

## REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

# Una mirada actual a la miastenia gravis

## A current look at myasthenia gravis

Armando Rafael Milanés Armengol<sup>1</sup>  Kattia Molina Castellanos<sup>1</sup>  Janette Pino Mas<sup>1</sup>  Marla Milanés Molina<sup>2</sup>  Ángel Miguel Ojeda Leal<sup>2</sup> 

<sup>1</sup> Hospital General Universitario Dr. Gustavo Aldereguía Lima, Cienfuegos, Cienfuegos, Cuba

<sup>2</sup> Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos, Cuba

**Cómo citar este artículo:**

Milanés-Armengol A, Molina-Castellanos K, Pino-Mas J, Milanés-Molina M, Ojeda-Leal Á. Una mirada actual a la miastenia gravis. **Medisur** [revista en Internet]. 2020 [citado 2022 Ago 11]; 18(5):[aprox. 11 p.]. Disponible en: <http://www.medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/4688>

**Resumen**

La miastenia gravis es una enfermedad crónica autoinmune, poco común, cuya prevalencia ha aumentado desde la década de los 80 debido a la mejoría en su diagnóstico y al aumento de la longevidad de la población. Este trabajo tiene como objetivo realizar una actualización acerca de los aspectos de mayor importancia sobre la entidad, conocimiento que todo personal de salud y estudiantes deben poseer. Para ello se consultó un total de 32 referencias bibliográficas resultado de búsquedas en bibliotecas virtuales: Scopus, Google Académico y Medline. Se concluyó que, a partir de la mejora en el conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad, el diagnóstico y el tratamiento, se ha logrado reducir la mortalidad, mejorar la calidad de vida de los pacientes y su funcionalidad.

**Palabras clave:** miastenia gravis

**Abstract**

Myasthenia gravis is a rare, autoimmune chronic disease whose prevalence has increased since the 1980s due to improved diagnosis and increased longevity of the population. The objective of this work is to update the most important aspects of the entity, a knowledge that all health personnel and students must have. For this, a total of 32 bibliographic references resulting from searches in virtual libraries were consulted: Scopus, Google Academic and Medline. It was concluded that, from the improvement in the knowledge of the pathophysiology of the disease, the diagnosis and the treatment, it has been possible to reduce mortality, improve the quality of life of patients and their functionality.

**Key words:** myasthenia gravis

**Aprobado:** 2020-09-08 07:14:49

**Correspondencia:** Armando Rafael Milanés Armengol. Hospital General Universitario Dr. Gustavo Aldereguía Lima. Cienfuegos. [katimocas@jagua.cfg.sld.cu](mailto:katimocas@jagua.cfg.sld.cu)

## INTRODUCCIÓN

La miastenia gravis es una enfermedad que se remonta, según la literatura consultada, hacia el año 1685. Hubo de transcurrir un siglo para ir desentrañando su fisiopatología. Su nombre proviene de las palabras griegas: "míos" = (músculo) y "astenia" = (fatiga, cansancio, debilidad). Es una enfermedad crónica neuromuscular autoinmune, poco frecuente, caracterizada por grados variables de debilidad de los músculos esqueléticos (los voluntarios) del cuerpo.<sup>(1-5)</sup>

Muchos de sus síntomas y signos pueden confundirse con varias afecciones neurológicas, por lo que su diagnóstico precoz es de suma importancia. Se caracteriza por presentar debilidad muscular y fatiga de distintos grupos musculares. Los responsables del fallo de la transmisión sináptica que producen la manifestación clínica son los anticuerpos dirigidos en contra de los receptores nicotínicos de acetilcolina. En la literatura mundial se encuentran múltiples textos que abordan uno o varios aspectos sobre esta enfermedad.<sup>(1-5)</sup>

Sin embargo, se hace necesaria una revisión que involucre todos los aspectos de la misma, incluyéndose parámetros de epidemiología, etiología, manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento, de manera concreta.

El objetivo de este trabajo es realizar una actualización acerca de los aspectos de mayor importancia sobre la miastenia gravis.

## DESARROLLO

Fue por primera vez descrita en 1685 en una paciente con sintomatología bulbar y se catalogó como alteración psiquiátrica. Entre 1800 y 1900 se describe el síndrome por completo y se denomina "miastenia grave seudoparalítica".<sup>(1,2)</sup> Trascurrieron más de dos siglos para la caracterización clínica y la respuesta galvánica del músculo miasténico. No es hasta principios del siglo XX que se produce el descubrimiento de la relación timo-miastenia, un notable aporte fue sin lugar a dudas el uso de los anticolinesterásicos por Mary Walker y en la segunda mitad del siglo se incrementa el conocimiento de la unión neuromuscular, relacionándola con la autoinmunidad. En nuestros días la biología molecular abre esperanzadores caminos en la inmunopatogénesis brindando nuevos e

ingeniosos tratamientos.

