

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS



MIASTENIA GRAVIS

(Revisión de diez años en el Hospital General
San Juan de Dios)

MARTA EUGENIA ESCRIBA MARTINEZ

Guatemala, Junio de 1981

INDICE GENERAL

- I. INTRODUCCION
- II. OBJETIVOS
- III. GENERALIDADES
 - Transmisión Neuromuscular
 - Receptores de Acetil Colina
 - Mecanismo de Acción de los Anticuerpos
 - Anticuerpos contra Receptores de Acetil Colina
 - Inmunidad Celular
 - Timo
 - Inmunopatogénesis
 - Patofisiología de la Miastenia Gravis
 - Fenómeno de Mary Walker
 - Manifestaciones Clínicas
 - Signos, Síntomas y Clasificación Clínica
 - Métodos Diagnósticos en la Miastenia Gravis.
 - Diagnosticos Diferenciales.
 - Tratamiento en la Miastenia
 - Emergencias en el Paciente Miasténico
- IV. MATERIAL Y METODOS
- V. PRESENTACION DE RESULTADOS
- VI. INTERPRETACION DE RESULTADOS
- VII. ANALISIS Y DISCUSION
- VIII. CONCLUSIONES
- IX. RECOMENDACIONES
- X. BIBLIOGRAFIA

I. INTRODUCCION

A pesar de que las primeras descripciones del problema de Miastenia Gravis datan más de tres siglos, esta sigue siendo una de las enfermedades que más estimulan la curiosidad de los investigadores, y mientras más se conoce de ella mayor es el número de interrogantes que surgen.

La Miastenia Gravis es una enfermedad que cursa con debilidad muscular progresiva secundaria a una anomalía funcional en la unión neuromuscular. Los casos reportados en Guatemala no son muy abundantes, y es mi objetivo primordial difundir en nuestro medio el conocimiento de las principales características del cuadro, para facilitar el reconocimiento y manejo, tomando en consideración que ninguna enfermedad es rara para el paciente que la sufre, ni para el médico que tiene que enfrentarse a ella.

II. OBJETIVOS

1. Actualizar los conceptos sobre Miastenia Gravis.
2. Presentar un enfoque sobre definición, patogenia, clasificación, cuadro clínico, diagnóstico y tratamiento de la Miastenia Gravis.
3. Analizar el enfoque diagnóstico y el tratamiento dado a los pacientes con Miastenia Gravis encontrados en una revisión de diez años en el Hospital San Juan de Dios de Guatemala.
4. Hacer un juicio crítico sobre bases científicas idóneas sobre su diagnóstico y manejo proponiendo las recomendaciones pertinentes para mejorarlo.
5. Proporcionar una fuente de conocimientos futuros realizando una revisión bibliográfica intensa.

GENERALIDADES

La Miastenia Gravis es un desorden neuromuscular, manifestado por debilidad y fatigabilidad de los músculos voluntarios. El cuadro clínico era conocido ya desde 1831 y sucesivamente se han ido agregando algunos aspectos a la descripción clásica de la enfermedad. La similitud de la Miastenia Gravis y el envenenamiento por Curare, y la marcada respuesta de los pacientes a las drogas anticolinesterasas, puntualizó meramente a la unión neuromuscular como el área general de la anomalía. Sin embargo, el sitio exacto y la naturaleza del proceso permanecen mal conocidos hasta que el desarrollo y aplicación de una nueva serie de neurotoxinas derivadas de ciertas serpientes venenosas, permitieron la identificación específica de los receptores anormales a la acetilcolina en la Miastenia Gravis. Durante los pasados cuatro años ha llegado a dilucidarse el defecto básico en la enfermedad es una reducción de los receptores funcionantes a acetilcolina en las uniones neuromusculares, probablemente por un ataque autoinmune. Esta revisión podría enfocar la cercana relación entre los mecanismos patogénicos de la enfermedad, las manifestaciones clínicas y tratamiento de la misma. (3)

TRANSMISION NEUROMUSCULAR

Para el conocimiento patofisiológico en el defecto de la Miastenia Gravis, es necesario comprender los eventos básicos de la transmisión neuromuscular. La acetilcolina, es el transmisor natural, sintetizado principalmente en los nervios motores terminales, y es almacenado en vesículas para su subsecuente liberación. Ha sido estimado que cada vesícula o *quantum*, contiene aproximadamente 10,000 moléculas de acetilcolina. La neurotransmisión comienza con la liberación del contenido de las vesículas por un proceso de exocitosis que toma lugar en sitios especiales para la liberación. Los sitios de liberación oponen directamente a las áreas de altas concentraciones de receptores para la acetilcolina en las membranas postsinápticas, esto reduce la distancia que el transmisor debe de viajar para alcanzar los sitios receptores. Cuando la acetilcolina se combina con su receptor, ocurre un incremento transitorio en la permeabilidad para el sodio y potasio lo que resulta en despolarización eléctrica.

Quantas de acetilcolina pueden ser liberadas espontáneamente dando lugar a despolarizaciones locales en fase terminal de pequeña amplitud los cuales han sido llamados como pequeños potenciales o potenciales en miniatura. Una cantidad mucho mayor de acetilcolina (150-200 quantas) es liberada cuando un impulso nervioso invade al nervio motor terminal, resultando un potencial de despolarización grande.

La amplitud del potencial de membrana es en condiciones normales suficiente para iniciar un potencial de acción que se prolongue a lo largo de toda la membrana muscular.

Este potencial de acción iniciará una secuencia de eventos que lleguen a la contracción muscular. El proceso de transmisión neuromuscular es muy rápido y toma lugar en milisegundos.

Es terminado por la remoción de la acetil colina en parte por su difusión lejos de la unión neuromuscular, y en parte por la acción de la acetil colinesterasa la cual rápidamente hidroliza la acetil colina.

Debiera ser enfatizado que la amplitud de la despolarización depende del número de moléculas de acetil colina que interactúan con los receptores moleculares. Solo una pequeña porción de moléculas liberadas en respuesta al impulso nervioso interactúan con los receptores de acetil colina, y solo una pequeña fracción de los 30 a 40 millones de receptores que hay por unión neuromuscular se activan a un tiempo. Por lo tanto el número de *Hits* de moléculas de acetil colina a receptores de moléculas que actúan en el espacio de tiempo es por lo tanto materia de probabilidad.

Cualquier cambio que reduce la probabilidad de interacción (y por lo tanto el margen de seguridad) puede resultar en fallo de la transmisión neuromuscular. Este principio es básico para comprender la fisiología de la Miastenia Gravis. (3)

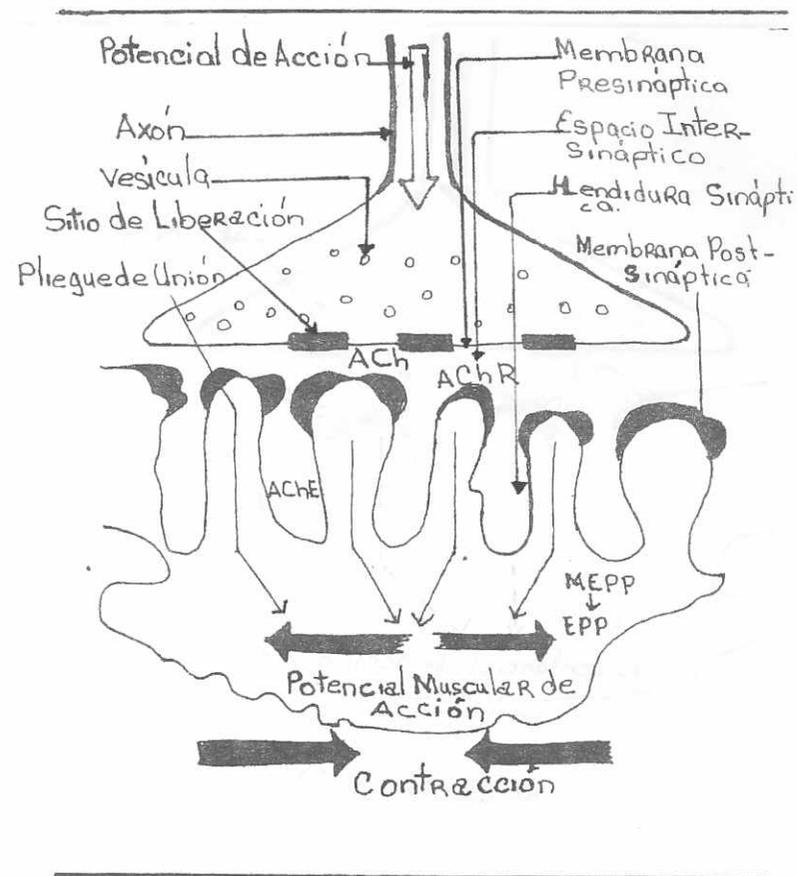


Fig. 1 Unión neuromuscular normal AChE, Acetil colinesterasa; AChR, receptores de Acetil colina; EPP Potencial de acción final; MEPP, Potencial de acción en miniatura.

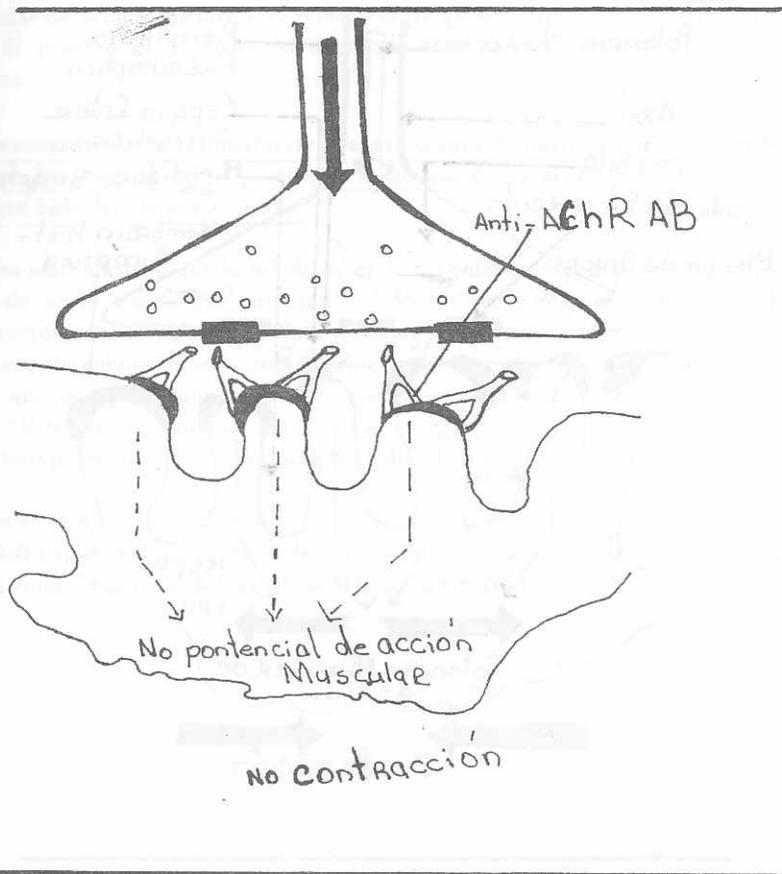


Fig. 2 Unión neuromuscular en la Miastenia Gravis. Presencia de Anti Receptores de Acetil colina.

