

7

Miastenia gravis

Angela Gómez, Jesús Rodríguez,
Hernán Bayona

Introducción

Desde las primeras descripciones en el siglo XVII, por el fisiólogo Thomas Willis, mucho se ha elucidado acerca de ésta interesante enfermedad, luego de los hallazgos de Mary Walker en la década de los treinta, de la utilidad de los anticolinérgicos, como la fisostigmina, y la relación de la timectomía con la mejoría de los pacientes, descubrimiento que fue hecho por Blalock en 1939. La teoría inmunológica que surge en 1960, presentada por Simpson, abre de ahí en adelante, una ventana en la que posteriormente, con el uso de modelos animales, se propone una teoría autoinmune, que no sólo explica la enfermedad, sino que es la base de otras enfermedades inmunológicas; y por último, el descubrimiento de los anticuerpos contra el receptor de acetilcolina en 1973 por Patrick y Lindstrom (Roper 1993).

Epidemiología

Es una entidad rara, que tiene dos picos de incidencia: el primero, entre la segunda y tercera década de la vida y compromete principalmente a las mujeres; y el segundo, entre la sexta y séptima décadas con predominio de los hombres, con una prevalencia de 0,5 a 5 por 100.000 habitantes y una incidencia de 50 a 125 casos por millón, aproximadamente en Estados Unidos 25.000 personas padecen la enfermedad. El 75% de los pacientes cursan con alteraciones tímicas, que bien pueden ser hiperplasias tímicas (85%) y timoma (10-15 %). Con respecto a los anticuerpos contra el receptor de acetilcolina, están elevados en el 85% de los pacientes con la enfermedad. En el grupo restante se encuentran normales (Drachman 1994).

La entidad se asocia a otras enfermedades autoinmunes, como el Lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoidea, la anemia perniciosa, la tiroiditis de Hashimoto, la enfermedad de Graves-Basedow y el vitiligo, entre otras.

Patogenia

Es una enfermedad autoinmune; es decir, se desencadena por una respuesta inmune anómala contra un antígeno exógeno al huésped, generando anticuerpos que agreden un antígeno endógeno que se expresa en diferentes órganos; en el caso particular el receptor de acetilcolina que se localiza en la región pos sináptica

de las fibras musculares estriadas. En la Miastenia aún se desconoce cuál es el estímulo antigénico, pero se sabe según los modelos experimentales que tomando el suero de pacientes con la enfermedad, e inoculándolo en animales de laboratorio se produce la patología. Tal vez lo más que se ha llegado a conocer es que en el timo hay unas células mioepiteliales que poseen receptores de acetilcolina en la superficie y el contacto inmunológico con Infocitos T alterados genera a través de plasmocitos la producción de los anticuerpos contra el receptor de acetilcolina, aunque el disparador de ésta respuesta tampoco se conoce.

Hay tres mecanismos mediante los cuales ocurre la entidad:

1. Por una degradación acelerada de los receptores de acetilcolina.
2. Por un bloqueo de los receptores mediado por anticuerpos.
3. Por un daño secundario de la unión neuromuscular (Drachman 1994).

El receptor de acetilcolina consta de cinco subunidades; entre esas dos subunidades alpha a las cuales se une la acetilcolina, abriendo el canal, que es voltaje dependiente y permite el paso de cationes como el Na⁺ y el K⁺ despolarizando la membrana pos sináptica y generando potenciales de acción en miniatura que al ser sumados generan un potencial de acción capaz de ser difundido hacia otras fibras musculares, y mediante segundos mensajeros permitir la entrada de calcio a la célula, generando la contracción de miofibrillas, que a su vez se traduce en la contracción muscular. Como es bien sabido al ser dañada por anticuerpos la unión neuromuscular disminuye el número de receptores de acetilcolina y hay una disminución en el número de folias posinápticas, lo que altera de alguna forma la contracción muscular produciendo debilidad y fatigabilidad en los pacientes.

