio periférico y se mide los potenciales de acción. La estimulación repetitiva del nervio sirve de estrés de tipo motor (4). Una respuesta decreciente de los

potenciales de acción se considera como positiva (8).

Electromiografía de monofibrilla
Prueba en la que se utiliza una aguja, especialmente construida para identificar y registrar los potenciales de acción de las fibras musculares individuales (4). Proporciona una evaluación extremadamente sensible de la función de las uniones neuromusculares individuales (6).

PRUEBAS INMUNOLÓGICAS

Anti-AChR anticuerpos

Los anticuerpos contra el receptor de acetilcolina y sus efectos sobre el número y función, son generalmente considerados como los marcadores de diagnóstico más específicas para la miastenia gravis. Los anticuerpos que se unen al receptor de acetilcolina están presentes en aproximadamente el 85% de los pacientes con miastenia gravis. El nivel sérico de anticuerpos de la unión varía ampliamente entre los pacientes con grados similares de debilidad. La concentración de anticuerpos puede ser baja en el inicio de los síntomas y elevarse posteriormente, por lo que es apropiado repetir la prueba cuando los valores iniciales son normales. Los valores normales de anticuerpos de la unión no excluye el diagnóstico de

miastenia gravis (4).

TRATAMIENTO

INHIBIDORES DE LA ACETILCOLINESTERASA

Son la primera elección en el tratamiento farmacológico de la miastenia gravis. Estos se unen a la acetilcolinesterasa e inhiben la acción de ésta, aumentan la cantidad de la acetilcolina disponible en la unión neuromuscular. Esto conduce a una mayor unión de la acetilcolina a los receptores de acetilcolina que se encuentran en la membrana celular del músculo miasténico, haciendo que mejore la contractilidad de éste (7). La piridostigmina es un inhibidor de la acetilcolinesterasa reversible, de acción prolongada (7). Cuando se necesita un tratamiento farmacológico adicional, los medicamentos inmunosupresores son la segunda opción. Estos son los corticoides, azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina y tacrolimus (7) (13).

CORTICOSTEROIDES

Son actualmente el pilar del tratamiento inmunológico dirigida a los pacientes con miastenia gravis. Su efecto principal es anti-inflamatorio mediante la reducción de la expresión de citocinas

inflamatorias y moléculas de adhesión y la reducción del tráfico de las células inflamatorias. Estos medicamentos parecen ser eficaces en la inducción de remisión en al menos 50% (6).

AZATIOPRINA

Se ha determinado como un agente economizador de esteroides. Actúa mediante la inhibición de la síntesis de purina y por lo tanto de células proliferativas. Algunos estudios han sugerido que es útil solo para inducir la remisión, pero la mayoría de los estudios han descrito su uso en conjunto con corticoesteroides. Tiene considerablemente menos efectos secundarios que los corticosteroides (6).

CICLOFOSFAMIDA

Es útil para el tratamiento de los pacientes con miastenia gravis. Es un agente de alquilación fuerte que actúa sobre el ADN e inhibe la proliferación celular. Es tan eficaz como los corticosteroides en la inducción de remisiones, se ha utilizado en los pacientes con miastenia gravis grave que no toleran los corticosteroides. También se ha utilizado en conjunto con esteroides en altas dosis en pacientes con enfermedad grave que no han respondido a la monoterapia con esteroides (6).

CICLOSPORINA

Inhibe los linfocitos T cooperadores, facilita los linfocitos T supresores, bloquea la producción y secreción de interleucina-2. La dosis de corticosteroides se puede reducir con la terapia de ciclosporina (6).

TACROLIMUS

Es un macrólido parecido a la ciclosporina y con potente efecto inmunosupresor. Es bien tolerado y puede ser una alternativa en enfermos miasténicos que no responden a los inmunosupresores convencionales (13).

PLASMAFÉRESIS

Elimina los anticuerpos circulantes, lo que resulta en una mejoría de la gravedad de la enfermedad en pocos días. La concentración de anticuerpos contra los receptores de acetilcolina puede caer al 50% de su nivel inicial (7).

