

Miastenia Gravis: Reporte de dos casos y revisión de la literatura

NATALIA CONTRERAS CONTRERAS¹, PAMELA CÓRDOBA MERIÑO¹, PAMELA BETANCOURT ALARCÓN¹.
TUTORES: DR. RAMÓN JARA VEGA², DR. JUAN LUIS IDRO MONTES²

Myasthenia Gravis: Two case reports and review

Abstract

Myasthenia gravis is an acquired autoimmune disorder of the neuromuscular junction characterized by fluctuating weakness and fatigability of skeletal muscles. The diagnosis can be established by clinical and serologic testing, with predominance of autoantibodies against the acetylcholine receptor, and Muscle-specific kinase antibodies. We report two cases of Myasthenia Gravis, the first one is a 31 year old patient with a debut of the disease, mainly with bulbar symptoms, and the second one is a 29 year old patient diagnosed with generalized Myasthenia Gravis also mainly with bulbar symptoms with worsening of symptomatology. In this report treatments alternatives and management approaches are discussed.

Keywords: *myasthenia gravis, impending myasthenic crisis, Pyridostigmine.*

Introducción

La Miastenia Gravis (MG) es una enfermedad autoinmune adquirida que altera la unión neuro-muscular, que se caracteriza por debilidad fluctuante y fatigabilidad de los músculos esqueléticos. La mayoría de los pacientes que desarrollan MG poseen autoanticuerpos IgG1 e IgG3 (80-90%) contra los receptores de Acetilcolina (AChR), los cuales se postula tienen origen en células hiperplásicas del Timo. El resto de pacientes posee autoanticuerpos IgG4 contra el receptor específico de tirosinofosfoquinasa (MuSK), componente de la membrana post sináptica, o resultan seronegativos para ambos componentes.¹ La prevalencia de la MG se estima que es de 0,5 a 25 casos por 100.000 habitantes con una incidencia de 0,3 a 3 casos por 100.000 habitantes.² Se puede

1. Interna Medicina 7° año, Universidad Autónoma de Chile, Sede Talca.

2. Neurólogo, Servicio de Medicina Interna, Hospital Base Linares.

Correspondencia

Natalia Contreras Contreras

Siete poniente #1310, Condominio Seminario, Block G, departamento 503, Talca.

+56991599856

E.mail: natalia.contreras1992@gmail.com

presentar a cualquier edad, pero tiene un peak bimodal, con inicio precoz en la segunda-tercera década de la vida, con predominio femenino y un peak tardío en la sexta-octava década, con predominio masculino. Existen dos formas clínicas de miastenia, la ocular y la generalizada. La ocular cursa con ptosis palpebral y/o diplopía, mientras que la generalizada puede presentar síntomas oculares; bulbares como disartria, disfagia y fatigabilidad de los músculos masticadores; debilidad de músculos cervicales y de extremidades; y alteración de los músculos respiratorios, presentando la forma más severa de la enfermedad.³

CASO 1

Paciente de 31 años, sexo femenino, nacio-

nalidad chilena, antecedente de hermana con HLA-B27 (+) y profesora de profesión. Derivada desde atención primaria por cuadro lentamente progresivo y fluctuante de 6 meses de evolución, caracterizado por fatigabilidad de cintura escapular (al escribir en pizarra y al peinarse) y cintura pélvica (al levantarse de la silla y subir escaleras), clínica oromandibular y orofaríngea (cambios en tono de voz y disfagia para líquidos), con empeoramiento significativo en las últimas dos semanas, principalmente de clínica bulbar, en ausencia de infecciones intercurrentes, cirugía reciente, ni fármacos de nuevo comienzo, por lo que se decide su ingreso hospitalario. Durante hospitalización permanece hemodinámicamente estable y con saturaciones de oxígeno >96%, al examen físico destaca biparesia facial, leve ptosis palpebral derecha fatigable, fatigabilidad de músculos masticatorios, disfagia moderada, rinolalia, reflejo nauseoso débil, debilidad flexora cervical leve a moderada, fuerza proximal de extremidades en M4+/5 que empeora tras maniobras de fatigabilidad.