RECEPTORES DE ACETIL COLINA

En años recientes se ha investigado mucho sobre la naturaleza de estos receptores por el uso de toxinas específicas derivadas de veneno de serpiente, siendo las principales la Alfa Bungaro Toxina y la Alfa Cobra Toxina. La primera se fija de manera específica e irreversible a los sitios de receptores activos de acetil colina, y por lo tanto ha sido empleada como una medida del número de sitios receptores. La Alfa Cobra Toxina también se fija específicamente en los receptores, pero su fijación va revertiendo lentamente. Estas propiedades hacen de ellos un preparado útil para la purificación de receptores. Los métodos de purificación comprometen la fijación de receptores solubilizados de acetil colina con alfa Cobra Toxina atándolos a vesículas. Esta elución subsecuente puede medirse por una ligadura específica competitiva que es la Carvamil colina.

La acetil colina es una glicoproteína de aproximadamente 300,000 de peso molecular formado por tres o cuatro subunidades diferentes, dependiendo de la especie de origen. Hay uno o dos sitios fijadores de acetil colina por receptores de molécula los cuales corresponden a los sitios de fijación de la Alfa Toxina.

Los receptores de acetil colina de las células musculares han mostrado tener un intercambio activo tanto en cultivos de tejido como en animales intactos. (3)

MECANISMOS DE ACCION DE LOS ANTICUERPOS

Teóricamente el anticuerpo antireceptor de acetil colina puede deprimir el número de receptores por varios mecanismos, entre ellos están:

- A. Los anticuerpos contra receptores de acetil colina bloquean el acceso de la acetil colina a los receptores de la misma. (11)
- B. Degradación aumentada de receptores. (3) (11)
- C. Depresión en la síntesis de los mismos. (3) (11)
- D. La unión de los anticuerpos parece estimular la lisis de la membrana postsináptica. (11)
- E. Alteración de las interacciones de conductancia de ion receptor de acetil colina (11)

Evidencias actuales sugieren que los dos primeros puntos pueden estar comprometidos. Cuando inmunoglobulinas de pacientes miasténicos son agregados a cultivos marcados, el porcentaje de degradación se incrementa a más de dos veces lo normal de los cultivos de control tratados con inmunoglobulinas de sujetos normales. (3)

No se ha podido confirmar directamente que los anticuerpos contra los receptores de acetil colina, bloquean su llegada al receptor correspondiente en la Miastenia Gravis. Se ha podido establecer que los anticuerpos bloquean la llegada de la Alfa Bungaro Toxina pero no la de acetil colina. Estos anticuerpos parecen unirse a un sitio del receptor de la acetil colina distinto al de la unión verdadera, ya que la relación misma del anticuerpo y de la alfa Bungaro Toxina al receptor no es competitiva. *De esta suerte, es probable que el bloqueo efectuado por el anticuerpo sea del tipo de obstaculización estérica.* Se ha llegado a demostrar que el bloqueo de la unión de la Alfa Bungaro Toxina no guarda correlación con el bloqueo de la llegada de la acetil colina a los receptores de la misma. Estudios morfológicos de uniones neuromusculares de pacientes con Miastenia Gravis corresponden con la interpretación de que los anticuerpos producen degradación y extrucción de las membranas postsinápticas en el espacio intersináptico. La presencia de IgG y C3 tanto en la placa terminal y dendritos de membrana, sugiere lisis en una reacción complemento dependiente que da lugar a la pérdida de receptores de acetil colina.

Otros sugieren que los receptores disminuyen a causa de endocitosis acelerada. (11)

Al parecer la acción es llevada a cabo solo por anticuerpos sin requerir otros componentes humorales o celulares del sistema inmune, es probable que los anticuerpos fijados sean reconocidos por las células musculares, siendo el complejo receptor anticuerpo el sitio elegido para la elección.

La síntesis de acetil colina no parece ser alterada por inmunoglobulinas de pacientes miasténicos. (3)

Otro mecanismo por el cual pudiera ser que los anticuerpos contra receptores de acetil colina produjeran un defecto en la transmisión neuromuscular es la alteración en la conductancia de los iones que ocurren después de que la acetil colina se une con el receptor de la misma. Sin embargo las placas motoras de la Miastenia no muestran alteraciones en las propiedades del conducto iónico.

En resumen los anticuerpos humorales pueden hacer que disminuyan las concentraciones de receptores de acetil colina en la membrana postsináptica y causar defecto en la transmisión neuromuscular en pacientes con Miastenia. Siendo probable que cada uno de los factores intervengan en mayor o menor grado para que se produzcan las manifestaciones clínicas de Miastenia Gravis. (11)

ANTICUERPOS CONTRA RECEPTORES DE ACETIL COLINA

Basados en el conocimiento de un déficit de receptores en la Miastenia Gravis, y su analogía con la Miastenia alérgica experimental, la investigación de un mecanismo autoinmune dirigido contra receptores de acetil colina en el hombre fue comenzado. Los anticuerpos antireceptores fueron identificados por muchos métodos, todos dependiendo de la Alfa Bungaro Toxina. Almon y sus col. demostraron la presencia de inmunoglobulinas que parcialmente bloqueaban a los receptores de acetil colina en el suero de aproximadamente un tercio de un grupo de pacientes miasténicos. Estos hallazgos representan un aspecto importante pero el defecto incompleto del bloqueo de los receptores, y el hecho de que los resultados fueran positivos en una minoría de pacientes, sugieren que el bloqueo ensayado puede no detectar todos los anticuerpos del receptor *Por medio de los métodos de Radio-Inmuno Ensayo se encontró hasta un 87% de anticuerpos contra receptores en pacientes con Miastenia Gravis.* Los títulos de anticuerpos corresponden cercanamente pero no con exactitud al status clínico del paciente, ya sea que los anticuerpos humorales sean instrumentos causantes en la anormalidad del receptor o meramente representan una respuesta secundaria al receptor dañado producido por otro agente. Esto es de gran importancia para el entendimiento de la patogénesis de la Miastenia.

En muchos estudios (animales o preparaciones neuromusculares fueron expuestas a suero miasténico por un corto tiempo minutos u horas) sin embargo, en base a la idea de que la exposición prolongada al anticuerpo podría ser necesaria para producir un efecto, fue designado un experimento en el cual niveles fisiológicos de IgG de miasténicos pudo ser mantenida en ratones por un período de 14 días. Una fracción de inmunoglobulinas preparada del suero de pacientes miasténicos e inyectada diariamente al ratón produjo los cambios típicos en dichos animales. Los potenciales de acción en miniatura y el número de receptores de acetil colina se redujo a más del 50% en los diafragmas de ratones tratados con la inyección. A esto se asoció una marcada debilidad clínica. La severidad de anormalidades en el ratón correspondieron gruesamente pero no con exactitud con la severidad de la enfermedad del paciente la IgM no se ha encontrado que tenga en el efecto. Estudios en el complemento indican que la parte temprana del sistema C1 a C3 aumentan el efecto de la Miastenia mientras que C5 a C9 no lo alteran. Aunque el anticuerpo parece tener un papel grave en la producción de los defectos de la Miastenia, la presencia de inmunoglobulinas en la membrana postsináptica no ha sido demostrada plenamente. Por otro lado la localización de IgG por inmunofluorescencia ha sido fallida. (3)

INMUNIDAD CELULAR

Hay muchas evidencias que sugieren la inmunidad celular en la Miastenia. Recientemente se observó en sangre periférica que los linfocitos de pacientes miasténicos

estimulan e incrementan la división celular (transformación blástica) cuando se incuban en presencia de receptores de acetil colina. No se conoce que tipo de linfocitos T o B están implicados.

Otros cambios en los linfocitos y en el Timo de pacientes con Miastenia son disminución de células T y las células B se encuentran aumentadas o normales y se localizan células B en los folículos medulares del Timo. Han sido observados en cultivos de leucocitos, linfocitos que muestran una autoreactividad anormal en algunos pero no en todos los miasténicos.

Parece que los cambios obedecen a alteraciones en los marcadores antigénicos de linfocitos periféricos o los del timo o de ambos.

Estudios histológicos en músculo esquelético han revelado colecciones ocasionales de linfocitos sugestivos de procesos mediados por células.

Las interacciones entre linfocitos B y T son altamente complejas y ambas clases de células pueden estar comprometidas tanto en la reacción humoral como en la celular. De acuerdo a conceptos actuales, alguna anormalidad en la regulación de las células T podría teóricamente llevar a una respuesta humoral autoinmune en la Miastenia Gravis. Al presente la evidencia se inclina a que la enfermedad es un proceso mediado por anticuerpos más que por inmunidad celular. (3)

TIMO

La frecuente alteración observada en el Timo de pacientes con Miastenia Gravis sigue siendo una incógnita. Más del 85% presentan anomalías tímicas (11)

Por otro lado los cambios patológicos de la glándula y el resultado favorable a la timectomía provee evidencias tangibles de esta asociación. (3)

Entre las anormalidades histológicas que se encuentran entre ellas Timonas en el 15% de los pacientes (3) e hiperplasia (centros germinales en formación). Se ha informado que en estos centros germinales hay cantidad de células B aunque también parece haber alteración en las células T, y posiblemente cambios en sus propiedades antigénicas.

En adición a los linfocitos, la glándula tímica es conocida que tiene otros tipos de células incluyendo las parecidas a músculos *Células Mioideas*

La posible reacción de estas células con la Miastenia Gravis fue sugerida por el descubrimiento de que ellas tienen una reacción cruzada con los anticuerpos antimúsculo.

