

## Miastenia gravis: a propósito de un caso

Yáñez López, A.<sup>(1)</sup>; Vaamonde García, P.<sup>(2)</sup>

(1) Médico Residente de Medicina Familiar y Comunitaria, S.A.P. de Labañou, A Coruña.

(2) Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria, S.A.P. de Labañou, A Coruña.

CAD. ATEN. PRIMARIA 2004; 11: 291-294

### CASO CLÍNICO:

Se trata de un varón de 75 años con antecedentes personales de vértigo, obesidad, prótesis de cadera derecha en 1996, intervenido de desprendimiento de retina y hemorragia vítrea en el ojo derecho en 2000, degeneración macular en el ojo izquierdo. No toma ningún tratamiento. Acude a consulta refiriendo caída de ambos párpados de tres días de evolución, que aumenta a medida que avanza el día, especialmente cuando lleva un tiempo jugando a las cartas, cediendo el cuadro tras el reposo o sueño, sin otra clínica. Dos semanas antes presentó un proceso catarral por el que no consultó a su médico.

La exploración neurológica aportó los siguientes datos: ptosis palpebral bilateral, un poco más acusada en el ojo derecho, funciones superiores conservadas, lenguaje fluido y coherente, pupilas isocóricas y normorreactivas, fuerza y sensibilidad normal en extremidades, marcha y cerebelo normales.

En el resto de la exploración física no se apreciaron alteraciones a excepción de disminución del murmullo vesicular en la base pulmonar izquierda.

Destacan 4 causas principales de ptosis palpebral: mecánicas, aponeuróticas, miopáticas y neurógenas.

En las miopáticas interesa señalar la miastenia gravis, caracterizada por ptosis fluctuante que mejora con el reposo.

Ante la sospecha de que el cuadro clínico corresponda a miastenia gravis, se deriva al hospital, donde se le realizan las siguientes pruebas complementarias:

Hemograma, bioquímica, hormonas tiroideas, FR y ANAs: sin alteraciones.

Ac.anti-AChR: positivos (21).

Electrocardiograma, radiografía de tórax y TAC craneal: sin alteraciones.

Análisis electrodiagnóstico: la estimulación repetitiva a 3 Hz mostró respuestas decrementales muy significativas en orbicular de ojo derecho y deltoides derecho, datos compatibles con miastenia gravis.

TAC tóraco-abdominal: atelectasia parcial en III, sin otras alteraciones, de probable causa infecciosa.

### DEFINICIÓN DE MIASTENIA GRAVIS:

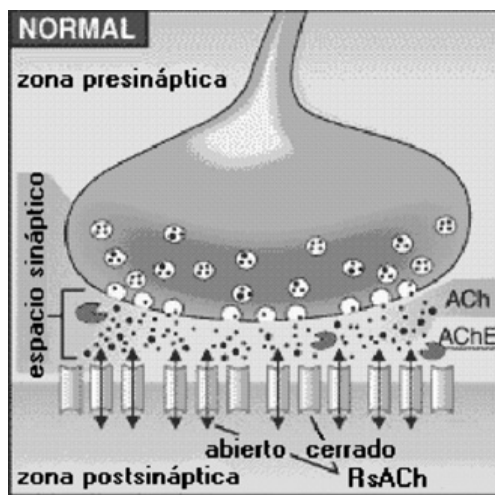
La miastenia gravis (MG) consiste en un trastorno neuromuscular caracterizado por debilidad y fatigabilidad de los músculos esqueléticos debido a una disminución en el número de receptores de acetilcolina en las uniones neuromusculares, como consecuencia de un proceso autoinmune mediado por anticuerpos. (1)