Durante hospitalización es valorada inicialmente por clínica bulbar aguda, con sospecha de enfermedad desmielinizante, por lo que se inician pulsos de metilprednisolona sin clara respuesta, realizándose estudios de neuroimagen, los cuales son negativos para lesiones de tipo desmielinizantes, isquémicas y hemorrágicas, y estudio de LCR (aspecto transparente, glucosa 76.2 mg/dl, proteínas 0.19 gr/l, recuento de leucocitos 2 mm³, Polimorfonucleares 0% y Mononucleares 100%), por lo que se descartó proceso inflamatorio e infeccioso del sistema nervioso central. En consecuencia, se plantea la sospecha de MG por lo que se realiza prueba terapéutica con Mestinon® (Bromuro de Piridostigmina) con el que se obtiene una respuesta clínica significativa de la sintomatología, por lo que ante riesgo de empeoramiento respiratorio por clínica bulbar aguda se decide manejar como crisis miasténica inminente (CMI) con ingreso a UTI y

administración de inmunoglobulinas endovenosas (dosis total de 2 gr/kg peso), sin complicaciones y con respuesta clínica satisfactoria a la semana de iniciado dicho tratamiento, por lo que se decide alta y control ambulatorio, con indicaciones de Mestinon® 60 mg/6 hrs y tratamiento esteroideal crónico con inicio de pauta ascendente con prednisona hasta dosis de 60 mg/día de mantención.

Dentro de sus exámenes complementarios, se realiza TAC tórax el cual se informa sin alteraciones.

CASO 2

Paciente de 29 años, sexo femenino, nacionalidad haitiana, con antecedente de MG generalizada de predominio bulbar diagnosticada en agosto de 2018 con prueba terapéutica positiva con Mestinon®, quien hace 9 meses presenta aumento progresivo de sintomatología en el último mes acentuándose clínica ocular (diplopía y ptosis palpebral bilateral), oromandibular, bulbar (disfagia a líquidos y sólidos con cambio a régimen tipo papilla y reflujo nasal a líquidos) y de cintura escapular y pélvica, en ausencia de infecciones intercurrentes, cirugía reciente y de fármacos de nuevo comienzo, por lo que se decide ingreso para tratamiento como CMI. En hospitalización se encuentra hemodinámicamente estable, afebril, con saturaciones de oxígeno >96% basal. Al examen físico destaca biparesia facial, ptosis palpebral, diplopía, rinolalia, hipofonía, disfagia a líquidos y debilidad muscular proximal M3/5 que empeora tras maniobras de fatigabilidad (M2/5). En exámenes de laboratorio solo destaca anemia leve y en estudios de neuroimagen sin lesiones desmielinizantes, isquémicas ni hemorrágicas, en TAC de tórax previo y actual solo impresiona remanente tímico, sin otras alteraciones.

Se ingresa a UTI para iniciar tratamiento con inmunoglobulinas endovenosas (dosis total 2 gr/kg peso), el cual se realiza sin complicacio-

nes, por lo que se da de alta con pauta ascendente de prednisona hasta dosis de mantención de 60 mg/día y seguimiento ambulatorio. En control posterior en policlínico, paciente mantiene buena respuesta a tratamiento y se realiza interconsulta a unidad de cirugía torácica para evaluar eventual timectomía.

DISCUSIÓN

La MG es una enfermedad inusual, sin embargo, es la patología más frecuente de la transmisión de la placa neuromuscular. Para su clasificación se han postulado diferentes descripciones, una es la clasificación modificada de Osserman (Tabla 1), que agrupa la MG en 5 grupos, siendo criticada por la ausencia de categoría para pacientes asintomáticos y la pobre diferenciación entre ellas, otra alternativa es la clasificación clínica de la Fundación Americana de Miastenia Gravis (Tabla 2), que consta de 5 clases y subclases, facilitando al equipo médico posicionar al paciente dentro de cada categoría, obteniendo así puntos de referencia y un lenguaje universal².

El diagnóstico de MG se puede establecer por clínica y exámenes serológicos. Los test clínicos como la prueba de hielo son sensibles, pero generan exceso de falsos positivos; y el Test de Tensilón en que se administra cloruro de edrofonio, un inhibidor de la acetilcolinesterasa de acción corta con posterior mejoría clínica en los siguientes 30 a 60 segundos⁴. En la previa presentación de casos clínicos, toma importancia el valor del uso de Mestinon® como prueba terapéutica, siendo un medicamento de fácil acceso y que permitió apoyar la sospecha diagnóstica de ambas pacientes, logrando su manejo de forma adecuada y oportuna.

Los métodos estudios serológicos permiten apoyar el diagnóstico clínico y determinar la naturaleza autoinmune del cuadro. Los autoanticuerpos anti receptor de acetilcolina poseen una alta especificidad (> 98%), y están

presentes en hasta un 85% de las MG generalizadas y en un 50% de las MG oculares. Otros anticuerpos menos frecuentes son los anti receptor tirosin-kinasa músculo específico (40% de las MG seronegativas para Ac receptor de acetilcolina) y anti receptor de lipoproteína⁴ (LPR4).⁵ Sin embargo ninguno de los anteriores se encuentra disponible para su medición en Chile.