El término "miastenia gravis" proviene de las palabras griegas: "mios" = (músculo) y "astenia" = (fatiga, cansancio, debilidad). La palabra "gravis" = (grave) es de origen latino, y se puede traducir por pesado o duro. Etimológicamente, miastenia gravis implica la existencia de una fatiga muscular grave.<sup>(3-5)</sup>

Se caracteriza por grados variables de debilidad de los músculos esqueléticos (los voluntarios) del cuerpo, en la que existe una trasmisión 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 postsináptica, como el receptor músculo específico tirosina cinasa (MuSK).<sup>(6-9)</sup>

Las siguientes observaciones señalan que es una enfermedad autoinmunitaria:<sup>(7)</sup>

- Los pacientes generalmente tienen otras afecciones autoinmunitarias. La transmisión neonatal de una forma transitoria de las enfermedades autoinmunitarias también se observa en la miastenia gravis.
- El tratamiento con corticosteroides y otros agentes inmunosupresores produce mejoría.
- La enfermedad mejora luego de la extracción de linfa por drenaje del conducto torácico y empeora por la administración de una proteína linfática (probablemente inmunoglobulina G [IgG]) de alto peso molecular).
- El recambio de plasma que elimina los anticuerpos circulantes produce una mejoría transitoria en la mayoría de los pacientes.
- El suero de los pacientes contiene anticuerpos contra los receptores de la acetilcolina, pero este hallazgo no se da en todos los casos.

## Etiología y fisiopatología<sup>(10)</sup>

La contracción normal de las fibras musculares estriadas esqueléticas se realiza por medio de nervios motores, estos se ramifican en el interior del tejido conectivo del perimisio, originando numerosas terminaciones sinápticas denominadas placa motora. Cuando el potencial de acción llega a la unión neuromuscular se libera acetilcolina de los botones terminales; esta es difundida hacia el espacio sináptico y se une a receptores nicotínicos postsinápticos (canales

iónicos), lo que permite despolarizar la membrana y originar un potencial de placa motora. Si este alcanza una despolarización umbral, se dispersa un potencial de acción a lo largo de toda la fibra muscular, originando la contracción del músculo. La acetilcolina es hidrolizada del espacio sináptico por la acetilcolinesterasa. El trastorno principal en los pacientes con miastenia gravis es la disminución en el número de los receptores de acetilcolina en las uniones neuromusculares esta es liberada normalmente, pero los potenciales generados son de intensidad inferior a la necesaria. La miastenia gravis es una enfermedad autoinmune, porque el sistema inmunitario, que normalmente protege al cuerpo de organismos externos, se ataca a sí mismo por error.

Los mecanismos por los cuales los anticuerpos disminuyen el número de receptores son tres:<sup>(11)</sup>

1. Degradación acelerada por enlaces cruzados y endocitosis precoz de los receptores.
2. Bloqueo del sitio activo del receptor (los anticuerpos bloquean, alteran, o destruyen los receptores de acetilcolina en la unión neuromuscular, lo cual evita que ocurra la contracción muscular. Estos anticuerpos son producidos por el propio sistema inmunitario).
3. Lesión de la membrana muscular postsináptica por los anticuerpos en colaboración con el sistema del complemento (que los pliegues post-sinápticos están aplanados o "simplificados", disminuyendo la eficacia de la transmisión). Los anticuerpos son del tipo IgG dependientes de linfocitos T.

### **Papel del timo en la génesis de la enfermedad**<sup>(12)</sup>

El timo es un órgano situado en el mediastino anterior, desempeña un papel importante en el desarrollo del sistema inmunitario durante la etapa fetal. Sus células forman una parte del sistema inmunitario normal del cuerpo. La glándula es bastante grande en los niños, crece gradualmente hasta la pubertad y luego se reduce en tamaño hasta ser reemplazada por tejido graso con la edad. En los adultos que

padecen de miastenia gravis, la glándula del timo es anormal.

Un 10 % de los pacientes que padecen de miastenia gravis desarrollan timomas. Los timomas generalmente son benignos, pero pueden llegar a ser malignos. Suelen ser por la aparición de células mioides (similares a miocitos), que también pueden actuar como productoras del auto antígeno, y generar una reacción autoinmune contra el timo.

No se ha entendido completamente la relación entre la glándula del timo y la miastenia gravis. Los científicos creen que es posible que la glándula del timo genere instrucciones incorrectas sobre la producción de anticuerpos receptores de acetilcolina, creando así el ambiente perfecto para un trastorno en la transmisión neuromuscular. En el timo hay unas células mioepiteliales que poseen receptores de acetilcolina en la superficie y el contacto inmunológico con linfocitos T alterados genera, a través de plasmocitos, la producción de los anticuerpos contra el receptor de acetilcolina, aunque el disparador de esta respuesta tampoco se conoce.

### **Hipótesis que se manejan en la actualidad sobre la aparición de la miastenia gravis**<sup>(13,14)</sup>

1. Autoinmune: hay una producción de anticuerpos (Ac) contra receptores de acetilcolina (AChR) en ciertos tipos de pacientes. Esta variante de la enfermedad se acompaña de cambios funcionales y estructurales en el timo, como timoma en el 15 % de los pacientes o la presencia de hiperplasia tímica en el 60 % de la población afectada con este tipo de enfermedad. En el timo se desarrolla el ambiente adecuado para una respuesta autorreactiva de células B, células T y células presentadoras de antígenos contra AChR, existiendo además un aumento en el número de células mononucleares, así como IFN y e IL 4.
2. Elevada activación de marcadores de inflamación que trae consigo una respuesta crónica y sistémica que incluye diferentes subtipos de células T CD4<sup>(13)</sup> y

- una disminución del factor (FOXP3).
3. Producción de Ac contra la proteína quinasa transmembrana postsináptica específica del músculo, (MUSK): Se ha encontrado una relación de la presencia de la inmunoglobulina IgG con la severidad de la enfermedad.
  4. Estudios recientes han demostrado la presencia de interacción de factores genéticos y ambientales en la MG, dándole un carácter de multifactorialidad al igual que en otras enfermedades autoinmunes.<sup>(15)</sup>

### Epidemiología

La miastenia gravis es un padecimiento relativamente poco común, aunque la prevalencia ha aumentado desde la década de los 80 quizás debido a la mejoría en el diagnóstico de la enfermedad y el aumento de la longevidad de la población.