Más recientemente se ha logrado cultivar células del músculo esquelético típicas que han sido cultivadas de glándulas tímicas de pacientes con Miastenia. Quizá el hallazgo más intrigante de esto fue que dichas células tenían receptores de superficie para dicha célula. Ello puede representar que el origen de receptores de acetil colina a sido encontrados en extractos tímicos. Debido a su estratégica localización dentro del Timo, este receptor puede ser particularmente vulnerable a los ataques inmunes. Algunas alteraciones ya sea de las células musculares o de los linfocitos del Timo pueden servir para romper la tolerancia, por lo tanto iniciar la respuesta autoinmune dirigida contra receptores de acetil colina, así como otros componentes del músculo esquelético la posibilidad de que una infección viral pudiera iniciar este proceso ha sido sugerida. (3)

Como mencionamos antes, la extirpación del Timo puede dar lugar a remisiones de la Miastenia esto parece indicar que la timectomía elimina un *factor negativo* que produce la pérdida de la autotolerancia. *La célula que puede producir anticuerpos contra autoantígenos.* Normalmente se producen cantidades importantes de anticuerpos cuando las circunstancias son normales.

La teoría sobre la función inmunológica sugiere que hay factores probablemente relacionados con el Timo que pueden suprimir o activar la producción de anticuerpos. De la gran cantidad de cambios disponibles de esta red de interacciones inmunes, la anomalía del Timo podría provocar la interrupción de la interacción normal entre supresores y activadores, siendo el resultado final la producción de anticuerpos contra autoantígenos. En la Miastenia Gravis se producen anticuerpos contra los receptores nicotínicos de la acetil colina. (11)

INMUNOPATOGENESIS

Una de las observaciones que sugieren que la Miastenia Gravis es una enfermedad autoinmune es la frecuente aparición de otros padecimientos de supuesto origen autoinmune en estos pacientes. Posiblemente 5% de pacientes con Miastenia tienen un padecimiento endócrino asociado en los cuales la autoinmunidad desempeña un papel importante, así se ha encontrado relaciones de Miastenia Gravis y: Cirrosis Biliar, Tiroiditis de Hashimoto, Lupus Eritematoso Sistémico, Artritis Reumatoidea, Poliomiocitis, Colitis Ulcerativa. (7) Pénfigo, Anemia Perniciosa, Escleroderma y Enfermedad de Addison. (15)

Es posible que los mismos pacientes con Miastenia tengan predisposición a producir anticuerpos contra proteínas al parecer no relacionadas. Probablemente algunas personas pueden tener predisposición a la pérdida de su propio sistema inmune probablemente de origen genético. Esto queda demostrado al ver un aumento de HLA en pacientes jóvenes y

HLA₂ en varones de mayor edad que padecen de Miastenia Gravis. Esto es una prueba bastante fuerte que los factores genéticos son de importancia, para determinar la susceptibilidad a la pérdida de autotolerancia.

Entre los factores ambientales se puede demostrar el espectro de autoanticuerpos producidos, dada la predisposición a la pérdida de la autotolerancia. Un ejemplo de esto sería el empleo de la Penicilamina para tratar Artritis Reumatoidea. Algunos pacientes sufren Miastenia Gravis con títulos medibles de anticuerpos contra receptores de acetil colina durante el tratamiento. Tanto la debilidad como la cantidad de anticuerpos contra receptores de acetil colina pueden disminuir al suprimir el tratamiento con Penicilamina. Por lo tanto la alteración del ambiente metabólico celular, con el efecto de un fármaco, por ejemplo la Penicilamina, induce la formación de anticuerpos en células en las cuales ya existía el potencial para expresar esta anomalía inmunológica. La eliminación de este estrés ambiental elimina el ataque inmunitario a los receptores de acetil colina. (11)

PATOFISIOLOGIA DE LA MIASTENIA GRAVIS

Una reducción de la amplitud de los potenciales de acción en miniatura ocurre en las uniones neuromusculares de músculos de pacientes con Miastenia Gravis. Se ha postulado que este cambio puede ser debido a la reducción en el número de moléculas de acetilcolina por *quantum*, esto resulta de alguna anomalía en los nervios motores terminales. Sin embargo, una disminución en el número de receptores disponibles de acetil colina, podría también resultar en una reducción de la activación de receptores y por lo tanto reducir la amplitud de los potenciales de membrana en miniatura. La hipótesis de los receptores fue originalmente considerada en base a tests indirectos que sugieren sensibilidad anormal del receptor. Sin embargo la disponibilidad de la Alfa Bungaro Toxina hace posible una medición directa. La biopsia muscular de diez pacientes miasténicos entre ellos cinco saturados con Alfa Bungaro Toxina, permitió calcular el número de sitios receptores de acetil colina por unión. Los músculos miasténicos mostraron una reducción del 70 al 89% en el número de receptores de acetil colina por unión neuromuscular en comparación con los músculos control. LOS HALLAZGOS DE UNA MARCADA REDUCCION EN LOS SITIOS RECEPTORES DE ACETIL COLINA EN LAS UNIONES NEUROMUSCULARES DE PACIENTES MIASTENICOS HA SIDO CONFIRMADA, TANTO POR EXAMENES CON TOXINAS FIJADORAS COMO POR MEDIDAS CUANTITATIVAS DE ACETIL COLINA SENSITIVA.

Soportes adicionales para el concepto de anomalías postsinápticas en la Miastenia Gravis llega de estudios con microscopía electrónica de las uniones neuromusculares. Las membranas postsinápticas se muestran escasas y poco densas, con pliegues poco profundos y patrones geométricos bastante simplificados. Aunque los nervios terminales están algunas veces reducidos en tamaño, ellos contienen un número

normal de vesículas llenas de acetil colina. Aún no está claro si la reducción en el número de receptores postsinápticos para la acetil colina fuera la anomalía neuromuscular básica en la Miastenia Gravis o simplemente es un fenómeno incidental secundario. Para resolver esta pregunta se han desarrollado modelos experimentales, en los cuales el número de receptores de acetil colina disponibles son reducidos por bloqueo farmacológico, la Alfa Cobra Toxina. Este modelo reproduce todos los hallazgos típicos de la Miastenia Gravis en el hombre; los animales, se volvieron débiles, mostraron respuesta reducida a la estimulación repetida, sensibilidad al Curare, mejoramiento con agentes anticolinesterasa, y ciertos cambios posttetánicos característicos particularmente de la Miastenia Gravis. Estos hallazgos soportan la hipótesis que un decremento en receptores disponibles para la acetil colina puede explicar los defectos clínicos y fisiológicos de la Miastenia Gravis. (3)

FENOMENO DE MARY WALKER

En 1938 Mary Walker describió un curioso fenómeno que le sugirió la presencia de una acción aguda de un agente humoral que actuaba como bloqueador neuromuscular. Esto confundió el pensamiento de la patogénesis básica de la Miastenia por muchos años. Atribuyó los efectos de la Miastenia a la liberación de un agente por el músculo fatigado del paciente enfermo.

El fenómeno de Mary Walker ha sido recientemente atribuido a la liberación de Lactato por el músculo isquémico, los niveles de Lactato después de un ejercicio han sido detectados en valores considerables en el antebrazo isquémico, y las infusiones de Lactato tienden a producir el fenómeno en pacientes miasténicos. Presumiblemente esta acción es debida a la capacidad del Lactato de interferir en la liberación neuronal de acetil colina.

MANIFESTACIONES CLINICAS

DEBILIDAD

La debilidad muscular es uno de los hallazgos cardinales de la Miastenia Gravis. Se resulta de una alteración en la transmisión neuromuscular a nivel de muchas uniones debido a la reducción de receptores de acetil colina disponibles. El número disminuido de receptores reduce la probabilidad de interacción entre la acetil colina y los receptores moleculares esto resulta en una reducción de los potenciales de amplitud final. En algunas fibras musculares los potenciales finales tienen un umbral de entrada bajo, tanto fallan al disparar los potenciales de acción muscular.

No todas las fibras del músculo responden al impulso nervioso y la potencia total del mismo puede ser reducida. (4)

FATIGA NEUROMUSCULAR

(Respuesta deprimida al estímulo nervioso repetitivo)

La característica particular de la Miastenia Gravis es la fatiga neuromuscular. El paciente es incapaz de sostener una contracción muscular. La contraparte eléctrica de este fenómeno es la declinación progresiva o decremento del potencial de acción muscular provocado por estimulación repetida de los nervios motores.

En la práctica, el nervio del músculo Deltoides (Circunflejo), el nervio Ulnar (o del nervio Mediano) son estimulados a razón de tres veces por segundo, mientras que los potenciales de acción recorren el músculo, se investiga por medio de electrodo de superficie y se ha encontrado una respuesta deprimida en un 95% de los pacientes con Miastenia Gravis. Esos fenómenos resultan de un fallo progresivo en el cual las uniones neuromusculares presentan transmisión precaria, en esas uniones el número de receptores de acetil colina disponibles son suficientes para producir potenciales finales que tienen un margen mayor o sobre el umbral. Sin embargo, el margen de seguridad de transmisión es pequeño, y aún una pequeña depresión en ya sea la liberación de acetil colina o de la disponibilidad de los receptores podría resultar en transmisión defectuosa. Durante estimulación repetida de nervios motores de pacientes miasténicos o sujetos normales la cantidad de acetil colina liberada por impulso declina, después de unos pocos impulsos iniciales desde que los nervios terminales no son capaces de sostener este grado de liberación original en el paciente miasténico, las uniones neuromusculares con un reducido número de receptores de acetil colina (un bajo margen de seguridad) por lo tanto, caen progresivamente y esto resulta en la inactivación de unas pocas fibras musculares por impulso nervioso sucesivo.

En personas normales el margen de seguridad es suficientemente mayor que las respuestas depresivas y la fatiga no se observará hasta que los grados de estimulación, sean menores de 40 a 50 por segundo. Sin embargo, en un grado de estimulación más alto una depresión en respuesta a la liberación de acetil colina puede ser muy pronunciada, haciendo que fallos en la transmisión neuromuscular ocurran sin tener alteración a nivel de dichas uniones aunque sean normales, esto resulta en una respuesta deprimida similar a aquella que se encuentra en la Miastenia. (4)

CLASIFICACION CLINICA DE LA MIASTENIA

GRUPO	TIPO	CARACTERISTICAS	RESPUESTAS A TERAPIA	MORTALIDAD
I	MIASTENIA OCULAR	Ptosis, diplopía (muy leves si estas características permaneces por más de dos años la progresión es improbable.	Poco satisfactoria	Ninguna
IIa	GENERALIZACION LEVE	Compromiso de músculos oculares en forma gradual, pueden llevar a compromiso bulbar y esquelético, pero no hay compromiso respiratorio.	Buena	Baja
IIIb	GENERALIZACION MODERADA	Similar al inciso IIa pero prevalece más la disartria, dislalia y una pobre masticación.	Menos satisfactoria que la IIa	Bastante baja
III	FULMINANTE AGUA	Inicio rápido. Debilidad bulbar y esquelética, con un compromiso rápido de los músculos respiratorios.	Mala respuesta a la terapéutica y alta frecuencia a la crisis.	Alta
IV	SEVERA TARDIA	Forma progresiva de los tipos I y III.	Pobre	Alta

GNOS SINTOMAS Y CLASIFICACION CLINICA

El signo más común de la Miastenia Gravis es la debilidad de los músculos oculares. El % de los pacientes presentan diplopía o ptosis inicial, en algun fase de la enfermedad en 90% de los casos. La debilidad de los músculos faciales dificulta la deglución, masticación y el habla (vistos en un 65% de los casos), son típicas manifestaciones de un compromiso bulbar. La debilidad del cuello y los labios ocurre tardíamente y la mayoría de las veces es asimétrica. Los pacientes comúnmente se quejan de dificultad en iniciar ascensos o dificultad para cepillarse los dientes o el pelo. Por otro lado la afección de los músculos diafragmáticos y los músculos de la respiración pueden verse comprometidos, siendo la disnea un síntoma representativo de ventilación inadecuada. En enfermedades avanzadas aún los esfínteres de vesícula e intestino pueden llegar a ser incompetentes.