### FISIOPATOLOGÍA:

La acetilcolina (ACh) se sintetiza en las terminaciones nerviosas motoras y se almacena en vesículas (cuantos). Cuando un potencial de acción alcanza la terminación nerviosa, se libera ACh y se combina con los receptores de AChR de los pliegues postsinápticos. Esto da lugar a la apertura de canales que permiten la entrada de cationes, principalmente sodio, que a su vez da lugar a la despolarización de la placa terminal de la fibra muscular. Cuando la despolarización tiene una intensidad suficiente inicia un potencial de acción que se propaga a lo largo de la fibra muscular, desencadenando la contracción muscular. Este proceso finaliza rápidamente por la difusión de la ACh, y por su hidrólisis a través de la acetilcolinesterasa (AChE). En la miastenia gravis (MG) el trastorno fundamental es una disminución en el número de AChR a nivel de la mem-

FIGURA 1

Unión neuromuscular



brana muscular postsináptica. La cantidad de ACh liberada en cada impulso disminuye normalmente tras la actividad repetida (agotamiento presináptico). En el paciente miasténico, la disminución en la eficacia de la transmisión neuromuscular junto con el agotamiento normal produce la activación de un número cada vez menor de fibras musculares por parte de impulsos nerviosos sucesivos y, por tanto, un aumento de la debilidad, o fatiga miasténica.

El timo parece desempeñar algún papel en este proceso: en el 75% de los pacientes con MG se observan alteraciones tímicas; en el 65% el timo aparece hiperplásico; el 10% de los pacientes presenta tumores tímicos (timomas). Un aumento del tamaño del timo en una persona mayor de 40 años es muy sugestivo de timoma. La presencia de células de tipo muscular en el interior del timo (células mioideas) portadoras de AChR en su superficie puede actuar como fuente de autoantígenos y desencadenar la reacción autoinmune en el interior de la glándula tímica. (1)

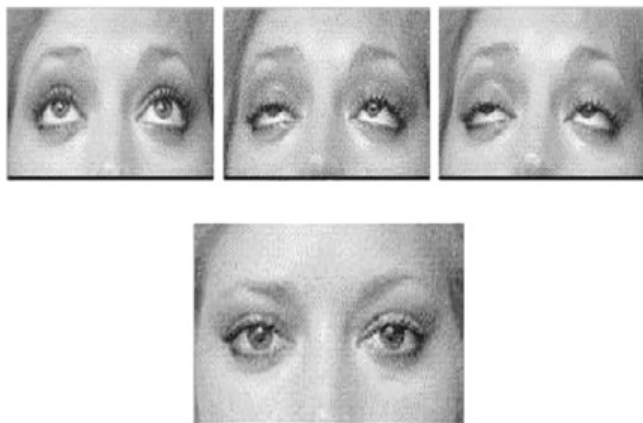
**CLÍNICA:**

Lo más característico es la debilidad y fatigabilidad muscular. La debilidad aumenta durante el uso repetido (fatiga), y puede mejorar tras el reposo o el sueño.

En general afecta sobre todo a los músculos inervados por los núcleos motores del tronco: musculatura ocular extrínseca (no afecta a la pupila), facial, deglutoria y lingual. Los síntomas más comunes son los oculares, con diplopia, ptosis y dificultad para la oclusión palpebral, seguidos de voz nasal y disfagia. (2)

FIGURA 2

Fases de la fatiga muscular en la miastenia gravis. (3)



En esta figura se muestran las fases de la fatiga que experimenta una enferma de MG cuando se le ordena que mire hacia arriba repetidamente, y como dicha fatiga desaparece al cabo de 5 minutos de reposo.

En el 85% de los casos la debilidad se generaliza y afecta a los miembros a nivel proximal. Cuando la debilidad de la musculatura de la respiración o de la deglución hace necesaria la asistencia respiratoria, se habla de crisis miasténica.