La incidencia varía según la literatura consultada, en un estudio reportan entre 50 a 125 casos por millón<sup>(16)</sup> y en otro entre 1.7 a 10.4 por millón, igual ocurre con la prevalencia donde un estudio la sitúa entre 0,5 a 25 por 100.000 habitantes<sup>(16)</sup> y en el otro entre 20 casos por cada 100,000 habitantes.

La enfermedad tiene una mayor prevalencia en Estados Unidos y países europeos, siendo Pavía, una provincia italiana, el lugar con más casos reportados hasta el momento: 24 por cada 100 000 habitantes.<sup>(16)</sup> La baja prevalencia en algunos países latinoamericanos con clima tropical es similar entre estos mismos.

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.<sup>(7,17)</sup>

La entidad se asocia a otras enfermedades autoinmunes, como el lupus eritematoso sistémico, la artritis reumatoide, la anemia perniciosa, la tiroiditis de Hashimoto, la enfermedad de Graves-Basedow<sup>(8)</sup> y el vitíligo, entre otras.<sup>(16)</sup>

### Cuadro clínico<sup>(6,18)</sup>

Empieza con un cuadro insidioso de pérdida de fuerzas, que rápidamente se recuperan con el descanso pero que reaparece al reiniciar el ejercicio. Suele iniciarse en los músculos perioculares. En pocas ocasiones el inicio es agudo.

La característica principal de la miastenia gravis es una debilidad muscular que aumenta durante los períodos de actividad y disminuye después de períodos de descanso. Ciertos músculos -como los que controlan el movimiento de los ojos y los párpados, la expresión facial, la masticación, el habla y la deglución (tragar)-, a menudo se ven afectados por este trastorno. Los músculos que controlan la respiración y los movimientos del cuello y de las extremidades también pueden verse afectados, pero, por fortuna, más tardíamente.

### Signos y síntomas según la gravedad

1- Diplopía: puede incrementarse gradualmente o aparecer súbitamente, es casi siempre la primera manifestación clínica.

2- Ptosis unilateral: aparece cuando desaparece la diplopía, habitualmente se compensa con la contracción del temporal; el paciente puede ocluir fuertemente los párpados.

3- Debilidad progresiva de los músculos masticatorios: esto aumenta clásicamente con las comidas.

4- Debilidad de los músculos faciales y de la lengua: esto agrega mayor dificultad para comer. No puede realizar movimientos repetidos de la lengua.

5- Debilidad de la musculatura bulbar: la disfagia de esfuerzo y la debilidad del paladar producen regurgitación nasal de líquidos y comidas. Debilidad facial provoca los labios abiertos y el maxilar caído configuran la facie miasténica. Disfonía de esfuerzo.

6- Debilidad de los músculos del cuello: es casi siempre tardía, afecta a los extensores, aparece en los casos severos y el paciente apoya su maxilar inferior y cabeza con la mano.

7- Debilidad de la musculatura de los hombros: se evidencia cuando se obliga al paciente a levantar sus brazos por encima de los hombros. Otros síntomas son dificultad para peinarse, pintarse los labios, tender y sostener los brazos por

encima de los hombros.

8-La debilidad en la cintura pélvica expresa: dificultad para subir las escaleras. Caídas frecuentes o marchas andantes por debilidad glútea.

9-Músculos respiratorios: puede ir desde la disnea de esfuerzo hasta la insuficiencia aguda en los casos graves. Debe sospecharse MG ante los siguientes elementos: paresia de músculos oculares sin toma pupilar, variable en el tiempo. Sintomatología bulbar de reciente aparición. Debilidad de las extremidades sin arreflexia ni amiotrofia. Fatigabilidad ante el esfuerzo de un grupo muscular específico. Insuficiencia respiratoria sin explicación clara.

#### 10-Estrabismo

Puede estar relacionado con factor precipitante, tales como:<sup>(19)</sup>

Trauma físico o emocional.

Estrés.

Infección (Neumonía).

Embarazo, puerperio.

Respuestas anormales a medicamentos (anestesia, relajantes musculares, penicilarnina).

Existen factores ambientales que empeoran la debilidad muscular:<sup>(19)</sup>

a) Aumento de la temperatura o durante el baño.

b) Sol radiante.

Fármacos que pueden exacerbar la miastenia gravis:<sup>(19)</sup> D- penicilina, bloqueadores de los canales de calcio, telitromicina, beta bloqueadores, curare y fármacos relacionados con litio, toxina botulínica, agentes de contraste yodados, aminoglucósidos, estatinas, macrólidos, interferón alfa, fluoroquinolonas, sales de magnesio (magnesio intravenoso), quinina, quinidina, procainamida.

### Clasificación de la miastenia gravis

#### Para efecto de manejo y estadificación en grados de funcionalidad:<sup>(16,20)</sup>

- o Clasificación de Osserman (1958):

Grado I a-miastenia ocular: 25 % ptosis, diplopía.

Grado Ib-miastenia generalizada: forma leve 35 %, alojamiento ocular y de extremidades, sin señales bulbares prominentes.

Grado II-miastenia generalizada: forma moderada, moderada-grave 20 % señales oculares o bulbares, alojamiento variable de la musculatura apendicular, sin crisis.

Grado III-miastenia generalizada: forma severa aguda fulminante 11 % señales generalizados con alojamiento bulbar prominente sin crisis.