De acuerdo a lo anterior, a su presentación clínica y al TAC de tórax, la MG se divide en siete subtipos o subgrupos: MG de reciente comienzo con anticuerpos anti AChR (menores de 50 años), MG de comienzo tardío con anticuerpos anti AChR (mayores de 50 años), MG asociada a timoma (enfermedad paraneoplásica, también se asocia a anticuerpos anti AchR, y títulos muy altos), MG asociada a MUSK, MG asociada a LPR4, MG seronegativa (sin anticuerpos detectables para AChR, MUSK o LPR4) y MG ocular.¹

Por otra parte, los estudios electrofisiológicos permiten demostrar el defecto en la transmisión del potencial en la placa neuromuscular. El electroneurograma con estimulación repetitiva, consiste en cuantificar un potencial de acción muscular complejo (PAMC) al estimular un nervio motor periférico. Generalmente se considera patológico un decremento en la amplitud de potencial mayor del 10%. La sensibilidad es del 75% para MG generalizada⁶. En la electromiografía de fibra única se comparan los potenciales de acción de dos fibras musculares inervadas por el mismo axón motor, con sensibilidad de 88-99%.

Se puede apoyar el diagnóstico con un estudio de imagen del mediastino por alta asociación de anomalías tímicas.⁷

Algunos conceptos de importancia son la crisis miasténica (CM) en que se comprometen los músculos respiratorios y bulbares poniendo en riesgo la vida del paciente. Alrededor de 8 a 27% de los pacientes con MG experimentarán una crisis miasténica durante su vida. Existen diversos precipitantes como fáрма-

cos, infecciones y causas ambientales. La sintomatología posee disposición cefalo-caudal y requiere de manejo con ventilación mecánica o intubación orotraqueal.⁸ Otro concepto nuevo es la crisis miasténica inminente, que consiste en el rápido deterioro de la MG, que en opinión del médico tratante, puede provocar una crisis miasténica en un corto período de tiempo (días a semanas).⁹

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Sintomático: inhibidores de la acetilcolinesterasa

En este grupo se encuentran los fármacos que a través de la inhibición de la enzima acetilcolinesterasa, aumentan la disponibilidad de acetilcolina en el espacio presináptico de la placa neuromuscular posterior a la estimulación motora nerviosa.¹ La droga más utilizada, efectiva y de primera línea para tratar los síntomas de esta patología es la piridostigmina^{1, 10, 11, 16}, con un inicio de acción rápido (15 a 30 minutos), con un efecto máximo a las 2 horas y una duración de 3 a 4 horas⁶. Es de importancia recalcar que los inhibidores de la colinesterasa otorgan alivio temporal de los síntomas y no resolución completa o mantenida en el tiempo, tampoco afecta la progresión de la enfermedad, por lo que son de utilidad en el manejo de pacientes con enfermedad moderada, no progresiva o puramente ocular. Sin embargo permiten la reducción en las dosis concomitante de agentes inmunomoduladores.¹⁸

El régimen debe ser individualizado para obtener beneficios sintomáticos y limitar los efectos secundarios colinérgicos innecesarios. Tanto para MG ocular como generalizada, la dosis habitual inicial es de 30 mg cada 6-8 horas, posteriormente se puede ir aumentando con incrementos de 30 mg hasta obtener un buen efecto terapéutico o dosis límite por efectos secundarios, siendo la dosis máxima

de 120 mg cada cuatro horas, dividida en cuatro a ocho dosis durante el día.^{1, 6} Un ejemplo de un protocolo de titulación sería iniciar con 30 mg/6 horas por 2-4 días, seguido de 60 mg/6 horas al día por 5 días, luego incrementar a 90 mg/6 horas por una semana, considerando que este escalamiento en dosis depende del efecto terapéutico deseado¹⁰, teniendo como objetivo llegar a un estado de mínima manifestación donde el paciente se encuentra asintomático o no presenta limitaciones funcionales por la MG.⁷

Sin embargo, en pacientes del subgrupo asociado a MUSK, este fármaco es menos efectivo y con mayor frecuencia de efectos adversos.¹

Si bien ha demostrado ser la droga más efectiva para disminuir la sintomatología asociada a esta enfermedad, además de ser un tratamiento seguro a largo plazo y ajustable según necesidad en base a los síntomas, no está exenta de efectos adversos, siendo éstos de tipo colinérgicos excesivos, dentro de los más molestos para los pacientes se incluyen los cólicos abdominales y diarrea. los cuales pueden ser tratados con glicopirrolato, en dosis de 1 mg por cada dosis de piridostigmina.