TABLA 1

TIPO	Clínica	% pacientes
I	Miastenia ocular.	15%
II	A. Miastenia generalizada leve; progresión lenta; sin crisis; responde bien al tto	30%
	B. Miastenia generalizada moderada-severa; síntomas bulbares; sin crisis; respuesta parcial al tratamiento.	25%
III	Miastenia aguda fulminante; síntomas generalizados severos, crisis respiratorias y elevada mortalidad; pobre respuesta al tratamiento.	15%
IV	Miastenia severa tardía. Mismos síntomas que en III pero de aparición progresiva en menos de 2 años, en pacientes previamente clasificados en los grupos I o II.	10%

Clasificación clínica de la MG (Osseman). (2)

**DIAGNÓSTICO:**

El diagnóstico de sospecha se basa en la clínica. Se puede confirmar mediante tres pruebas fundamentales:

Prueba de la anticolinesterasa, análisis electrodiagnóstico, y anticuerpos anti-AChR.

**Prueba de la anticolinesterasa (test del tensilón):** los fármacos que inhiben la enzima AChE permiten que la ACh interaccione de manera repetida con un número limitado de receptores de la ACh, dando lugar a un incremento de la fuerza en los músculos miasténicos.

Se utiliza normalmente el edrofonio (tensilón), debido a que su acción se inicia rápidamente (30 s) y dura poco tiempo (5 minutos). Si hay mejoría clínica significativa la prueba se considera positiva. Si no hay modificaciones, se administran 8 mg adicionales por vía intravenosa. Cuando hay resultados ambiguos o sospechamos un falso negativo podemos utilizar un fármaco de acción más prolongada como la neostigmina. (1)

**Análisis electrodiagnóstico:** se aplican choques eléctricos en los nervios adecuados y se registran los potenciales de acción en los músculos. Se estudian los músculos debilita-

dos o los grupos musculares proximales. Es necesario interrumpir la medicación anticolinesterásica al menos 6 horas antes. En aproximadamente un 80% de los pacientes con MG la estimulación repetitiva de un músculo afecto a 3-10 impulsos por segundo produce un decremento de >15% en la amplitud del potencial motor obtenido a los 4-6 ciclos. Para una mayor comprobación se puede administrar una única dosis de edrofonio para impedir o disminuir esta disminución de amplitud. (2)

**Anticuerpos anti-AchR:** si son positivos confirman el diagnóstico. Si son negativos no lo excluyen. Están presentes en el 80% de los pacientes con MG pero sólo en el 50% de los enfermos con debilidad confinada a la musculatura ocular.

El nivel de anticuerpos no se corresponde con la gravedad de la enfermedad, pero sí con la actividad de la misma. (1)

#### **DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL:**

Ha de establecerse fundamentalmente con: miastenia inducida por fármacos, miastenias congénitas y familiares, síndrome miasténico de Lambert-Eaton, botulismo, bloqueo de la transmisión de ACh, hipertiroidismo, etc.

Merece especial atención la miastenia causada por medicaciones:

La penicilamina puede producir un cuadro miasténico caracterizado por autoanticuerpos contra el AChR.

Los aminoglucósidos y antibióticos polipeptídicos pueden producir una apnea prolongada, que se trata con gluconato cálcico y anticolinesterásicos

Hay fármacos que en cualquier individuo pueden producir debilidad muscular, y en estos pacientes pueden exacerbar de modo importante la clínica, por lo que debemos evitarlos, y en caso de ser estrictamente necesarios, deben administrarse bajo especial vigilancia. Son: aminoglucósidos, lidocaína, quinina, B-bloq, fenitoína, H. tiroideas. (1)

#### **CRISIS MIASTÉNICA:**

Es una exacerbación aguda de la MG, que afecta a todos los músculos, incluidos el diafragma y los músculos intercostales, lo que puede producir un cuadro de hipoventilación severa con insuficiencia respiratoria que precisa tratamiento médico urgente y soporte ventilatorio mecánico. Esta clínica puede ocurrir en pacientes ya diagnosticados de MG, pero también puede ser una forma de presentación "fulminante" de la enfermedad. En la mitad de los casos hay un factor desencadenante: infección respiratoria, sobredosis de anticolinesterásicos (esta posibilidad se debe excluir

mediante la interrupción temporal en la administración de dichos fármacos), abandono del tratamiento, etc. El tratamiento debe llevarse a cabo en una unidad de cuidados intensivos. Puede precisarse asistencia respiratoria. Es útil la plasmaféresis. (2)