Grado IV-crisis miasténica aguda fulminante, 11 %: es la exacerbación de la debilidad muscular capaz de poner en riesgo la vida del paciente. Generalmente ocurre por insuficiencia respiratoria causada por debilidad de la musculatura intercostal y el diafragma; solo suele ocurrir en pacientes mal controlados.

-Según la edad de inicio, el perfil inmunológico y la presencia o ausencia de afectación tímica permiten la clasificación de la miastenia gravis en varios subtipos:

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.<sup>(21)</sup>

-De acuerdo a pruebas serológicas

Uno de los protocolos más usados para confirmar el diagnóstico de miastenia gravis es la medición de Ac contra AChR por medio de radioinmuno ensayo.<sup>(17)</sup>

Miastenia gravis seropositiva: si la prueba serológica es positiva la cual es la forma de presentación más frecuente y aborda un 85% de los casos.

Miastenia gravis seronegativa: en un 15 a 20 % de los pacientes no se detectan Ac contra AChR y la enfermedad es clasificada en seronegativa.

### Diagnóstico positivo

1. Prueba farmacológica: principalmente se utiliza la prueba con bromuro de edrofonio (prueba de Tensilon) endovenoso la cual tiene una sensibilidad del 80 a 95 % en pacientes con miastenia gravis, presentan mejoría inmediata sobre todo ante su facies característica. La dosis inicial es de 1 mg, seguida de 2,3 y 5 mg, en intervalos de 3 a 5 minutos. Para poder controlar síntomas gastrointestinales (o en casos menos frecuentes bradicardia e hipotensión) es necesario tener a mano una jeringa con atropina. Un 20 % de los pacientes con MGO tiene una prueba falsa negativa.<sup>(6,21)</sup>
2. Pruebas electrofisiológicas (electromiografía): se basa en la estimulación eléctrica repetitiva de distintos nervios para detectar una alteración de la transmisión neuromuscular. El estudio se realiza aplicando de cuatro a seis estímulos a una frecuencia de 2 Hz, antes y después de 30 segundos de ejercicio. Se repiten estos estímulos en intervalos de 1 minuto hasta 5 minutos después de finalizado el ejercicio. La prueba se considera positiva cuando existe una diferencia de amplitud de más del 10 % entre el primer y quinto potencial evocado. Esta prueba no es específica de la miastenia ya que puede ser positiva en otras enfermedades neuromusculares. Otro método diagnóstico es la electromiografía de fibra aislada.<sup>(6,22)</sup>
3. Anticuerpos contra receptores de acetilcolina: esta prueba es la más fidedigna, con ella se identifica la

presencia de ACRA en pacientes compatibles con miastenia gravis.

Existen tres tipos de anticuerpos:

bloqueantes, moduladores y de ligadura.

Los ACRA están presentes en un 75-85 % de los pacientes con miastenia gravis generalizada. En entre un 10 y 50 % de estos enfermos se detectan otros anticuerpos frente a una enzima muscular (MuSK, siglas en inglés de "muscular specific kinase"). Aunque los falsos positivos son raros, se han observado en pacientes con lupus eritematoso y con enfermedades hepáticas autoinmunes.<sup>(6,23)</sup>

#### 4. Estudios radiológicos<sup>(6)</sup>

4.a) Rayos X de tórax anteroposterior y lateral: un 10 % de los pacientes de miastenia gravis padecen timomas. La mayoría de estos tumores son benignos, pero son localmente invasores. Se observa la imagen de la veleta tímica.

4.b) Tomografía computarizada o una resonancia magnética de tórax en todo paciente diagnosticado. El contraste ionizado debe usarse con precaución porque puede exacerbar la debilidad miasténica.

#### 5. Prueba de la bolsa de hielo<sup>(5,8,21)</sup>

Es usada como una alternativa para los pacientes con comorbilidades cardíacas y respiratorias a los cuales no se les puede administrar cloruro de edrofonio. Es útil solo en pacientes que manifiestan ptosis palpebral. La prueba consiste en aplicar bolsas de hielo sobre los ojos cerrados del paciente por aproximadamente dos a cinco minutos, la ptosis debe mejorar y permanecer así por un tiempo corto.

6.-Estudio histológico del timo: es donde se demuestra un timo atrófico, hiperplasia tímica o timoma. Los pacientes que presentan ptosis sin tener MG no manifiestan mejoría.<sup>(1)</sup>

Al resumir los estudios diagnósticos se observa que:

» La prueba del edrofonio suele ser diagnóstica en pacientes con ptosis palpebral o con

oftalmoparesis, pero es menos útil para estudiar otros músculos.

» La presencia de ACRAc o de anticuerpos del receptor músculo-específico de tirosina quinasa asegura el diagnóstico de MG, pero su ausencia no excluye la enfermedad.

» La estimulación repetida del nervio confirma el deterioro de la transmisión neuromuscular, pero suele ser normal en la lesión ocular leve o pura.

» El electromiograma de fibra aislada muestra un aumento del jitter en casi todos los pacientes con miastenia gravis y un jitter normal excluye la miastenia gravis como causa de debilidad del músculo.

» Ninguno de los estudios electrodiagnósticos son específicos de la MG. El método del enfriamiento muscular es una técnica simple y es de alta sensibilidad y especificidad en los pacientes con ptosis palpebral.