Clínica

Para efecto de manejo y estadificación en grados de funcionabilidad, se ha establecido una clasificación para la Misatenia Gravis así :

Clasificación de Osserman (1958)

Grado Ia Miastenia Ocular

Grado Ib Miastenia generalizada forma leve

Grado II Miastenia generalizada forma moderada

Grado III Miastenia generalizada forma severa

Grado IV Crisis Miasténica

Los pacientes inicialmente pueden tener diplopía y ptosis palpebral en el caso de la miastenia ocular, también signos de compromiso bulbar, con alteraciones de la voz como disfonía, disfagia y en los casos severos, grados III y IV de la clasificación, compromiso de los músculos respiratorios.

Los pacientes con miastenia generalizada presentan fatiga y debilidad que empeora con la contracción muscular repetitiva y que el paciente lo nota al realizar actividades y que el cuadro empeora a medida que progresa el día, con mayor fatiga en las tardes. La debilidad generalizada se presenta en el 85% de los pacientes con miastenia generalizada (Toro 1994).

Diagnóstico

1. Prueba de Tensilón (Toro J 1994)
2. Test de estimulación repetitiva
3. Test de Fibra única
4. Anticuerpos contra el receptor de acetilcolina por RIA.

Tratamiento

De acuerdo con la clínica del paciente la severidad de los síntomas, incluyendo los músculos comprometidos por la enfermedad, se dan medicamentos que tratan los síntomas y no cambian el curso de la enfermedad; otros que frenan la respuesta inmunológica y finalmente la timentomía, que cambia el curso de la enfermedad. Se mencionan brevemente algunos de ellos:

1. Para la miastenia ocular el tratamiento de elección lo constituyen los esteroides por vía oral, con un esquema que puede iniciarse con dosis bajas de prednisona (10-20 mg al día), aumentando la dosis en 10-20 mg cada tercer día hasta obtener mejoría, esto ayuda mucho a prevenir los efectos secundarios, con una dosis máxima de 100 mg al día. El otro esquema consiste en dar prednisona a 1 mg/kg/día hasta obtener mejoría; luego la droga se disminuye hasta la dosis más baja en la cuál el paciente se encuentre controlado y libre de síntomas. Para esto se prefieren programas de días alternos, en los días sin medicación algunos pacientes presentan un "off" y se pueden usar 2,5 mg al día cuando se presente este fenómeno.

2. En los casos generalizados la terapia de elección, que es sintomática, la constituyen los inhibidores de la acetilcolinesterasa, (enzima que en la hendidura sináptica degrada rápidamente la acetilcolina presente luego de la contracción muscular). El efecto benéfico de éstos productos es incrementar un poco más la vida media de la acetilcolina. El principal medicamento es el Mestinón, su compuesto activo es el bromuro de piridostigmina, disponible en tabletas de 60 mg; tiene un efecto de inicio de acción de 30 minutos, con una duración hasta 6 horas, se da una dosis que puede espaciarse cada 8 horas, hasta cada 3 horas máximo; la dosis máxima es de 120 mg cada 3 horas. Los efectos adversos se presentan por su acción colinérgica principalmente en varios sistemas como el gastrointestinal, con náuseas, vómitos, diarrea y sialorrea. En el aparato respiratorio, con hipersecreción bronquial; en el ojo produce miosis y en el aparato cardiovascular bradicardia. Los efectos tóxicos se pueden tratar con atropina (Godman y Gilman 1988).

El otro inhibidor de la acetilcolinesterasa es la Neostigmina que se encuentra en el mercado en ampollas de 0,5 mg y se usa en casos en los que el paciente tiene contraindicada la vía oral, o en el postoperatorio luego de la timentomía. Su dosis es de 0,15 a 0,75 mg/kg/h en infusión continua; tiene efectos secundarios iguales al mestinón.

Cuando las medicaciones sintomáticas fallan se usan los inmunosupresores que incluyen los esteroides, la azathioprina, la ciclosporina.