Las características temporales de la debilidad miasténica incluyen:

A-Fatiga rápida al ejecutar una acción, sin dolor muscular y un alivio y mejoramiento al reposo

B-Variabilidad diurna, una pérdida gradual de la fuerza. (la fatiga puede presentarse en las últimas horas de la tarde o primeras de la noche).

Los hallazgos cardinales al examen físico son los siguientes: fatigabilidad anormal de los grupos musculares comprometidos. La disfunción de los músculos extra-oculares no sigue usualmente la distribución de un nervio craneal, la respuesta pupilar está conservada, la ptosis es usualmente asimétrica. La oftalmoplejía puede tener características de ser unilateral o bilateral. Ocasionalmente, parecen estar afectados los movimientos oculares conjugados y en ocasiones no hay una relación funcional entre los músculos comprometidos de los dos ojos y la debilidad de un solo músculo; ejemplo: el Recto Lateral y esto no es infrecuente. Los pacientes pueden mantener una dificultad en tener elevados los párpados, pero esto no solo puede aplicarse a ellos, sino también a los músculos del cuello y los labios. Debe tenerse en cuenta que este compromiso forma uno de los hallazgos más importantes en el diagnóstico de la Miastenia, ya que la debilidad de los músculos Risorios resulta de la clásica facies del *Miasténico Gruñón*. Debe de tomarse en cuenta que también aquí hay alteraciones de los ángulos de la boca.

Muchos otros hallazgos típicos son conspicuos por su ausencia en particular la atrofia muscular, fasciculaciones o nistagmo, y la indicación del compromiso de tractos mayores o cerebello. Los reflejos tendinosos profundos y los hallazgos de la sensibilidad son normales. El funcionamiento cardíaco y de musculatura lisa están inalterados. (15)(16)

En 1958 Osserman en su tratado estableció una clasificación pero que con ligeras modificaciones sigue siendo utilizada universalmente. Ha sido de considerable valor el planeamiento de las alternativas. (Ver Cuadro No. 1) La clasificación original es la siguiente:

1. Miastenia Neonatal
2. Miastenia Juvenil
3. Miastenia Adulta
- 3:1 Miastenia localizada no progresiva (ocular)
- IA Forma localizada ocular con prueba de provocación Positiva
- IIa Forma generalizada leve con síntomas oculares
- IIb Forma generalizada más grave con síntomas bulbares
- III Forma fulminante aguda con importantes trastornos deglutorios respiratorios
- IV Forma grave generalizada de aparición tardía
- V Forma de gravedad variable en general del tipo II que se acompaña de miopatía. (1)

El término miopatía miasténica es algunas veces empleado para identificar debilidad muscular irreversible, pero este término también se utiliza unas veces para describir raros casos de miopatía de causa indeterminada, en quienes la debilidad mejorada.

Mientras en la mayoría de casos la debilidad muscular llega a ser generalizada a través de los músculos de la cabeza, cara, cuello, tronco y caderas. Grob y Ferguson mostraron que en algunos casos la enfermedad aparecía limitada a los músculos oculares externos y nunca se diseminaba a los del bulbo o labios. Es notable el hallazgo en Miastenia de que los reflejos tendinosos casi siempre permanezcan activos, aún en presencia de severa debilidad. Por último debe recordarse que el fallo respiratorio súbito por compromiso de los músculos de la respiración es muchas veces llamado *Crísis Miasténica*. Resumiendo las manifestaciones clínicas podemos decir que los músculos principalmente afectados son los bulbares, los oculomotores y los de las cinturas, aunque pueden estar afectados todos los del cuerpo. Sin embargo, al comienzo ni se afectan en orden ni en frecuencia ni en intensidad, por el contrario lo más frecuente en un 60 a 70% es el que la debilidad empieza a manifestarse en la musculatura ocular (Ptosis y diplopía cambiantes en intensidad y lado) para después extenderse a otros grupos musculares varias veces en cambio, comienza por trastornos deglutorio-fonatorio (15%), o por debilidad de los miembros u otros grupos musculares en menores porciones.

FORMAS ESPECIALES DE MIASTENIA

Miastenia Neonatal
Miastenia Congénita
Tirotoxicosis

MIASTENIA NEONATAL

Los Infantes nacidos de madres miasténicas pueden tener un síndrome transitorio de debilidad. Los hallazgos prominentes en este caso seran una dificultad en succión y deglución. Esta puede ser la única manifestación o por otro lado puede ser notable la reducción en los movimientos espontáneos o el vigor con el cual el niño llora. Solo en raras ocasiones hay dificultad respiratoria, pero la Miastenia Neonatal no reconocida a tiempo ha sido fatal en caso excepcionales, la condición puede ser identificada por la inyección IM de Neostigmina 0.1 a 0.25mg seguido por mejoramiento en la succión, llanto con fuerza, mejor respuesta al reflejo de Moro y movimientos espontáneos fuertes y vigorosos. Pocas dosis de drogas colinérgicas pueden ser administradas terapéuticamente, pero casi todos terminan necesitando un tubo nasogástrico para su nutrición adecuada. (8)

Por largo tiempo ha sido conocido que aproximadamente uno de cada seis infantes de madres miasténicas muestran manifestaciones típicas de la enfermedad, durando muchas semanas y muchas veces requiriendo terapia anticolinesterasa, este fenómeno de transmisión de la miastenia sugiere el pasaje transplacentario de un factor miastogénico.

En vista del presente reconocimiento del factor patogénico de la IgG en pacientes miasténicos y por el hecho de que la IgG cruza la placenta es de esperar que la Miastenia Neonatal pueda representar una transferencia pasiva.

En si misma esta hipótesis parece ser verdadera, los anticuerpos para receptores de acetil colina han sido detectados en madres miasténicas y su afección clínica en recién nacidos gemelos. (4)

MIASTENIA CONGENITA

La Miastenia Gravis puede comenzar en cualquier edad. Pero algunos niños parece que han tenido oftalmoplejía de nacimiento con o sin otro signo miastenia. Aunque presumiblemente congénita, este desorden raramente causa preocupación en los primeros años de vida. Es solo tardíamente, cuando la oftalmoplejía es reconocida. Puede haber desproporcionado número de casos familiares entre niños con Miastenia congénita; la oftalmoplejía, ocurre en casi todos ellos, y puede tener menos tendencia a crisis y

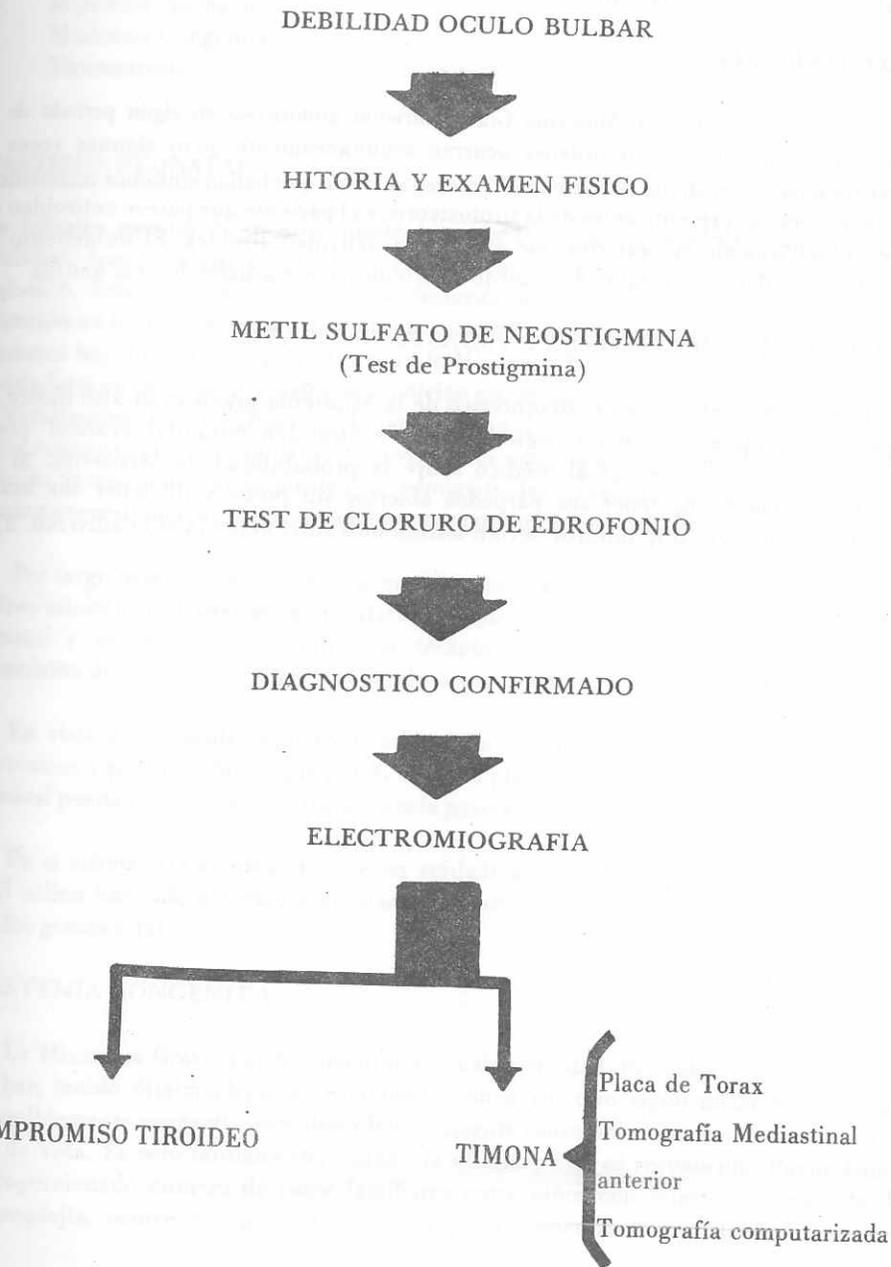
remisiones. De otra manera no hay características que distingan a este síndrome de la Miastenia de cualquier edad. (8)

TIROTOXICOSIS

El 5% de pacientes con Miastenia Gravis sufrieron tirotoxicosis en algún período de su vida. Usualmente los dos desórdenes ocurren simultaneamente, pero algunas veces el hipertiroidismo es evidente por semanas o meses antes de que hallan síntomas miasténicos solo raras veces se presenta antes de la tirotoxicosis, y el paciente que parece eutiroideo no tiene ordinariamente laboratorios que evidencien actividad tiroidea. El tratamiento de estos dos desórdenes es dirigido de acuerdo a las indicaciones usuales de cada uno (8).