### Diagnóstico diferencial

Al inicio los síntomas se pueden confundir con diversos cuadros clínicos y deben diferenciarse los pacientes que tienen principalmente debilidad muscular como es en el síndrome de fatiga crónica (SFC) o en aquellos pacientes asténicos por diversas causas médicas que constituyen el grupo más voluminoso en una clínica de miastenia gravis. Una vez evaluados con debilidad de tipo miasténica debe entonces diferenciarse de los síndromes miasténicos congénitos, síndromes miasténicos inducidos por drogas, síndromes miasténicos Eaton-Lambert, síndromes miasténicos diversos: miopatía benigna de Walton, enfermedad nutricional de Japón. Tal vez resulte aún difícil el diagnóstico diferencial con las enfermedades que ocasionan un síndrome de oftalmoplejía externa extrínseca tales como distrofia miotónica (DM), miopatías congénitas, atrofas musculares espinales, parálisis supranuclear progresiva, entre otras. De igual importancia resultan los cuadros neurológicos que ocasionan debilidad generalizada y toma ocular tales como esclerosis lateral amiotrófica, gliomas del tronco cerebral, trombosis de la arteria basilar, trombosis del seno cavernoso, esclerosis múltiple, dermatopolimiositis, neuropatías periféricas y craneales y enfermedad tiroidea.<sup>(1)</sup>

Puede ser confundida con lesiones intracranianas con efecto de masa o lesiones del tronco

encefálico.<sup>(15)</sup>

### Tratamiento<sup>(24,25)</sup>

El tratamiento de la miastenia gravis debe ser individualizado y basarse en las características clínicas del paciente, entre las cuales incluye la distribución, duración y gravedad de la debilidad, además en los riesgos y complicaciones del tratamiento relacionados con la edad, sexo, comorbilidades médicas y el resultante deterioro funcional, igualmente se debe tener en cuenta la presencia de un timoma.<sup>(5)</sup>

Hoy día, casi todos los pacientes pueden reanudar una vida normal con un tratamiento adecuado.<sup>(8)</sup>

### El tratamiento de la miastenia gravis puede dividirse en:

1) Sintomático, que incluye básicamente a los inhibidores de colinesterasa.

Son seguros, efectivos y la primera línea de tratamiento en todos los pacientes. La mayoría de los pacientes experimenta al menos una mejoría parcial, aunque muy pocos una mejoría completa.

- Mecanismo de acción: inhibe la acetilcolinesterasa (acetilcolina E) reduciendo la hidrólisis de la acetilcolina e incrementando la acumulación de acetilcolina en la membrana postsináptica.
- Los efectos secundarios (son básicamente muscarínicos): cólicos, diarrea, sialorrea, lagrimeo, diaforesis y, en casos severos, bradicardia.
- Complicación: debilidad músculo-esquelética (debilidad colinérgica), debido al bloqueo de la despolarización neuromuscular.
- La piridostigmina (mestinon) es el inhibidor de la colinesterasa más ampliamente utilizado por sus menores efectos secundarios muscarínicos. El inicio del efecto es a los 15 a 30 minutos, en una dosis por vía oral, con efecto pico dentro de 1 o 2 horas y disminución gradual a las 3 a 4 horas posteriores a la dosis. La dosis inicial es de 30 a 60 mg tres a cuatro veces al día, dependiendo de los síntomas. Los beneficios óptimos suelen ocurrir con una dosis de 60 mg cada cuatro horas.<sup>(6)</sup>

2) Terapia a corto plazo (plasmaféresis,

inmunoglobulina intravenosa)<sup>(26,27)</sup>

Es una de las opciones terapéuticas, y consiste en separar mecánicamente los anticuerpos patógenos del plasma sanguíneo del paciente. Se realiza en un ciclo de 4 o 5 intercambios, con 3 a 4 litros por intercambio, en periodos de 2 semanas. Este tratamiento consigue disminuir por un corto plazo de tiempo la concentración de anticuerpos anticolinesterasa, con mejoría clínica en muchos pacientes. Por tanto, es útil como medida temporal en pacientes graves o con utilidad prequirúrgica (por ejemplo, para la timectomía).

Efectos adversos: hipotensión, coagulopatía y las complicaciones relacionadas con el catéter lo que ha puesto en duda en cuanto a si se debe utilizar de forma rutinaria o solo en casos seleccionados.

La inmunoglobulina intravenosa es un procedimiento eficaz para el tratamiento de enfermedades autoinmunes como la miastenia gravis. Utiliza Ac purificados a partir de sangre humana. Se trata de aislar Ig a partir de plasma humano agrupado por crioprecipitación con etanol, para ser luego administrado al paciente. Esta técnica es considerada segura, aun así, se han encontrado eventos adversos como fiebre, náuseas y dolor de cabeza debido a la Ig intravenosa, aunque estos eventos son autolimitados y menos graves que con la plasmaféresis. Los pacientes con deficiencia selectiva de IgA pueden presentar anafilaxia, por lo que es conveniente descartar esta deficiencia antes del tratamiento.

3) Terapia a largo plazo (prednisona, azatioprina, micofenolato, ciclosporina, tacrolimus, ciclofosfamida, rituximab). El resto de inmunosupresores mencionados pueden utilizarse de forma aislada o en combinación con los glucocorticoides.<sup>(6)</sup>

- La azatioprina es el más frecuentemente usado, debido a sus pocos efectos adversos, generalmente en combinación con corticoterapia, para utilizar dosis más bajas de ambos. El 10 % de los pacientes no toleran este fármaco, por cuadros pseudogripales con fiebre y malestar general, depresión de la médula ósea o alteración de la función hepática.