La crisis colinérgica es una de las posibles complicaciones de la piridostigmina debido a un exceso de la misma manifestándose como debilidad, la cual puede confundirse con un empeoramiento de la MG, pero ésta rara vez se observa con esquemas de 120 mg cada 3 horas o con dosis total diaria de 960 mg.⁶

Fármacos modificadores de la enfermedad: Inmunosupresores.

En todos los subgrupos de pacientes con MG en los cuales no se obtiene una completa respuesta funcional satisfactoria pese al tratamiento sintomático, o que experimentan una respuesta transitoria con recurrencia de síntomas, se recomienda complementar el tratamiento con drogas inmunosupresoras^{1, 10, 11}, con el objetivo de inducir y mantener la remisión de síntomas⁷. En este punto lo más

importante es seleccionar la droga más óptima para lograr una adecuada respuesta clínica con mínimos efectos adversos¹ (Tabla 3). El tiempo de respuesta terapéutica es variable, pudiendo hacerse evidente en días, semanas, meses o años (Tabla 4).

Esteroidales

En este grupo se encuentran los glucocorticoides (prednisona y prednisolona), donde ambos han demostrado ser igualmente efectivos. El efecto se manifiesta alrededor de las 2 a 6 semanas de iniciado este tratamiento,¹ con una mejoría clínica de hasta un 50%.¹¹ La dosis inicial de prednisona para MG generalizada es de 20 mg al día o 0,75 mg/kg de peso al día¹, la cual se aumenta progresivamente a razón de 5 mg cada 3 días hasta alcanzar 1 mg/kg/día, sin sobrepasar los 100 mg al día. Una vez alcanzado un resultado óptimo, se debe reducir la dosis gradualmente y continuar con la dosis más baja con la cual se obtenga el máximo efecto deseado.¹

Algunas guías recomiendan dosis en días alternados para disminuir los efectos adversos de estos fármacos, dentro de los cuales se encuentra un empeoramiento clínico inicial transitorio con dosis de inicio altas, intolerancia a la glucosa o descompensación de diabetes mellitus, exceso de peso, hipertensión y desarrollo de osteoporosis.¹ Una pauta de ascenso de prednisona recomendada sería a dosis de 10 mg por 3 dosis en días alternos e incrementar 10 mg cada 3 dosis, hasta obtener respuesta clínica deseada.¹⁰

En pacientes con MG ocular habitualmente responden a bajas dosis de corticosteroides, iniciando con 10-20 mg por tres dosis en días alternos, incrementando 5-10 mg cada 3 dosis, con un máximo de 50 mg por día o 0.75mg/kg peso/día.^{1, 10, 15} Luego de alcanzado su objetivo (a menudo alrededor de las 4-6 semanas de iniciado el tratamiento) se recomienda disminuir de manera progresiva hasta una dosis

mínima efectiva. La asociación entre el uso temprano de corticosteroides en MG ocular y el menor riesgo de progresión a su forma generalizada es controversial, aunque algunos estudios retrospectivos podrían sugerirlo¹⁵.

No esteroidales

La azatioprina es un fármaco efectivo para todos los subgrupos de MG, en dosis es de 2-3 mg/kg peso en combinación con prednisolona.^{1, 13} En caso de estar disponible, se recomienda medir los niveles de tiopurina metiltransferasa (TPMT) para ajuste de dosis de ser necesario. Esta combinación se recomienda de primera línea para pacientes con MG generalizada^{10, 13}, y ha demostrado tener mayores beneficios y menos efectos adversos en comparación a la monoterapia con corticosteroides, dado que, una vez alcanzado el efecto deseado, se pueden reducir las dosis de estos últimos (a menos de 20 mg en días alternos), conservando su respuesta terapéutica.¹ El efecto clínico se observa alrededor de los 6-15 meses, y el cual podría acrecentarse luego de uno a dos años de iniciado dicho tratamiento¹. Dentro de los efectos adversos que hay que tener presente en el control de estos pacientes, se encuentra la mielosupresión y la hepatotoxicidad, principalmente durante los primeros meses de tratamiento^{1, 13}, por lo que se recomienda solicitar exámenes (hemograma, función renal y hepática) cada 1-2 semanas hasta las 4-6 semanas, y posteriormente cada tres a seis meses.¹³