METODOS DIAGNOSTICOS EN LA MIASTENIA GRAVIS

El elemento esencial en el diagnóstico de la Miastenia gravis es su alto índice de sospecha, cualquier síntoma o signo de una contracción muscular craneal poco sostenida debería de alertar al médico sobre la probabilidad de Miastenia. Si un paciente no puede mantener sus párpados abiertos sin ptosis y de tener sus brazos extendidos por uno o dos minutos, serían testimonios adicionales (Ver cuadro No. 2)



TEST CON CURARE

Curare (D-Tubocarine) es un bloqueador postsináptico que ha sido usado en el diagnóstico de la Miastenia Gravis. Una pequeña dosis de Curare (usualmente un décimo de la dosis curarizante o 16mcg/Kg) son administrados IV con atención de anestesiología. Un resultado positivo consiste en documentar clínicamente un incremento en la debilidad del paciente. Este test entraña algunos riesgos y raramente es necesario, pero sirve para ilustrar los defectos en los receptores de acetil colina que estan en la enfermedad.

En personas normales esta pequeña dosis de Curare solo bloquea una fracción de los receptores de acetil colina disponibles, el resto es más que suficiente para mantener la transmisión neuromuscular. Sin embargo, en el paciente miasténico, el bloqueo de un pequeño número de receptores es suficiente para reducir el pequeño margen de seguridad y ocasiona las manifestaciones clínicas de debilidad y fatiga. Recientemente una variante de este test ha sido estudiada, en la cual la acción de la droga es limitada a una extremidad por el uso de torniquete. (4)

RESPUESTA A LAS ANTICOLINESTERASAS

Después de que la historia ha sido tomada y el examen físico realizado el siguiente punto es determinar si un mejoramiento consistente y reproducible ocurre en respuesta a la administración de drogas anticolinesterasa. Tales agentes son inhibidores competitivos de la acción de las anticolinesterasa y efectivamente incrementan la concentración de la acetil colina en la membrana postsináptica. (16)

La acción primaria de agentes anticolinesterasa es la de reducir la hidrólisis de la acetil colina por la enzima colinesterasa, aunque este efecto no repara la deficiencia básica del receptor de acetil colina, la acetil colina liberada y el nervio actúan repetidamente por un largo tiempo. Por lo tanto el número total de interacciones entre receptores y acetil colina es incrementado, dando elevación en el potencial final. En muchos este incremento es suficiente para aumentar los potenciales sobre el umbral, ambos, potencial del paciente y la respuesta al estímulo nervioso repetitivo son de ese modo mejorado. (4)

Tanto la Neostigmina como el Edrofonio pueden ser utilizados en el diagnóstico y tratamiento pero el primero es el de elección debido a su larga duración de 1 a 2 horas. Una combinación de 1.5mg de Neostigmina y 0.4mg de Atropina administrados IM o subcutáneamente, seguido por un placebo de solución salina que servirá de control. Un mejoramiento cuantificable temporal tanto en mantener los párpados abiertos o una flexión contra la gravedad, ocurre en los primeros quince minutos y alcanza su máximo a los treinta minutos después de la inyección. (16)

Un agente anticolinesterasa de corta acción el Hidrocloruro de Edrofonio (Tensilon) a probado ser útil en el diagnóstico de la Miastenia. De 10 a 30 segundos después de haber sido inyectado el Edrofonio por vía intravenosa puede haber un mejoramiento clínico evidente el cual desaparece en cinco minutos. (4)

Dosis de Edrofonio de 10mg para adulto y 0.3mg/Kg de peso para niños puede ser usado. Una fracción de esta cantidad debiera ser inyectada al inicio, para asegurar protección contra debilidades desfavorables especialmente de músculos respiratorios, efectos cardíacos o gastrointestinales. Cuando las dosis restantes son introducidas en forma gradual o como un bolo, un mejoramiento transitorio es muchas veces dramático, pero el efecto desaparece dentro de los primeros cinco minutos. (16)

ELECTROMIOGRAFIA

Mientras existan pequeñas dudas para el diagnóstico más aún si una respuesta extraña fue observada, se tendrá que recurrir al Electromiograma que da el diagnóstico definitivo.

Los hallazgos característicos en el electromiograma en el músculo miasténico son evocados por estímulos repetitivos a nervios motores periféricos en 3cps los resultados están compuestos por potenciales de acción que progresivamente se deprimen en su actitud. Cuando al menos tres músculos son sometidos a prueba.

Este decremento de respuesta es encontrado en el 95% de pacientes. La reversibilidad de este fenómeno con anticolinesterasas es equitativamente consistente. Una técnica más reciente y menos dolorosa es el electromiograma de fibra simple, el cual permite hacer un recorrido de los efectos de muchas fibras musculares como una sola unidad motora y el porcentaje de diferencia en el potencial de acción latente entre cualquiera de esas fibras. Todo lo anterior es incrementado en la miastenia gravis. (16)

INVESTIGACION DE TIMOMA O ENFERMEDAD TIROIDEA

Debido a la incidencia relativamente alta de enfermedad tiroidea y Timoma coexistente con Miastenia Gravis cada caso que se descubriera debería ser objeto de investigación para esas condiciones. En adición a placas de torax postero-antérieures y laterales. tomografía mediatinal o la tomografía computarizada o ambas pueden ser requeridas para descartar timomas. Los anticuerpos antinucleares estan relativamente elevados en esos tumores.

Test de función tiroidea son necesarios para la evaluación del cuadro. (16)

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Entre los diagnósticos diferenciales se incluyen: el síndrome de Eaton Lambert, Desórdenes Miopáticos, Neuropatías y Neuroastenia.

El síndrome de Eaton Lambert es una variante rara de la Miastenia asociado a malignidades, usualmente con Células en avena del bronquio, esto es debido a un defecto en la liberación de acetil colina en los axones terminales. Una debilidad proximal simétrica sin atrofia es el hallazgo característico.

El síndrome de Eaton Lambert es muy diferenciado de la Miastenia por muchos aspectos, el compromiso ocular o bulbar es menos frecuente, la debilidad muscular mejora con las contracciones repetidas, en observaciones confirmadas por electromiograma (fenómeno miasténico repetido). La respuesta a la Guanidina y no a otros agentes anticolinesterasa es frecuente. (16)

DESORDENES NEUROPATICOS

La debilidad es una queja común en pacientes con Histeria u otro trastorno psiquiátrico. Disfunción cerebral debida a enfermedades sistémicas desmielinizantes, tumores de fosa posterior, parálisis bulbar progresiva o insuficiencia de la arteria Bacilar pueden ser difíciles de distinguir de la miastenia, especialmente si el test de Edrofonio o Neostigmina es equívoco.

Sin embargo, la distribución neuronal de la debilidad (anormalidades pupilares sin ptosis) y las manifestaciones de desarrollo único de esas manifestaciones debiera proveer hallazgos para el correcto diagnóstico.

La neuropatía periférica es distinguida por la presencia de cambios sensoriales y reflejos profundos, elevación de proteínas en el líquido cefaloraquídeo y disminución de la velocidad en la conducción nerviosa. (16)

DESORDENES MIOPATICOS

La distrofia muscular y la poliomiocitis pueden comprometer músculos en una *distribución miasténica* y algunas responden a la administración de anticolinesterasas ocasionalmente.

La miopatía es sospechada en base a una positiva historia familiar, movimientos extra oculares preservados, electromiograma, niveles elevados de CPK, Aldolasa, TGOS El hipertiroidismo ocasionalmente produce debilidad muscular, esta frecuente coexistencia

con la miastenia complica adicionalmente la interpretación clínica. El electromiograma demostrará la condición primaria de la debilidad.

DESORDENES VARIOS

Agentes como la Neomicina, Estreptomina, Kanamicina, Polimixina, Gentamicina y Colestina es conocido que causan bloqueo neuromuscular en pacientes con severa hipocalcemia después de anestesia o instilación peritoneal. El Botulismo puede presentarse con un cuadro parecido a la Miastenia. (16)

TRATAMIENTO DE LA MIASTENIA GRAVIS

Con el desarrollo de anticolinesterasas, esteroides y formas quirúrgicas de tratamiento, la Miastenia Gravis no está muy caracterizada por una morbilidad uniformemente alta y un pobre pronóstico. Muchas veces relacionado por su nombre, sin embargo, el manejo puede ser extremadamente difícil, y cada modalidad terapéutica tiene sus riesgos y beneficios. (Ver Cuadro No. 3). En ella se delimita un acercamiento acerca de la conducta a seguir en el tratamiento del paciente miasténico.