La dosis inicial es de 50 mg diarios, y si se tolera,

se incrementa gradualmente hasta una reducción del gradiente leucocítico de 3000 a 4000/ $\mu$ l, excepto en pacientes con corticoterapia. También puede utilizarse el aumento del volumen corpuscular medio de los hematíes como indicador de tolerancia. El intervalo de dosificación habitual es de 2 a 3 miligramos por kg de peso. El efecto de la azatioprina es visible entre 3 a 6 meses tras el inicio del tratamiento. Nunca se debe combinar con alopurinol (tratamiento de la hiperuricemia), por el riesgo de la depresión de la médula ósea o intensificación de los efectos de la azatioprina.

- La ciclosporina tiene una eficacia similar, y una aceptación creciente en el tratamiento de la miastenia, pues sus efectos beneficiosos son más rápidos. Por lo general se combinan con corticoterapia. La dosis habitual es de 4 a 5 mg/kg/día, divididos en dos tomas. Los efectos secundarios más frecuentes son la hipertensión y la nefrotoxicidad.
- El micofenolato mofetilo (MMF) es útil en dosis de 1000 a 1500 miligramos dos veces al día. Actúa inhibiendo la síntesis de purinas *de novo* (única vía en los linfocitos), por lo que inhibe exclusivamente la proliferación de estas células. Al no atacar a los linfocitos preexistentes, la mejoría clínica tarda varios meses (hasta 12) en notarse. Su ventaja consiste en la práctica ausencia de efectos adversos, salvo diarrea o leucopenia ocasionales. Una de sus mayores desventajas es su elevado coste económico.
- La ciclofosfamida se reserva para enfermos ocasionales resistentes a los demás fármacos.\*
- El tacrolimus (FK503), un fármaco emparentado con la ciclosporina, se está comenzando a utilizar en pacientes graves, muy seleccionados, que responden mal a otros fármacos.

### Corticoterapia<sup>(8)</sup>

En general, los corticoesteroides se indican en pacientes con síntomas discapacitantes moderados a severos, resistentes a los ICEs. Los pacientes comúnmente se hospitalizan para iniciar la terapia, debido al riesgo de exacerbación temprana.

Las opiniones difieren acerca del mejor método de administración. Para pacientes con miastenia gravis severa, es mejor iniciar con dosis altas de



prednisona: 60 a 80 mg/día por vía oral (0.75-1.0 mg/g de peso/día); cuando ocurre la remisión, usualmente después de 4-16 semanas, la dosis debe ser gradualmente reducida hasta la mínima dosis efectiva, hasta suspenderlo o continuarlo a dosis bajas por muchos años. Las complicaciones con dosis altas a largo plazo de prednisona incluyen: fascies cushinoide, hipertensión, osteoporosis, cataratas, necrosis aséptica y otros efectos bien conocidos.

#### 4) Timectomía<sup>(9,28,29)</sup>

El tratamiento quirúrgico empírico de la miastenia grave (MG) lo inició en 1912; Sauerbruch<sup>1</sup> al extirparle a una paciente el timo junto con un bocio, observó que mejoró de su MG. Pero no es hasta 1939 cuando, tras la observación de Blalock de que a la excéresis de un quiste tímico le siguió una notable mejoría de la sintomatología miasténica y que la timectomía influía en el curso de esta enfermedad, se propone y practica la timectomía de forma sistemática en el tratamiento de esta enfermedad. Hasta entonces, la casi totalidad de los pacientes afectados de miastenia fallecían como consecuencia de la misma.

**Esta, actúa como un inmunosupresor: reduce progresivamente la producción de anticuerpos “anti-receptor de acetilcolina”.**

El gran objetivo es lograr la remisión completa, esto es, eliminar la debilidad muscular sin necesidad de tomar medicación. Si no fuera posible (depende de ciertos factores), nos queda poder obtener una mejoría importante de los síntomas, poder reducir la medicación, estabilizar la enfermedad y disminuir la incidencia de la *crisis miasténica*.

#### **¿A quién se le recomienda la timectomía?:**

- A todos los pacientes que tienen tumor tímico o *timoma*, en cualquier edad.
- A los pacientes con *miastenia generalizada*, especialmente a los que presentan debilidad de los músculos respiratorios (forma respiratoria) o de los músculos orofaríngeos (forma bulbar).
- Edad *inferior a 55-60 años*

NO suele recomendarse a pacientes:

*Con miastenia ocular pura*

- *Presencia de anticuerpos anti-musk (+)*
- *Niños menores de 12-15 años (antes de la pubertad)*

#### ► **Eficacia:**

La eficacia de la timectomía no es igual en todos los pacientes miasténicos. Depende de factores como: sexo, edad, histología tímica (*timoma, hiperplasia o involución*), tipo de anticuerpos y del tiempo de inicio de la miastenia.

*Parece ser más eficaz:*

- *en mujeres jóvenes.*
- *si se realiza al principio de la evolución de la enfermedad (1-2 años)*
- *presencia de anticuerpos anti-receptor de acetilcolina*
- *hiperplasia del timo (menos en la involución y poca en el timoma).*

La timectomía es más efectiva que el tratamiento conservador para la miastenia gravis en relación con los resultados y la mejoría clínica.

#### Crisis miasténica<sup>(30)</sup>

Es una complicación poco frecuente.