En los casos en que hay una pobre respuesta o intolerancia a la azatioprina, existen otros agentes inmunosupresores descritos en la literatura¹⁰. Entre estos, se encuentra el Mofetil micofenolato que es una pro-droga recomendada en pacientes con MG leve a moderada¹ (o MGFA clase I-III), y como primera alternativa en caso de intolerancia, contraindicación o ineficacia de la azatioprina.¹³ Su dosis óptima es de 1-3 g/día. Los efectos adversos son

raros, y entre ellos están la cefalea leve, náuseas y diarrea.^{1, 13} Por otra parte, Rituximab es una droga que ha demostrado ser efectiva en MG moderada (MGFA II-III) y, especialmente, en la severa (MGFA IV) que no responde satisfactoriamente al tratamiento de primera línea.^{1, 10, 11, 14} En particular los pacientes del subgrupo asociado a anticuerpos contra el receptor MuSK muestran una respuesta favorable con este fármaco.¹

Entre otras opciones se encuentran la ciclosporina A (dosis inicial de 3-4 mg/kg de peso con posterior reducción a 2-3 mg/kg de peso, dividida en dos tomas diarias), el metotrexato (15-20 mg/semana vía subcutánea u oral)^{13, 2} y Tacrolimus (0,035 mg/kg de peso, dividido en dos tomas diarias).² Estos pacientes deben ser controlados por sus potenciales efectos nefrotóxicos e hipertensión^{1, 13} y tener especial consideración con Metotrexato debido a su efecto teratogénico,^{10, 13} por lo que se recomienda suplementar a estos pacientes con folatos² y anticoncepción en pacientes femeninas en edad fértil.

Como recomendación general, para los agentes no esteroidales una vez alcanzado el objetivo del tratamiento y que este se haya mantenido por 6 meses a 2 años, debería reducirse su dosis lentamente (cada 3-6 meses) hasta lograr una mínima dosis efectiva.⁹

Manejo de la crisis miasténica

El tratamiento se realiza en unidades de cuidados intensivos para monitorización estrecha de constantes vitales y soporte ventilatorio. Es importante destacar que, dentro de las medidas generales de cuidado de estos pacientes, es perentorio una evaluación acuciosa en busca de un foco infeccioso, siendo esta causa de descompensación en un 30-40% de los casos.² Se recomiendan terapias inmunomoduladoras con inmunoglobulinas vía endovenosa y la plasmaféresis. Ambas son igualmente efectivas, son de inicio rápido (2-5 días)¹ pero

con beneficios a corto plazo (semanas). Su uso radica en exacerbaciones agudas, previo a procedimientos quirúrgicos o como terapia puente a inmunosupresores de acción más prologada.¹¹

La plasmaféresis consta de un procedimiento en el cual se elimina directamente los anticuerpos del receptor de acetilcolina de la circulación sanguínea.¹² Habitualmente se recomienda un curso de 5 intercambios, de 3 a 4 litros de plasma cada uno, realizados cada dos días, durante 7 a 14 días.⁶

Dentro de sus complicaciones se mencionan hipotensión, sangrado, arritmias cardíacas hipocalcemia y reacción tóxica al citrato que se utiliza en este procedimiento.¹² En plasmaféresis repetidas puede ocurrir complicaciones con accesos venosos y catéteres. Por esto último es que si bien, ha demostrado utilidad en crisis miasténicas,¹² no ha sido útil como tratamiento a largo plazo.

La inmunoglobulina vía endovenosa en MG tiene un mecanismo de acción incierto, pero podría estar en relación con el bloqueo del receptor Fc de macrófagos, la disminución en la activación del complemento y de la producción de anticuerpos y citoquinas, con un inicio de acción y tiempo de beneficio similar a la plasmaféresis.¹⁶ Además de su uso en crisis miasténica, también se ha demostrado su uso en tratamiento preoperatorio quirúrgico, como alternativa a múltiples agentes inmunosupresores o a la plasmaféresis, o como puente a inmunoterapias de acción más lentas.¹² La dosis total administrada de Inmunoglobulinas es de 2 gr/kg, en 2 a 5 días.¹²

Las complicaciones reportadas generalmente han sido leves y se encuentran en relación a la velocidad e infusión de la misma. Dentro de las que se mencionan están la cefalea, escalofríos, mareos y retención de líquidos, y de forma poco frecuente, meningitis aséptica, insuficiencia renal aguda, eventos trombóticos (infarto al miocardio, accidente cerebrovascular y embolia pulmonar) y anafilaxia.¹²