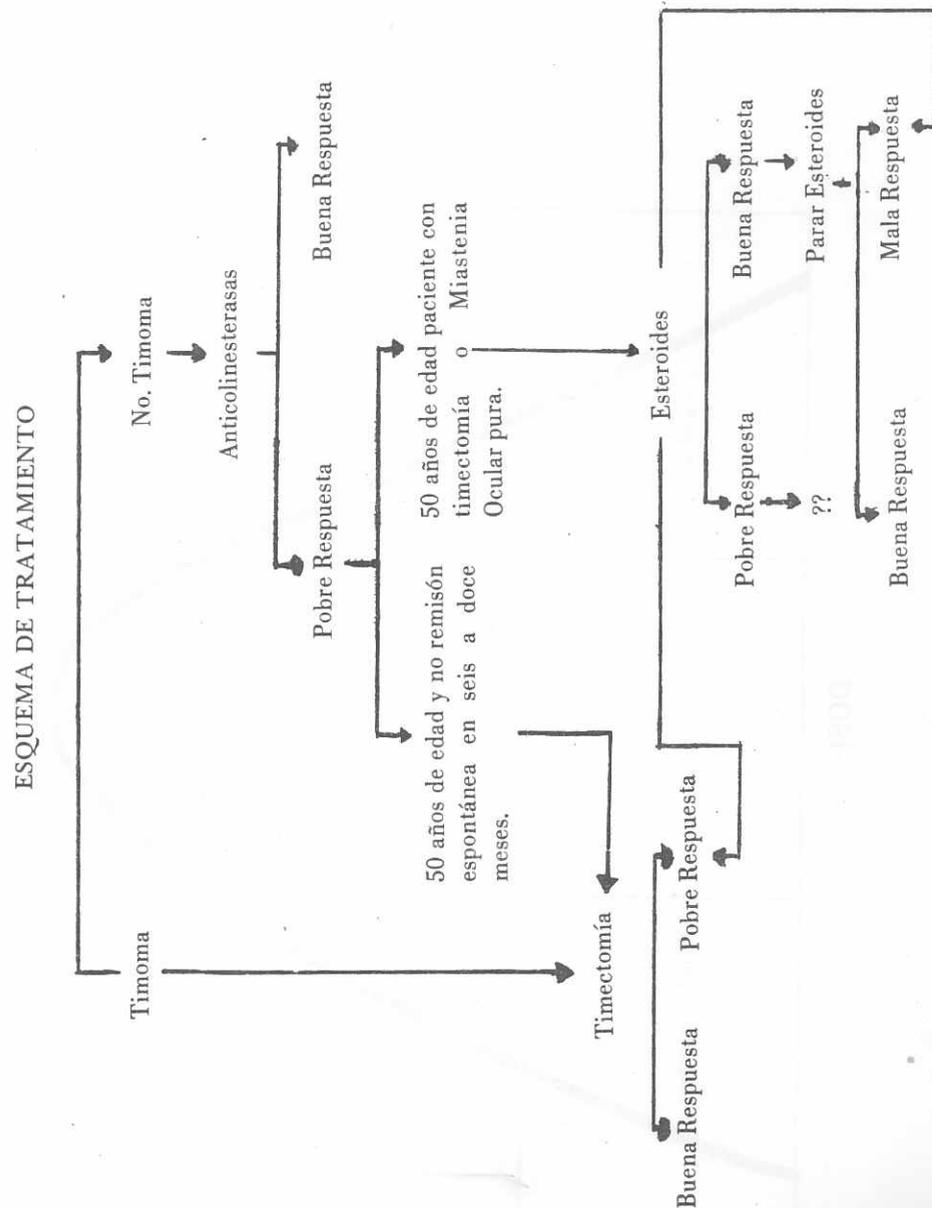
TERAPIA ANTICOLINESTERASA

La Terapia anticolinesterasa es el tipo de terapia mayor para muchos casos de miastenia gravis.

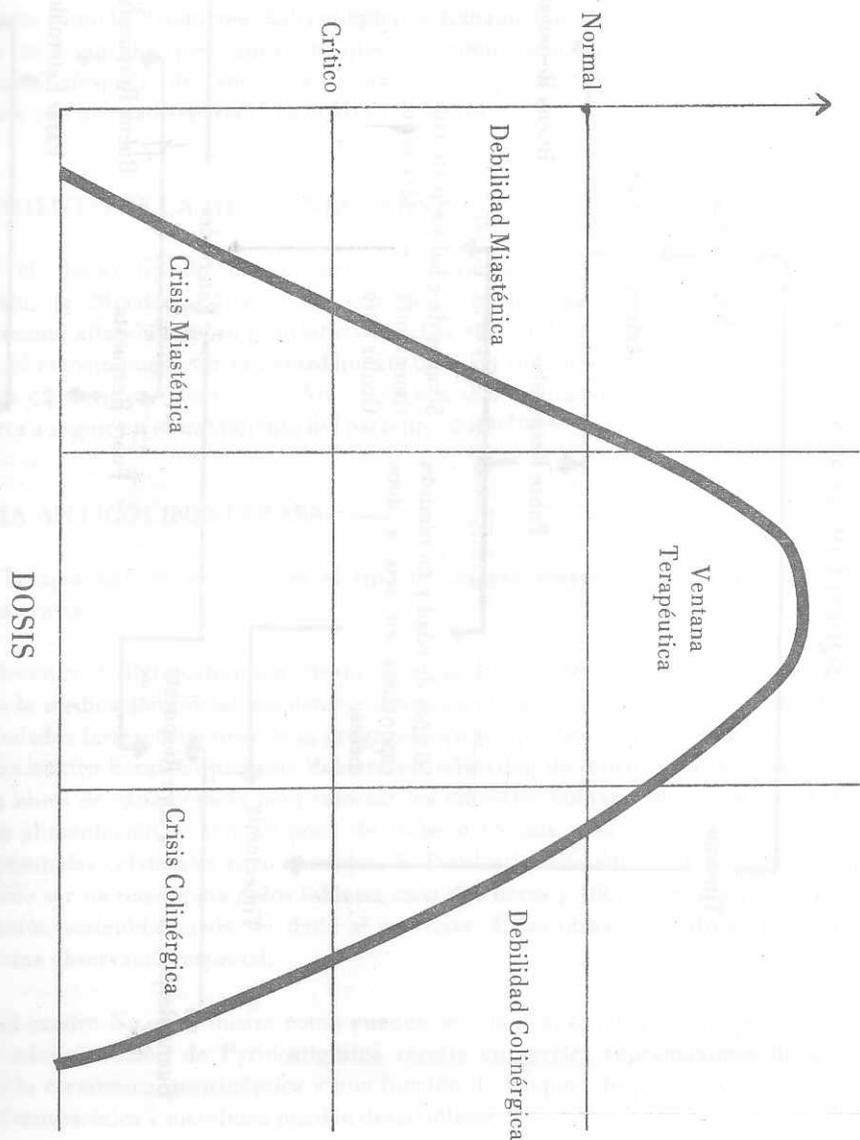
El Bromuro de Pyridostigmina (Mestilon) a una dosis de 180mg dividido en tres dosis orales, es la medicación inicial usualmente usada en el paciente adulto. Esta dosis refleja las propiedades farmacocinéticas de la droga, el pico terapéutico se alcanza en dos horas y finaliza en cuatro horas, el paciente debiera ser advertido de tomar cada dosis de 60mg una hora antes de cada comida para reforzar los músculos bulbares al máximo para una adecuada alimentación, y con un poco de leche o comida para minimizar los efectos gastrointestinales colaterales poco deseados. Si Pyridostigmina adicional es requerida, la dosis puede ser incrementada a dos tabletas cada dos horas y 180mg de una preparación de liberación sostenida puede ser dada al acostarse. Estas otras alternativas de terapia merecen una observación especial.

En el cuadro No. 4 se ilustra como pueden ser empleadas las anticolinesterasas. La excesiva administración de Pyridostigmina resulta en niveles supramáximos de acetil colina en la membrana postsináptica y una función de bloqueo despolarizante, signos de toxicidad muscarínica y nicotínica pueden desarrollarse.

Cuadro No. 3



FUERZA



Efectos muscarínicos incluyen: náusea, vómitos, calambres abdominales, diarrea e hipersecreción bronquial; los efectos nicotínicos de debilidad muscular paradójica, fasciculaciones y broncoespasmo.

El cuadro clínico es conocido como Crisis Colinérgica y es una de las emergencias médicas que pueden presentarse en el paciente miasténico, tratado con anticolinesterasas. La otra emergencia es la Crisis Miasténica, cuadros que detallaremos más adelante. (16)

TIMECTOMIA

Reportes de Schumacher y otros sugieren que la remoción de la glándula tímica debe de llevar a un mejoramiento clínico de la Miastenia.

Esas observaciones han sido comprobadas por los resultados reportados de grandes series de tratamientos quirúrgicos que mostraron un mejoramiento y remisión en el 20 al 36% de los casos. En muchos estudios bien realizados de ochenta pacientes timectomizados fueron comparados con igual número de pacientes con tratamiento no quirúrgico, estos fueron computados de acuerdo a la edad, sexo, severidad y duración de pacientes que experimentaban mejoramiento o remisión; así como el índice de sobrevivencia. Sin embargo, debe de ser notado que los pacientes medicamente tratados no recibieron tratamiento con esteroides. A pesar de estos resultados favorables muchas preguntas persisten sin contestar, acerca de las indicaciones de timectomía. (4)

INDICACIONES

La indicación más ampliamente aceptada para la timectomía en la Miastenia es la presencia de Timoma. Desde que el tumor puede ser usualmente removido previniendo la diseminación. Los mejores resultados han sido reportados cuando el tratamiento quirúrgico ha sido precedido de radiación con tratamiento esteroideo de mantenimiento.

Todas estas opiniones pueden ser encontradas referentes a la relación de timectomía en pacientes con Miastenia sin Timoma. Los puntos de vista más conservadores recomiendan la operación, solo en pacientes que no responden a tratamiento médico incluyendo esteroides. Por otro lado se recomienda la timectomía en todo paciente con Miastenia Generalizada. Quizá el aspecto más difícil de juzgar concierne a los riesgos y beneficios que la timectomía ofrece, comparándola con el tratamiento médico que incluye a los esteroides. La mayor ventaja de la timectomía descansa en la posibilidad de una

remisión permanente en algunos casos. Por otro lado hay que tomar en cuenta los efectos a corto tiempo de morbilidad y mortalidad como lo son la anestesia y la operación en sí. Además el mejoramiento puede tardar de uno a diez años y muchos pacientes requiere medicación con corticosteroides y/o colinesterasas después de la timectomía. (4)

TECNICA QUIRURGICA DE ELECCION

La técnica quirúrgica de remoción de la glándula tímica también es materia de debate.

Algunos autores favorecen el abordaje de la glándula a nivel transcervical debido a reduce la morbilidad del procedimiento. Sin embargo, las variaciones anatómicas de la glándula hacen imposible removerla completamente por esta técnica, en aproximadamente el 60% de los pacientes. La incisión a través del esternón promueve mejor exposición para la extracción de la misma. Sin embargo, la gran morbilidad de esta técnica limita su uso en pacientes con indicaciones urgentes. La mortalidad operatoria de la timectomía en pacientes miasténicos ha sido reducida a un 0-6% por el tratamiento moderno. Debido a los cuidados post-operatorios deberan ser realizadas en centros especiales y con experiencia. (4)

PRONOSTICO

Desafortunadamente hay información en desacuerdo sobre las implicaciones pronósticas de la timectomía tomando en cuenta los factores tales como: edad, sexo, duración de la enfermedad e histología del Timo.

Algunos reportan que no importando la edad la timectomía beneficia al paciente, mientras que otros opinan que ese resultado se observa más en jóvenes. Además en un estudio de autopsia de 20 pacientes con Miastenia Gravis y mayores de 60 años de edad no se les encontró tejido tímico engrosado y en nueve pacientes se encontraron remanentes microscópicos. Esta consideración implica que la timectomía en pacientes de edad avanzada puede ser infructífera.