El paciente de este caso presentó una crisis miasténica ocho meses después del diagnóstico de MG en relación con abandono de la medicación, presentando debilidad muscular en miembros superiores con incapacidad para coger objetos y elevar los hombros, marcada ptosis palpebral, y disnea. Se reinició medicación con 60 mg de Mestinón y 45 mg de prednisona presentando muy buena evolución clínica.

#### **TRATAMIENTO:**

Para el tratamiento se puede recurrir a fármacos anticolinesterásicos, inmunosupresores, plasmaféresis y timectomía.

**Fármacos anticolinesterásicos:** deben emplearse siempre en primera instancia; sin embargo, administrados solos consiguen remisiones únicamente en las formas oculares y en las formas poco graves de miastenia. Sólo excepcionalmente la sintomatología clínica remite de forma total, por lo que la modificación en las dosis administradas se hará únicamente hasta conseguir un claro efecto beneficioso. La mayoría de los pacientes puede estabilizarse con la utilización adecuada de los fármacos anticolinesterásicos e incluso hay un porcentaje que oscila entre el 15 y el 20% que puede presentar una remisión espontánea. Cuando los síntomas no ceden y el paciente no puede llevar una vida relativamente normal, o aparecen con frecuencia exacerbaciones de la enfermedad, deben asociarse otras medidas terapéuticas.

La piridostigmina vía oral es el anticolinesterásico de elección. Su acción comienza al cabo de 15 a 30 minutos y dura de 3 a 4 horas. El tratamiento se inicia con una dosis moderada, por ejemplo, 60 mg 3 a 5 veces al día. La sobredosis con anticolinesterásicos puede producir aumento de debilidad y efectos muscarínicos (diarreas, calambres abdominales, náuseas) lo que puede limitar la dosis tolerada. La atropina es útil para bloquear los efectos adversos autónomos. (5)

#### **Inmunosupresores:**

Esteroides: mejoran la debilidad miasténica en la mayoría de los pacientes. La dosis inicial de prednisona debe ser relativamente baja y se debe incrementar gradualmente, hasta que se produzca mejoría clínica significativa o se alcance una dosis de 50 mg/día. Esta dosis se mantiene

durante 1 a 3 meses y luego se modifica gradualmente a un régimen de días alternos que se mantiene durante 1 a 2 meses más. Por lo general, los pacientes comienzan a mejorar al cabo de unos meses después de alcanzar la dosis máxima, y esta mejoría sigue progresando durante meses o años. Sólo unos pocos pacientes pueden prescindir completamente de la prednisona.

**Azatioprina:** su efecto terapéutico puede sumarse al de los esteroides, permitiendo en ocasiones disminuir la dosis de éstos.

**Ciclosporina:** se reserva para los casos refractarios a los demás fármacos, debido a que presenta un riesgo relativamente elevado de efectos adversos, como la inducción de tumores.

**Plasmaféresis:** disminuye en un corto espacio de tiempo el nivel de Ac anti-AChR, siendo útil como medida terapéutica temporal en los pacientes gravemente afectados, y también para mejorar el estado del enfermo antes de la cirugía.

**Timectomía:** en caso de timoma, la extirpación quirúrgica es necesaria por el riesgo de diseminación local del tumor, aunque la mayoría de los timomas son benignos. Incluso cuando no hay tumor, un 85% de los pacientes mejoran tras la timectomía, y un 35% alcanzan la remisión sin necesidad de fármacos. No obstante, la mejoría tras la cirugía puede tardar en producirse de 1 a 10 años. Se considera que hay que llevarla a cabo en los pacientes con MG generalizada entre la pubertad y los 55 años. No está indicada en niños, ancianos, ni enfermedad limitada a la musculatura ocular. (1)

En cuanto a nuestro paciente, no es candidato a cirugía (según lo comentado anteriormente) y se encuentra actualmente a tratamiento con piridostigmina (60 mg cada 8 horas), y prednisona (20 mg diarios).