Además, en exacerbaciones se describe el uso de pulsos metilprednisolona IV de 2 gr al día por 1-2 días, seguidas de 30 mg de prednisona oral.⁶

MG refractaria

En los pacientes en que hay una pobre respuesta a tratamiento, se pueden considerar cuatro escenarios posibles: que su diagnóstico de MG sea erróneo, que haya tenido complicaciones con su tratamiento, que se esté presentando en conjunto con otra patología de nueva presentación y finalmente que sea una MG severa sin respuesta a tratamiento.²

Las patologías que se han visto más comúnmente asociadas a MG son de tipo autoinmune, siendo las más comunes tiroiditis autoinmune, lupus eritematoso sistémico y artritis reumatoide. La MG ocular se ha visto especialmente ligada a la enfermedad tiroidea,¹⁹ la cual puede desarrollarse lentamente durante el transcurso del tratamiento de la MG, con lo que se dificulta su diagnóstico clínico. También se ha asociado a apnea del sueño, la cual además empeora con la ganancia de peso asociada al uso de corticosteroides.²

Aproximadamente un 10% de los pacientes con MG generalizada son refractarios a tratamiento o las dosis necesarias para controlar la sintomatología exceden sus riesgos por sobre los beneficios. Su tratamiento es individualizado y este incluye el uso de pulsos de inmunoglobulina intravenosa o plasmaféresis de mantenimiento, plasmaféresis, rituximab, eculizumab y ciclofosfamida.⁹

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Timectomía

Los timomas están presentes en un 10% de los pacientes con MG,²¹ y la timectomía es mandatoria en estos casos, con raras excepciones^{6, 21}. El tratamiento incluye la resección com-

pleta del timo, y en ocasiones, quimioterapia y radioterapia en casos de enfermedad potencialmente reseccable o no reseccable.^{9, 17}

En pacientes sin timoma, se recomienda la resección quirúrgica en pacientes menores de 60-65 años con anticuerpos contra receptores de acetilcolina séricos y en la MG seronegativa^{1, 6, 10}, con el objetivo de evitar o minimizar la dosis de inmunomoduladores, en casos de intolerancia o ineficacia de los mismos⁹. Esta intervención se recomienda realizarla tan pronto como se controle la sintomatología para permitir la cirugía, y su beneficio radica en inducir la remisión y reducir los requerimientos de corticosteroides.^{9, 10, 21}

La timectomía se asocia con una remisión o mejoría de los síntomas no inmediata, presentándose en alrededor de un 20% de los pacientes al año, e incrementándose este porcentaje en años sucesivos.⁶

Respecto a la MG ocular, si bien la timectomía probablemente podría prevenir su generalización¹⁵, este procedimiento no se recomienda como primera línea en este subtipo, sino más bien considerarlo en caso de no respuesta a tratamiento médico adecuado.¹⁵

En los pacientes con serología positiva para MuSK o LPR4, MG de presentación tardía con timo atrófico, debido a que responden pobremente a la timectomía o no existen estudios que avalen su indicación, no se recomienda en estos casos.^{1, 9} Sin embargo, podría considerarse en pacientes con MG generalizada sin anticuerpos anti-AChR que no responden adecuadamente a terapia inmunosupresora o para evitar o minimizar los efectos adversos de la misma.⁹

En el caso de la MG ocular, no hay marcadores predictores de generalización que estén ampliamente aceptados, sin embargo, un 50% de las MG oculares puras a largo plazo son seronegativas o tienen títulos bajos de anticuerpos contra AChR.²⁰

Recomendaciones generales y consideraciones especiales en pacientes con MG

Es de especial cuidado el uso de ciertos medicamentos de uso habitual que pudiesen exacerbar esta enfermedad, dentro de ellos tenemos antibióticos como fluoroquinolonas, macrólidos, clindamicina, aminoglucósidos y vancomicina, benzodiazepinas, antidepresivos tricíclicos, antihistamínicos, anticonvulsivantes como la fenitoína o la gabapentina, bloqueadores neuromusculares como succinilcolina, antihipertensivos como beta bloqueadores y calcio antagonistas y contrastes yodados, entre otros. Se ha reportado que las estatinas pudiesen desenmascarar la MG o exacerbarla.^{6, 8, 11, 22}