Hay desacuerdo sobre la influencia del sexo en el resultado de la timectomía. En algunas series la proporción de mujeres mejoradas después de la timectomía fue mayor que la de hombres, mientras que otros no encontraron diferencia. La realización de la temprana timectomía después del inicio de la enfermedad, influencia favorablemente en el curso de la enfermedad.

Sin embargo existe una inclinación estadística tendiente a favorecer el tratamiento temprano, desde que una alta proporción de pacientes en este grupo podría ser esperado que sufriera remisión aún sin intervención quirúrgica. Sin embargo datos presentados no muestran una diferencia significativa. Finalmente ha sido dicho que la presencia de centros germinales en la glándula tímica está asociada con un pronóstico relativamente pobre después de la timectomía. Sin embargo muchos reportes mencionados no agregan nada a esta conclusión. (4)

TERAPEUTICA CON ESTEROIDES

El tratamiento con esteroides también ha sido recomendado en conjunto con la timectomía. Debido a que el efecto de la timectomía es muchas veces demorado, la Miastenia puede ser llevada bajo control más rápidamente agregándole esteroides a la terapéutica, otras teorías básicas incluyen, la acción inmunosupresiva de los esteroides, la cual podría trabajar sinérgicamente con la timectomía, si el tratamiento quirúrgico es satisfactorio que induzca a remisiones los esteroides pueden ser descontinuados. La razón de que los esteroides deben ser usados a preferencia de la timectomía no ha sido contestada.

Las contraindicaciones relativas de los esteroides son las mismas que para el tratamiento prolongado con este medicamento en otro tipo de enfermedad. Ellas incluyen la presencia de diabetes, hipertensión o infección crónica, aunque esos problemas pueden ser controlados medicamente.

La inabilidad o renuencia del paciente, que puede complicarse con las instrucciones del médico hacen de esto un serio problema en el uso de esteroides a largo tiempo. (4)

REGIMEN DE TRATAMIENTO

El uso de corticoides orales en bases sostenidas a reemplazo grandemente, los primeros métodos de administración de cortos cursos de ACTH (diez días) el método del ACTH tiene muchas desventajas incluyendo amplias fluctuaciones en fuerza, necesidad de hospitalización repetida y por su administración parenteral la han hecho obsoleta.

INICIACION DEL TRATAMIENTO

Cuando el tratamiento se inicia con dosis elevadas de esteroides (50-80mg de Prednisona) la exacerbación de la debilidad ocurre tempranamente en el 80% de los pacientes.

La solución a este problema según Drachman, es el de iniciar el tratamiento con pequeñas dosis de Prednisona (25mg) e ir incrementando la dosis en forma gradual. Este método minimiza la debilidad temprana, aunque esta puede resultar un tanto lenta para el mejoramiento.

Evitar la exacerbación es más importante para el paciente seriamente afectado, en el cual una debilidad incrementada puede precipitar a una crisis que requeriría cuidados intensivos.

AJUSTAMIENTO DE LA DOSIS DE ESTEROIDES (Régimen de días alternos)

Durante los estadios tempranos al tratamiento, la administración diaria de esteroides usualmente resulta en un uso parejo. Después de que ha habido un mejoramiento notorio la dosis por área es gradualmente cambiada. Aunque la misma dosis total de mantenimiento es dado en días alternos con efectos adversos minimizados. Un pequeño incremento de la debilidad puede presentarse pero este problema puede ser aliviado por la adición de pequeñas dosis de prednisona. Cuando el mejoramiento a alcanzado un máximo, la dosis de Prednisona debe ser bajada gradualmente en el curso de un año. Si la dosis es reducida rápidamente la debilidad puede incrementarse en el paciente miasténico, pero esta complicación puede no ocurrir hasta semanas o meses más tarde.

Eventualmente, un nivel de mantenimiento puede ser individualmente establecido para cada paciente, pero virtualmente todos los pacientes, requieren una administración indefinida en los esteroides. (4)

MECANISMO TERAPEUTICO

El mecanismo terapéutico preciso de la acción de los corticoides en la Miastenia no está bien establecido. Estudios experimentales han demostrado que ellos ejercen cierta influencia directa en la transmisión neuromuscular, pero la importancia clínica de tales efectos no ha sido establecida. Es bien conocido que los esteroides ejercen un mecanismo supresivo a muchos niveles del sistema inmune. Se ha observado que disminuye de tamaño el Timo y reduce la población de linfocitos en especies sensitivas y en la Miastenia disminuye la reactividad antireceptor de linfocitos periféricos.

Sin embargo no se conoce la interacción de los esteroides con los mecanismos inmunopatogénicos de la Miastenia Gravis.

MANEJO DE LAS ANTICOLINESTERASAS DURANTE LA TERAPIA ESTEROIDEA

La medicación de anticolinesterasas debe ser regulada durante el tratamiento con esteroides. Es particularmente importante que la dosis debe ser ajustada a niveles óptimos durante la iniciación del tratamiento con esteroides.

La sugerencia de que todas las anticolinesterasas sean discontinuadas durante la terapéutica esteroidea ha sido revocada. Este método de tratamiento podría no ser factible en muchos pacientes, desde que un retiro de anticolinesterasas podría resultar en un incremento riesgoso de la debilidad en el miasténico.

Después, cuando el paciente mejora con la terapia con esteroides, la necesidad de drogas anticolinesterasas decrece (algunas veces señalado por el desarrollo de calambres o fasciculaciones musculares). (4)

INDICACIONES EN EL USO DE ESTEROIDES

El tratamiento con esteroides debe ser considerado en todo paciente miasténico en el que la debilidad no sea satisfactoriamente controlada con anticolinesterasas o timectomía. El paciente definirá lo que es para él un resultado satisfactorio; algunos, pueden vivir con una debilidad generalizada mientras que otros la ptosis y la diplopía pueden ser inaceptables. Los esteroides han producido resultados favorables en cualquier tipo de debilidad muscular inclusive en las formas puras de la Miastenia Ocular o en caso de dificultad respiratoria donde se necesita ventilación asistida. Indicaciones fuertes incluyen el fallo a responder a la timectomía, un paciente que no está satisfactoriamente controlado con el uso de drogas anticolinesterasas. El tratamiento con esteroides es recomendado para el mantenimiento de un paciente con timoma invasivo, debido a los reportes de sobrevida en los casos tratados con prednisona.

Pacientes viejos especialmente mujeres, son considerados buenos candidatos para recibir una terapia esteroidea.

La cuestión de méritos relativos de la timectomía con respecto a los esteroides en este grupo de edad no está bien confirmado.

El uso de esteroides previo a la timectomía puede ser utilizada como posible indicación.

En casos con debilidad severa generalizada el mejoramiento conducido con los esteroides simplifica el mejoramiento. Pero el uso en pacientes con debilidad moderada es materia de debate. (4)

EFFECTOS COLATERALES

Los efectos colaterales del tratamiento prolongado con esteroides son los mismos en pacientes con Miastenia Gravis o con otra enfermedad.

La alternación del horario en días alternos minimiza tales efectos, pero la formación de cataratas, osteoporosis, hiperglicemia, retención de líquidos, acné, hemorragia gastrointestinal y una reducción a la resistencia a la infección ocurre en una proporción de casos.

OTRAS MEDIDAS INMUNOSUPRESIVAS

Las drogas inmunosupresivas han sido usadas en cantidades limitadas en pacientes con Miastenia Gravis.

La Mercaptopurina a provocado utilidad en el 89% de los casos, muchas veces después de un tratamiento insatisfactorio de Prednisona y/o timentomía.

Las desventajas de su uso prolongado incluye el riesgo de depresión de la médula ósea, disminución de la resistencia a la infección y especialmente la ocurrencia de neoplasias tardías.

Otras medidas que depuran los anticuerpos séricos como el drenaje torácico y la plasmaferesis han tenido un resultado satisfactorio en algunos pacientes. Hasta el presente podrían catalogarse desde el punto de vista teórico que práctico. Los resultados de esas medidas soportan el proceso de conceptos humorales autoinmunes en la Miastenia Gravis. Ellos pueden tener aplicación en las crisis de Miastenia en la que el tratamiento inmediato es necesario. (4)

DROGAS CONTRAINDICADAS

Ciertas drogas están contraindicadas en pacientes con Miastenia Gravis: el Curare el Pancuronio y la Galamina son de diez a cien veces más potentes en el paciente miasténico que en un sujeto normal.

Sedantes, hipnóticos y narcóticos deben también ser evitados, algunos agentes antiarrítmicos como la Quinina y la Procainamida exacerban la debilidad, presumiblemente por la depresión generalizada de la estabilidad de la membrana.

El uso de Quinina ya sea como droga o como tónico es incorrecta. Finalmente los antibióticos que provocan bloqueo neuromuscular deben ser empleados con precaución, la administración de calcio IV y Neostigmina usualmente revierten la debilidad causada por tales sustancias. (16)

PLASMAFERESIS

El descubrimiento de que anticuerpos circulantes contra receptores de acetil colina están involucrados en la patogénesis de la Miastenia Gravis, ha suministrado la exposición razonada para nuevas técnicas terapéuticas. La plasmaferesis está en uso corrientemente con pacientes que no obtienen beneficio con las terapias standard. Dau y los demás, han demostrado que la plasmaferesis combinada con terapia inmunosupresiva puede producir notable mejoramiento clínico en pacientes resistentes a tratamiento. En estas pruebas clínicas se llevó a cabo un cambio de plasma de flujo continuo, hasta que se repuso en su totalidad el volumen del plasma de los pacientes. Cambios consecutivos se verificaron por largos períodos de tiempo. Se redujeron las concentraciones de anticuerpos antireceptores de acetil colina hasta menos del 25% del promedio de concentración original. Sin embargo la mejoría clínica no siempre fue correlativa a la disminución de la concentración de anticuerpos. Aunque se puede relacionar la mejoría clínica a la disminución de anticuerpos antireceptores de acetil colina, también se puede relacionar con la remoción de factores activantes de inmunidad, o a la adición de factores supresores de inmunidad tales como anticuerpo anti-idiotipo que se encuentre presente en el plasma normal de reposición.

Se está experimentando acualmente con Miastenia Gravis en animales, a fin de tratar de desarrollar la tecnología para eliminar la reacción autoinmune que causa la Miastenia Gravis. Bartfed y Fuchs han demostrado que la inmunosupresión específica de la Miastenia Gravis en animales de experimento se pueden producir por la inmunización de receptores de acetil colina desnaturalizados. No se comprende completamente el mecanismo de este efecto protector, pero tales hallazgos mantienen la esperanza de que la inmunosupresión específica podría ser de beneficio para pacientes humanos con Miastenia Gravis. (17)

EMERGENCIAS EN EL PACIENTE MIASTENICO

En pacientes con diagnóstico de Miastenia Gravis pueden presentarse dos tipos de emergencias:

- A.- Crisis Miasténica
- B.- Intoxicación por colinérgicos.