INMUNOGLOBULINA

La infusión intravenosa de inmunoglobulina modula la respuesta inmune y es casi tan rápido y eficaz como la plasmaféresis, pero con una menor tasa de complicaciones cardiovasculares y pulmonares (7). Ambos están indicados en

casos graves de miastenia gravis, tales como las crisis miasténicas y en la enfermedad grave con mala respuesta al tratamiento farmacológico estándar (5).

TIMECTOMÍA

La timectomía ha demostrado mayor beneficio a largo plazo en comparación al tratamiento conservador, con respecto a la supervivencia global, a la tasa de remisión y mejoría clínica; se debe considerarse en todos los pacientes con miastenia gravis generalizada (1). Su efecto no suele ser evidente hasta después de 1 año, y el efecto completo a los 5 años (6). El beneficio de la timectomía parece ser más alta al inicio de la enfermedad y con anticuerpos anticolinesterasa positivos (7).

RESUMEN

La miastenia gravis es una enfermedad autoinmune causada por anticuerpos contra el receptor de acetilcolina en el sitio postsináptico de la unión neuromuscular.

Los síntomas de la miastenia gravis pueden incluir debilidad de los músculos oculares, ptosis, diplopía, un cambio en la expresión facial, dificultad para deglutir y dificultad para respirar. La confirmación del diagnóstico clínico puede ser obtenida mediante

exámenes farmacológicos, electrofisiológicos y serológicos (inmunológicos).

El tratamiento médico para la miastenia gravis implica el uso de agentes anticolinesterásicos, fármacos inmunosupresores, plasmaféresis, y gammaglobulina. La timectomía es cada vez más aceptado como un procedimiento eficaz para la miastenia gravis.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bachmann K, Burkhart D, Schreier I, et al. Thymectomy is more effective than conservative treatment for Myasthenia Gravis regarding outcome and clinical improvement, *Surgery*. 2009; 4 (145): 392-398.
2. Chaudhuri A, Behan P. Myasthenia crisis, *QJ med*. 2009; 102: 97-107.
3. Fauci, A; Kasper, D L; Braunwald, E; Hauser, S L; Jameson, J L; Localzo, J, editors. *Harrison Principios de Medicina Interna*. Vol 2. 14 edición. Mexico: Mc Graw- Hill; 1998.
4. Meriggioli M, Sanders D. Myasthenia Gravis: Diagnosis, *Seminars in Neurology*. 2004; 1(24): 31-39.
5. Reddel S. Treatment of myasthenia gravis, *Aust Prescr*. 2007; 30: 150-160
6. Richman D, Agius M. Treatment of autoimmune myasthenia gravis, *Neurology*. 2003;61: 1652-1661
7. Romi F, Gilhus N, Aarli J. Myasthenia Gravis: Clinical immunological and therapeutic advances, *Acta Neurol Scand*. 2005; 111: 131-141

8. Sánchez Suen, K; Padilla Cuadra, J. Manual de Enfoque Práctico en Cuidados Intensivos. 1 edición. Costa Rica. Editorial de la Universidad de Costa Rica. 2000. Pag 86-90.
9. Scherer K, Bedlack R, Simel D. Does this patient have myasthenia gravis?, *Jama*.2005; 293 (15): 1906-1914.
10. Tapia- Vargas L, Tapia-Vargas L, Tapia L. Miastenia Gravis y el Timo: pasado, presente y futuro, *Revista Colombiana de Cirugía*. 2009; 4 (24): 269-282.
11. Téllez Zenteno J, Morales Buenrostro L, Torre Delgadillo A. Patogénesis de la Miastenia Gravis, *La Revista de Investigación Clínica*. 2000; 1 (52): 80-85.
12. Vincent A, Buckley C, Burke G. Neuromuscular Junction Disorders, *Neurology and Clinical Neurosciense*. 2007; el Sevier Inc: 1223-1234.
13. Yoshikawa H, Mabuchi K, Yasukawa Y, et al. Low dose tacrolimus of intractable myasthenia gravis, *Journal of Neurosciense*. 2002;6 (9): 627-628.