Además, los pacientes con MG deben ser considerados como inmunodeprimidos, por lo que se recomienda vacunación antigripal anual y vacuna antineumocócica, se deben evitar vacunas con agentes vivos atenuados y ante cualquier sospecha de infección brindar tratamiento antibiótico precoz.¹¹

CONCLUSIÓN

En conclusión, la Miastenia Gravis es una enfermedad que puede cursar con múltiples presentaciones en su debut o en una exacerbación de la patología, por lo que hay que considerarla en el diagnóstico diferencial de un cuadro clínico que debuta con sintomatología de predominio bulbar. Dentro de las opciones terapéuticas para el manejo sintomático, la más conocida y disponible en nuestro país es el bromuro de piridostigmina, la cual puede ser utilizada a su vez como una prueba terapéutica valiosa en casos seleccionados, sin las potenciales complicaciones que conlleva el test de edrofonio. A su vez en el manejo adecuado es de suma importancia reconocer cuadros de crisis miasténica inminente para así brindar un tratamiento oportuno y eficaz, adquiriendo una gran importancia el manejo con la utilización de inmunoglobulinas endovenosas, ya que su uso precoz puede cambiar el curso ominoso de un paciente con crisis miasténica.

REFERENCIAS

1. N. E. Gilhus. Myasthenia Gravis. *N Engl J Med* 2016; 375:2570-2581.
2. H. J. Kaminski. Treatment of Myasthenia Gravis. En: Henry J. Kaminski, L. L. Kusner (editores). *Myasthenia Gravis and Related Disorders*, Third edition. *Current Clinical Neurology*;2018. P. 169-219.
3. D. Grob, N. Brunner, T. Namba, M. Pagala. Lifetime course of myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2008; 37: 141-149.
4. M.M. Álvarez-Cordovés, P.G. Mirpuri-Mirpuri, A. Pérez-Monje. Debut de miastenia gravis en atención primaria. A propósito de un caso. *Semergen*.2013.39 (7):50-e53.
5. Nicolle MW. Myasthenia Gravis and Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome. *Continuum (Minneapolis)* 2016; 22:1978.
6. A. López G., J.P. Cabello de la Rosa. Miastenia gravis y trastornos relacionados con la unión neuromuscular. *Medicine*.2015; 11(75):4504-10.
7. S. Castro-Suarez, C. Caparó-Zamalloa, M. Meza-Vega. Actualización en Miastenia gravis. *Rev Neuropsiquiatr*. 2017;80 (4):247-260.
8. J. Fernández, A. Fernández-Valiñas, J. Aldrete-Velasco, D. Hernández-Salcedo, J. Orozco-Paredes, A. Lugo-Dimas. Crisis miasténica. *Med Int Méx*. 2016; 32(3):341-354.
9. D. B. Sanders, G. I. Wolfe, M. Benatar, A. Evoli, N. E. Gilhus, I. Illa, and cols. International consensus guidance for management of myasthenia gravis. *Neurology*. 2016;87:419-425.
10. J. Sussman, M. E. Farrugia, P. Maddison, M. Hill, M. I. Leite, D. Hilton-Jones. Myasthenia gravis: Association of British Neurologists' management guidelines. *Pract Neurol*. 2015(15):199-206.
11. S. Martínez T., et al. Puesta al día en la miastenia gravis. *Medicina de Familia. SEMERGEN*. 2018;44(5): 351-354.
12. P. S. Dhawan, et al. IVIG versus PLEX in the treatment of worsening Myasthenia Gra-

- vis: What is the evidence? A critically appraised topic. *The Neurologist*. 2015(19):145-148.
13. P. P. Urban, C. Jacobi, S. Jander. Treatment Standars and Individualized Therapy of Myasthenia Gravis. *Neurology International Open*. 2018(2):E84-E92.
14. N. J. Silvestri, G. I. Wolfe. Rituximab in Treatment-Refractory Myasthenia Gravis. *JAMA Neurology*. 2017;74(1), 21.
15. E. Kerty, A. Elsaïs, Z. Argov, A. Evoli, N. E. Gilhus. EFNS/ENS Guidelines for the treatment of Ocular Myasthenia. *European Journal of Neurology*. 2014(21):687-693.
16. S. Sathavisam. Current and emerging treatments for the management of Myasthenia Gravis. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2011(7):313-323.
17. R. González I., A. Riquelme U., M. Fuentalba S., J. Canales Z., A. Fuentes E., R. Saldías F., et.al. Miastenia gravis: resultados inmediatos y alejados de la timectomía transesternal extendida. *Rev Med Chile* 2018;146:460-469.
18. N. E. Gilhus, A. Nacu, J. B. Andersen, J. F. Owe. Myasthenia Gravis and risks for comorbidity. *European Journal of Neurology*. 2015;22(1):17-23.
19. G. I. Wolfe, H. J. Kaminski, I. B. Aban, G. Minisman, H. C. Kuo, A. Marx, et al. Randomized Trial of Thymectomy in Myasthenia Gravis. *N Eng J Med*. 2016;375:511-22.
20. J. Rückert, M. Swierzy, S. Kohler, A. Meisel, M. Ismail. Thymectomy in Myasthenia Gravis. *Neurology International Open*. 2018(2):E124-E130.
21. J. Gale, H. V. Danesh-Meyer. Statins can induce Myasthenia Graiss. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2013(21):195-197.
22. Kazumasa Yokoyama, Nobutaka Hattori. Management of myasthenia gravis in daily practice for general neurologists and health-care professionals. *Clinical and Experimental Neuroimmunology*. 2017; (8): 162–170.