Los corticoides se usan con cautela en los pacientes con las formas generalizadas, ya que su uso puede desencadenar una crisis miasténica (30% de los pacientes). Algunos autores prefieren antes de poner a los pacientes con corticoides hacer plasmaféresis o darle un ciclo de gammaglobulina hiperinmune humana. La

prednisona se inicia a dosis bajas 10 a 20 mg al día, con incremento cada semana en 5 mg, hasta obtener respuesta o más o menos hasta completar tres meses de manejo, tiempo en el cuál se empiezan a disminuir teniendo en cuenta el esquema de días alternos ya mencionado. Los efectos secundarios son bien conocidos y hay que tener cuidado con su uso en pacientes potencialmente infectados, con hipertensión, diabetes mellitus u osteoporóticos. El uso de los esteroides disminuye el nivel de anticuerpos contra el receptor de acetilcolina.

La azatioprina (Imurán®) es un análogo de las purinas, interviene en la enfermedad previniendo la presentación antigénica, mediada a través de ARN mensajero. Es una droga muy bien tolerada y su uso está indicado en los pacientes que no toleran los esteroides, o que no han respondido bien a ellos, su efecto inicia a los seis meses luego de ponerla, se recomienda usarla hasta tres años. La dosis inicial es 50 mg al día, con una dosis de mantenimiento entre 2 y 3 mg/kg día. Se puede aumentar 50 mg cada semana. Es importante monitorizar los leucocitos, que no bajen de 2500 y los neutrófilos que no sean inferiores a mil; también se recomienda medir el número de plaquetas; el volumen corpuscular medio se incrementa. Las pruebas de función hepática y los controles de éstos pacientes una vez en una dosis adecuada se hace cada tres meses (Johnson 1993).

En otros casos se ha usado la ciclosporina. Actualmente se considera que puede ser de primera línea para el manejo de pacientes con miastenia gravis debido a su acción moduladora de la respuesta de linfocitos CD4+, los principalmente involucrados en la respuesta inmune de éstos pacientes. Es absorbida por vía oral y el tiempo de inicio de acción está entre 2 a 4 horas, con una vida media de 19 horas. Se da una dosis de 5 mg/kg/día, y se inicia a 2,5 mg/kg/día repartida en dos dosis. El metabolismo es hepático por oxidación, mediado por la citocromo P450, motivo por el cual puede producir hepatotoxicidad. Tiene efectos adversos como hipertensión y la nefrotoxicidad, por lo que si los niveles de creatinina son mayores a 1,5 mg/dl se debe disminuir la dosis.

Otras terapias que se usan son: la plasmaféresis, que disminuye con los recambios el número de anticuerpos; es un procedimiento invasivo que requiere de un acceso venoso central y requiere que el paciente esté estable hemodinámicamente: su uso principal es para los pacientes que están en crisis miasténica; los pacientes que previamente a la cirugía de timo presentan una capacidad vital menor de 2 lt; los pacientes que tienen cuadros de miastenia generalizada moderada a severa que van a recibir esteroides. Los recambios se hacen en el transcurso de una semana con un volumen total de recambio de 250 cc/kg.

Finalmente la gammaglobulina hiperinmune humana que funciona como un inmunomodulador de la respuesta inmune se usa a una dosis de 0,4 gm/kg/d, durante 5 días, tiene las mismas indicaciones de la plasmaféresis. Tiene la ventaja de la facilidad en la administración, como limitante el costo, al igual que la plasmaféresis y como efectos secundarios principalmente la cefalea, meningitis aséptica y disfunción renal por necrosis tubular.

La cirugía está indicada en los pacientes con timoma y en los que tienen miastenia generalizada con estudios de imágenes positivos para timo. Son mejores los resultados en pacientes menores de 45 años.

La timectomía transesternal mejora el pronóstico: 35% de los pacientes mejoran y no requieren medicación; en 50% la dosis de medicación que necesita es menor y

15% no responden. La inmunoglobulina no presenta interacciones medicamentosas con ningún fármaco.

Bibliografía

- **Goodman A.** Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Buenos Aires: Editorial Panamericana; 1988.
- **Johnson RT.** *Current Therapy in Neurologic Disease.* Mosby; 1997.
- **Roper A.** *Neurological and Neurosurgical Intensive Care.* New York: Raven Press; 1993.
- **Swift TR.** Thymectomy: Indications, Technics, Outcomes. American Academy Of Neurology 50th Reunion, 1998.
- **Toro J, Vallejo E.** Tratado de Neurología Clínica. Santa Fe de Bogotá: Lerner Ltda; 1994.