### PRONÓSTICO:

Aunque la MG puede ser fatal si una crisis respiratoria no es atendida inmediatamente, con los cuidados adecuados, habitualmente los pacientes tienen una expectativa de vida normal. La enfermedad tiende a estabilizarse al cabo de unos años de haber aparecido, y a no ser progresiva, a pesar de que la severidad de la enfermedad puede variar rápidamente. Algunos casos pueden alcanzar una remisión temporal y la debilidad muscular podría desaparecer totalmente, eliminando así los medicamentos. El objetivo primordial de la timectomía es la remisión estable, completa y duradera. (5) y (6)

### RESUMEN:

La miastenia gravis es un trastorno neuromuscular, autoinmune caracterizado por la presencia de autoanticuerpos con-

tra los receptores de acetilcolina de la membrana postsináptica. El timo parece desempeñar un papel en la patogenia de la enfermedad.

Afecta a una de cada diez mil personas. En general es más frecuente en mujeres, con un máximo de incidencia en la tercera y cuarta de la vida. En los varones es más frecuente entre los 60 y 70 años.

Se caracteriza por fatigabilidad muscular, que se manifiesta fundamentalmente con los movimientos repetidos. Afecta con mayor frecuencia a la musculatura extraocular y de los labios, pudiendo afectar también a los músculos proximales, y generalizarse, poniendo en peligro la vida del paciente por compromiso respiratorio.

El diagnóstico se sospecha por la clínica y se confirma mediante el hallazgo de anticuerpos anti-receptor de acetilcolina, análisis electrodiagnóstico y test de anticolinesterasa.

Desafortunadamente, no es inusual que ocurra un retraso de uno o dos años en el diagnóstico de los casos de miastenia gravis. Debido a que la debilidad es un síntoma común de muchos otros trastornos, y debido a que muchos pacientes tardan en consultar, el diagnóstico no se realiza a menudo en personas que presentan debilidad leve o en individuos cuya debilidad se presenta solamente en algunos músculos. (4) y (7)

El tratamiento se realiza con fármacos (anticolinesterásicos e inmunosupresores) y cirugía.

### BIBLIOGRAFÍA

- (1) Harrison. Principios de Medicina Interna. 14ª ed. Vol 2. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 1998.
- (2) Blanco-Echevarría A. Manual de Diagnóstico y Terapéutica Médica. 5ª ed. Madrid (Hospital Universitario 12 de Octubre); 2003.
- (3) Baylor College of Medicine. Miastenia gravis [en línea] [02-11-2004]. Disponible en [[www.galenonet.com/Neuro/miasteni.htm](http://www.galenonet.com/Neuro/miasteni.htm)]
- (4) National Institute of Neurological Disorders and Stroke [en línea] [31-10-2004]. Disponible en [[www.ninds.nih.gov/healthandmedical/pubs/miasteniagravis.htm](http://www.ninds.nih.gov/healthandmedical/pubs/miasteniagravis.htm)].
- (5) Ferreras-Rozman. Medicina Interna. 15ª ed. Vol 2. Madrid: Elsevier; 2004.
- (6) Yuste Ara J.R. Departamento de Medicina Interna. Clínica Universitaria de Granada. Miastenia gravis [en línea] [31-10-2004]. Disponible en [[www.viatusalud.com](http://www.viatusalud.com)].
- (7) Informes especiales de miastenia gravis [en línea] [02-11-2004]. Disponible en [[www.ms.gba.ar/prensa/informes.htm](http://www.ms.gba.ar/prensa/informes.htm)].