Grupo 1	Ocular
Grupo 2	Generalizada moderada
Grupo 3	Generalizada moderada a severa
Grupo 4	Severa aguda, desarrollo de semanas a meses
Grupo 5	Severa con compromiso bulbar marcado

Tabla1: clasificación modificada de Osserman para MG

Clase I	Cualquier debilidad de músculos oculares. Puede haber debilidad para oclusión ocular. Fuerza del resto de los músculos es normal.
Clase II	Debilidad moderada afectando otros músculos además de los oculares. También puede estar presente cualquier grado de debilidad de músculos oculares.
	IIa. Predomina el compromiso de musculatura axial, extremidades o ambas. Además, hay menor compromiso de músculos orofaríngeos.
	IIb. Predomina el compromiso orofaríngeo, de músculos respiratorios, o ambos. Además, puede haber compromiso muscular axial, de extremidades o ambos, igual o en menor grado.
Clase III	Debilidad moderada
	IIIa. Compromiso de predominio de musculatura axial, de extremidades, o ambas. Puede haber menor grado de compromiso de musculatura orofaríngea
	IIIb. Compromiso de predominio orofaríngeo, musculatura respiratoria, o ambos. Puede haber, en igual o menor grado, compromiso de musculatura axial, de extremidades, o ambas.
Clase IV	Debilidad severa que afecta otros músculos que los oculares. Puede haber debilidad de musculatura ocular en cualquier grado de severidad.
	IVa. Compromiso predominantemente de musculatura axial, de extremidades, o ambas. Puede haber compromiso de musculatura orofaríngea en menor grado.
	IVb. Compromiso predominante orofaríngeo, de musculatura respiratoria, o ambas. Puede haber compromiso, en igual o menor grado, de musculatura Axial, de extremidades, o ambas.
Clase V	Definida por la necesidad de intubación del paciente, con o sin ventilación mecánica, excepto cuando se emplea en el manejo postoperatorio de rutina. El uso de una sonda para alimentación en un paciente no intubado, lo ubica en clase IVb

Tabla 2. Clasificación clínica de la Fundación Americana de Miastenia Gravis (de sus siglas en inglés MGFA)

Tratamiento	Efectos adversos
Prednisona	Osteoporosis, ganancia de peso con obesidad central, glaucoma, cataratas, hipertensión, edema periférico, trastornos psiquiátricos (depresión, manía, alteración de la personalidad), trastornos del sueño, intolerancia a la glucosa
Azatioprina	Reacción similar a la gripe, leucopenia, hepatotoxicidad, alopecia, teratógena, posible riesgo de neoplasia
Ciclosporina	Insuficiencia renal, hipertensión, hiperplasia gingival, interacciones con otras drogas
Metotrexato	Diarrea, anemia, dolor abdominal, hepatotoxicidad, alopecia
Micofenolato	Anemia, leucopenia, diarrea
Tacrolimus	Temblores, cefalea, diarrea, hipertensión, náuseas, insuficiencia renal, hiperkalemia, hipomagnesemia, interacción con otras drogas

Tabla 3. Fármacos inmunomoduladores para MG y sus efectos adversos más comunes

Breve (días-semanas)	Intermedia (semanas-meses)	Prolongada (meses-años)
Plasmaféresis Inmunoglobulina endovenosa	Corticosteroides Ciclosporina Metotrexato	Timectomía Azatioprina Mofetil micofenolato Rituximab

Tabla 4. Tiempo de inicio y duración del efecto terapéutico de las inmunoterapias más comunes en MG