Se define como la exacerbación de la debilidad muscular capaz de poner en riesgo la vida del paciente. Generalmente ocurre por insuficiencia respiratoria causada por debilidad de la musculatura intercostal y el diafragma, y solo suele ocurrir en pacientes mal controlados.<sup>(6)</sup>

Existen varias causas que la pueden desencadenar, entre ellas tenemos las sepsis respiratorias, el stress, embarazo, fármacos (hormonas tiroideas, D Penicilamina, contrastes iodados, antiácidos, esteroides, quinina, fenitoina, B bloqueadores, bloqueantes neuromusculares, antibióticos: aminoglucósidos, quinolonas, clindamicina, macrólidos), medicación inmunomoduladora e idiopática en un 30 %.

Los objetivos del tratamiento son:<sup>(6,31)</sup>

1) modular el desequilibrio del sistema inmunológico.

2) prevenir y tratar las complicaciones asociadas (infecciones, intubación prolongada, tromboembolismo pulmonar, desnutrición, arritmias).

3) limitar las secuelas que puedan ocurrir como parte del episodio de crisis y de sus complicaciones.

El éxito en el manejo del paciente dependerá del adecuado seguimiento de un protocolo de atención.

El tratamiento debe ser en una Unidad de Cuidados Intensivos, por un equipo con experiencia en el tratamiento de este tipo de crisis.

Las bases del tratamiento consisten en la antibioterapia rápida y eficaz, la ventilación asistida y la fisioterapia respiratoria. La plasmaféresis y la IVIg suelen ser útiles para acelerar la recuperación del paciente.<sup>(6)</sup>

### Pronóstico

El curso natural a largo plazo de la miastenia gravis es muy variable. La debilidad máxima ocurre dentro de los tres años iniciales en 70 % de los pacientes. Hace 50 años la mortalidad durante una crisis de miastenia gravis alcanzaba de 50 a 80 %, en la actualidad alcanza 4, 47 %.<sup>(13)</sup> La remisión espontánea a largo plazo ocurre en aproximadamente 10 a 15 %, casi siempre en el primer o segundo año de la enfermedad. La mayoría de los pacientes con miastenia gravis desarrollan progresión de los síntomas clínicos durante los 2 o 3 años iniciales. Sin embargo, la progresión no es uniforme, como se ejemplifica con 15 a 20 % de los pacientes con síntomas solo oculares y en los que tienen remisión espontánea.

### CONCLUSIONES

La miastenia gravis es una enfermedad crónica que con el advenimiento de nuevos adelantos en la esfera científica y con el envejecimiento poblacional ha ido en incremento, la cual repercute en la calidad de vida de los pacientes, de ahí la importancia de un diagnóstico precoz y certero para evitar confundirla con otras entidades. Además, a partir de la mejora en el conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad, el diagnóstico y el tratamiento, se ha logrado reducir la mortalidad, así como su subdiagnóstico, mejorando la calidad de vida de los pacientes y su funcionalidad.

### Conflicto de intereses

Los autores plantan que no presentan conflicto de intereses.

### Contribuciones de los autores

Dr. Armando Rafael Milanés Armengol: concepción, búsqueda y análisis de la información, redacción, revisión final y aprobación del artículo.

Dra. Kattia Molina Castellanos: búsqueda y análisis de la información, redacción, revisión final y aprobación del artículo.

Dra. Janet Pino Más: búsqueda y análisis de la información; redacción.

Est. Marla Milanés Molina: búsqueda de información; organización de referencias.

Est. Ángel Miguel Ojeda Leal: búsqueda de información; organización de referencias.

### Financiación

Hospital General Universitario Dr. Gustavo Aldereguía Lima. Cienfuegos.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Herrera Lorenzo O, Infante Ferrer J, Casares Albornos F, Varela Hernández A. Miastenia gravis: diagnóstico y tratamiento. AMC [revista en Internet]. 2009 [ cited 5 Jun 2019 ]; 13 (5): [aprox. 9p]. Available from: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1025-02552009000500014](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552009000500014).
- Pascuzzi RM. The history of myasthenia gravis. *Neurol Clin N Am*. 1994 ; 12: 231-42.
- Godoy DA, Jardim M, Massotti L, Di Napoli M. The myasthenic patient in crisis: an update of the management in Neurointensive Care Unit. *Arq Neuro-Psiquiatr*. 2013 ; 71 (9- A): 627-39.
- Gómez S, Álvarez Y, Puerto J. Miastenia gravis: una visión actual de la enfermedad. *MéD UIS*. 2013 ; 26 (3): 13-22.
- Sánchez Sánchez JG, Pérez Padilla CA. Análisis de caso sobre miastenia gravis de predominio ocular [Tesis]. Ambato: Universidad Técnica de Ambato; 2016.
- Harrison TR. Trastornos neurológicos. In: Harrison Principios de Medicina Interna. New

- York: McGraw-Hill Interamericana; 2006. p. 678-83.
7. Arosemena Coronel M. Miastenia gravis de presentación bulbar. Reporte de caso y revisión bibliográfica. *Rev Ecuat Neurol* [revista en Internet]. 2017 [ cited 6 May 2019 ] ; 26 (3): [aprox. 8p]. Available from: [http://scielo.senescyt.gob.ec/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2631-25812017000200289](http://scielo.senescyt.gob.ec/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2631-25812017000200289).
8. Nazar CA, Araneda AS, Morgado A, Salgado C. Miastenia gravis ocular: Caracterización de una serie de pacientes. *Rev Ciencias Médicas* [revista en Internet]. 2019 [ cited 5 Ene 2020 ] ; 44 (3): [aprox. 7p]. Available from: [https://www.researchgate.net/publication/336214148\\_Miastenia\\_gravis\\_ocular\\_caracterizacion\\_de\\_una\\_serie\\_de\\_pacientes](https://www.researchgate.net/publication/336214148_Miastenia_gravis_ocular_caracterizacion_de_una_serie_de_pacientes).
9. González L, Riquelme VA, Fuentealba SM, Canales ZJ, Fuentes EA, Saldías FR, et al. Results of extended transternal thymectomy for Myasthenia Gravis: Experience with 58 patients. *Rev Med Chile*. 2018 ; 146: 460-9.
10. Gilhus NE, Nacu A, Andersen JB, Owie JF. Myasthenia gravis and risks for comorbidity. *Eur J Neurol*. 2015 ; 22 (1): 17-23.
11. Binck S, Vicent A, Palace J. Myasthenia Gravis: a clinical- immunological update. *J Neurol*. 2016 ; 263 (4): 826-34.
12. Silvestri N, Wolfe G. Myasthenia gravis. *Semin Neurol*. 2012 ; 32 (3): 215-26.
13. Thiruppathi M, Rowin J, Li Jiang Q, Sheng JR, Prabhakar BS, Meriggioli MN. Functional defect in regulatory T cells in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci*. 2012 ; 1274: 68-76.
14. Gradolatto A, Nazzal D, Foti M, Bismuth J, Truffault F, Le Panse R, et al. Defects of immunoregulatory mechanisms in myasthenia gravis: role of IL-17. *Ann N Y Acad Sci*. 2012 ; 1274: 40-7.
15. Cavalcante P, Cufi P, Mantegazza R, Berrih-Aknin S, Bernasconi P, Le Panse R. Etiology of myasthenia gravis: innate immunity signature in pathological thymus. *Autoimmun Rev*. 2013 ; 12 (9): 863-74.
16. Gómez A, Rodríguez J, Bayona H. Miastenia gravis [Internet]. Bogotá: Asociación Colombiana de Neurología; 2017. [ cited 7 May 2020 ] Available from: <http://www.acnweb.org/guia/g1c07i.pdf>.
17. Montomoli C, Citterio A, Piccolo G, Cioccale R, Ferretti VV, Fratti C, et al. Epidemiology and geographical variation of myasthenia gravis in the province of Pavia, Italy. *Neuroepidemiology*. 2012 ; 38 (2): 100-5.
18. Martínez Torres S, Gómez Molinero I, Martínez Girón R. Puesta al día en la miastenia gravis. *SEMERGEN*. 2018 ; 44 (5): 351-4.
19. Statland JM, Ciafaloni E. Myasthenia gravis, five new things. *Neurol Clin Pract*. 2013 ; 3 (2): 126-33.
20. Grob D, Brunner N, Namba T. Evolución clínica de la miastenia gravis y el impacto de distintos factores y del tratamiento. *Muscle Nerve*. 2008 ; 37: 141-9.
21. Asociación Brasileña de Miastenia. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas [Internet]. Sao Paulo: ABRAMI; 2015. [ cited 6 Abr 2020 ] Available from: <http://www.abrami.org.br/medicamentos/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas>.
22. Jayam Truth A, Dabi A, Solieman N, Kurukumbi M, Kalyanam J. Myasthenia gravis: a review. *Autoimmune Dis*. 2012 ; 2012: 874-80.
23. Benatar M, Burns T, Swan AV. Serological, pharmacological and electrophysiological tests for the diagnosis of myasthenia gravis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010 (12): 1-10.
24. Cherian A, Baheti NN, Iype T. Electrophysiological study in neuromuscular junction disorders. *Ann Indian Acad Neurol*. 2013 ; 16 (1): 34-41.
25. Sussan J, Farrugia ME, Maddinson P, Hill M, Leite MI, Hilton-Jones D. Myasthenia Gravis: Associations of Brithish Neurologists management guidelines. *Pract Neurol*. 2015 ; 15: 199-206.
26. Sander DB, Wolfe GI, Benatar M, Evoli A, Gilhus Ne, Ila I, et al. Orientación consenso internacional para la gestión de la miastenia gravis. *Neurología*. 2016 ; 87: 419.
27. Saeteng S, Tantraworasin A, Siwachat S, Lertprasertsuke N, Euathringchit J, Wannasopha Y. Preoperative plasmapheresis for elective

- thymectomy in myasthenia patient: is it necessary?. *ISRN Neurol.* 2013 ; 2013: 1-6.
28. Li ZY. China guidelines for the diagnosis and treatment of myasthenia gravis. *Neuroimmunology.* 2015 ; 15 (3): 199-206.
29. Kumar R. Myasthenia Gravis and thymic Neoplasm brief review. *World J Clin Cases.* 2015 ; 3 (12): 980-3.
30. Wolge G, Kaminski H, Aban I, Minisman G, Kuo H, Marx A, et al. Rabdomized trial of thymectomy in myasthenia gravis. (Correction from: *N Engl J Med.* 2017; 376:2097). *Engl J Med.* 2016 ; 375: 511-22.
31. Zalazar GJ, Diaconchuk MA, Martínez CM, Wettstein LG, Millessi ES. Crisis miasténica: ¿Predispone la demora en el diagnóstico o el error diagnóstico a su aparición?. 2017 ; 9 (4): 243-6.
32. Fernández JA, Fernández-Valiñas A, Aldrete-Velasco J, Hernández-Salcedo D, Orozco-Paredes J, Lugo-Dimas A. Crisis miasténica. *Med Int Méx.* 2016 ; 32 (3): 341-54.