CRISIS MIASTENICA:

Cuando esto ocurre el paciente puede llegar a ser profundamente débil, ser incapaz de respirar adecuadamente y requerir ventilación asistida. Este cuadro puede ser diagnosticado por una simple prueba. Cuando un paciente (usualmente una mujer joven o un hombre viejo) son vistos por primera vez con debilidad severa, una estimación de la fuerza puede evaluarse realizando contracciones repetidas.

Una vía útil para evaluar esto es el de solicitar al paciente que realice movimientos de sujetar y liberar un objeto con una mano, si el llega a presentar debilidad progresiva la crisis miasténica debe de sugerirse. Muchas veces el pedir al miasténico que mantenga abiertos los párpados podría producir debilidad progresiva en el músculo elevador el cual puede manifestarse a su vez por una ptosis progresiva o una contracción del globo ocular en una tentativa para evitar su abertura (contracción miasténica) Si esta debilidad progresiva es aliviada por permitir que el paciente cierre su ojos por unos momentos la enfermedad miasténica debe ser sugerida.

La sospecha de miastenia puede ser soportada por la realización de la prueba con Tensilon. Que es una colinesterasa de corta acción (Edrofonio) y una medida objetiva de la fuerza es realizada. Usualmente el tiempo de duración por el cual el paciente puede mantener abierto el párpado sin ptosis es medido. La dosis de Edrofonio es de 1mg IV seguido con una dosis de un bolo de 10mg. Otra jeringa debiera ser llenada con solución salina por una persona que no estuviera aplicando la solución y la medida de la fuerza debiera ser hecha tanto con la solución salina de control como con la inyección de Edrofonio por una persona que no conozca cual de las jeringas contiene la anticolinesterasa.

Este procedimiento doble ciego que siendo imparcialmente interpretado establece el efecto del placebo y los de la anticolinesterasa en si misma. Algunos médicos pretratan al paciente con 0.5mg de atropina IM para prevenir los efectos muscarínicos de las anticolinesterasas.

Cuando es claramente positivo, el test de Edrofonio esto es patognomónico para el diagnóstico de Miastenia Gravis.

El paciente debe ser admitido en el hospital y el tratamiento con anticolinesterasas debe ser insituido con una droga de acción prolongada, usualmente Pyridostigmina (Mestinon) 30-60 mg PO Tid Stat. La fuerza del paciente debiera ser reevaluada frecuentemente y la capacidad vital medida. Muchas veces este tipo de pacientes requieren traqueostomía, pero el control adecuado con anticolinesterasas usualmente toma lugar antes de que esto llegue a ser necesario. En pacientes con miastenia conocida que reciben terapia con anticolinesterasas y quienes son observados con debilidad un diagnóstico diferencial interesante es presentado: Este paciente recibe poca anticolinesterasa?, El paciente se encuentra en una crisis miasténica?, o se ha sobredosificado con drogas anticolinesterasas?, tanto que la debilidad a resultado en una crisis colinérgica?. Algunos son útiles en hacer esta distinción si el paciente tiene una historia de efectos colaterales por exceso de antimuscarínicos (diarrea, dolor abdominal, etc..) Esto sugiere Crisis colinérgica. Muchas veces uno puede obtener una historia de incremento gradual con automedicación con anticolinesterasas por el paciente mismo, ya que cuando él siente que la debilidad progresa equivocadamente continuará la elevación con sobre dosis de ese modo sobredosificandose. Esto es particularmente común cuando enferman interrecurrentemente (particularmente enfermedad respiratoria superior) que hace que los requerimientos del medicamento sean elevados. El paciente puede sobre estimar la cantidad del incremento en las anticolinesterasas que son requeridas. Cuando la debilidad aumenta.

El puede adicionalmente elevar su dosis y por lo tanto anunciar una crisis colinérgica. El test de Edrofonio es negativo durante la crisis colinérgica y puede actuar aumentando la debilidad del paciente.

Sin embargo por razones desconocidas, la ausencia de un test positivo al Edrofonio en un paciente tratado por miastenia no es la regla, fuera de la crisis Miasténica. Por lo tanto es en algunas ocasiones difícil o imposible el decidir en un corto espacio si la debilidad en el miasténico tratado es debido a la Miastenia o a la Crisis Colinérgica.

En esta circunstancia así como en una clara crisis colinérgica en una unidad de cuidados respiratorios en la cual se discontinuará toda la medicación y se sostendrá al paciente en un soporte respiratorio adecuado. De nuevo, un nuevo examen neurológico frecuente y la medición de la capacidad vital son requeridas. Si el paciente mejora sin medicación el diagnóstico presumible debe ser el de Crisis Colinérgica, y cuando el paciente es estable la terapia es resumida con una pequeña dosis y reeducandolo en cuanto a su nueva dosis. Por otro lado si el paciente no mejora o empeora el diagnóstico debe ser de crisis miasténica, causada ya sea por una dosis insuficiente de anticolinesterasa o por resistencia a dosis adecuadas, pero si una dosis alta es alcanzada sin beneficios terapéuticos y efectos muscarínicos colaterales, las anticolinesterasas deben ser

descontinuadas y esteroides iniciados, 25mg de prednisona en días alternos, incrementando gradualmente hasta 100mg en días alternos. El descubrimiento relativamente reciente de que los esteroides aumentan relativamente la fuerza en esta situación y quizás aún el restablecimiento del paciente aún el que es sensitivo a las anticolinesterasas. El mecanismo para la relación entre la resistencia a las anticolinesterasas y esteroides es desconocida.

Es importante recordar en el cuarto de emergencia que la miastenia comunmente afecta la musculatura extra ocular y el elevador de los párpados pero nunca afecta la pupila o sus reacciones.

La miastenia ocular puede imitar aproximadamente cualquier movimiento desordenado de naturaleza leve a nivel ocular, especialmente la parálisis ocular del III par, el cual puede ser erroneamente atribuido a diabetes o vasculitis, todos los pacientes con desordenes en el movimiento deben de tener un test de Edrofonio para descartar la miastenia.

Algunas formas de miastenia ocular son benignas y pueden limitarse al ojo, pero otras formas son meramente signos tempranos de miastenia generalizada la cual puede producir una debilidad peligrosa en corto tiempo. Cuando el tamaño pupilar está afectado la miastenia no es la regla.(9)

IV. MATERIAL Y METODO

El presente estudio fue realizado en los archivos del Hospital General San Juan de Dios de Guatemala, y comprende una revisión de diez años a partir del primero de Enero de 1970 al primero de Enero de 1980; encontrándose unicamente cuatro casos con diagnóstico de Miastenia Gravis.

El método utilizado fue el retrospectivo y como recurso básico la recopilación bibliográfica en los distintos medios de información como lo son la Biblioteca del Instituto de Nutrición de Centroamérica y Panamá, Biblioteca del Hospital General San Juan de Dios, etc fueron empleados. El análisis y elaboración estadística fue parte también del proceso elaborativo del presente trabajo.

V. PRESENTACION DE RESULTADOS

CASOS DE MIASTENIA GRAVIS
REPORTADOS EN EL HOSPITAL
GENERAL SAN JUAN DE DIOS
DEPARTAMENTO DE MEDICINA
REPORTES DE CUATRO CASOS

1970 — 1980

CUADRO NUMERO 1
Incidencia por Grupo Etáreo

Edad	Número	Porcentaje
0-15 años	0	--
16-30 años	2	50%
31-45 años	1	25%
46-60 años	1	25%
61 y más años	--	--
TOTAL	4	100%

CUADRO NUMERO 2
Incidencia por Sexo

Sexo	Número	Porcentaje
Femenino	2	50%
Masculino	2	50%
TOTAL	4	100%

CUADRO NUMERO 3
Signos y Síntomas

SIGNOS Y SINTOMAS	NUMERO	PORCENTAJE
Astenia	4	100%
Atrofia Muscular	1	25%
Debilidad de músculos del cuello	2	50%
Debilidad de músculos faciales	2	50%
Debilidad de cuatro miembros	1	25%
Diplopía	1	25%
Disfagia	1	25%
Ptosis Bilateral	4	100%
Pupila Normal	4	100%
Reflejo Nauseosos Abolido	1	25%
Reflejos osteo-tendinosos normales	4	100%
Pérdida de fuerza contractil	1	25%
Habla peresoza	1	25%
Pezades de lengua	1	25%
Sensibilidad superficial y profunda conservada	4	100%

CUADRO NUMERO 4
Procedimiento Diagnostico

Procedimiento Diagnóstico	Número	Porcentaje
Test de Prostigmina Positivo	1	25%
Test de Cloruro de Edrofonio Positivo	3	75%
Electromiograma Positivo	1	25%

CUADRO NUMERO 5
Otros Medios Diagnósticos

	Número	Porcentaje
Biopsia Muscular	1	25%
Tomografía Mediastinal	-	--
Rx Torax (Proyección esternal)	-	--
Placa simple de Torax	4	100%
Pruebas Tiroideas	-	--
CPK	-	--
Aldolasa	-	--
Transaminasa	4	100%

CUADRO NUMERO 6
TRATAMIENTO

Medicamento	Número	Porcentaje
Mestinon	3	75%
Prednisona	1	25%
Timectomía	-	--

CUADRO NUMERO 7
Condición de Egreso

	Número	Porcentaje
Se dió de Alta Mejorado	1	25%
Se dió de Alta no Mejorado	1	25%
Solicitó Egreso Mejorado	1	25%
Solicitó Egreso No Mejorado	1	25%
TOTAL	4	100%

VI INTERPRETACION DE RESULTADOS

En el cuadro número uno se observa la alta incidencia a padecer la enfermedad entre las edades de 16 a 30 años en un 50% de los casos en Guatemala.

No podemos hacer un enfoque en cuanto a la incidencia por sexo a padecer la enfermedad como se observará en el cuadro No. 2 ya que los resultados no presentaron diferencia.

En el cuadro No. 3 queda demostrado una vez más la alta incidencia de la enfermedad en afectar los músculos de cara y cuello. Encontrando que en orden de frecuencia predominó la Ptosis bilateral en el 100% de los casos, la debilidad de los músculos del cuello se presentó en el 50% de los casos. Así como la astenia en el 100% de los pacientes. Es notorio que tanto el reflejo pupilar, reflejos osteo-tendinosos y la sensibilidad no se vieron afectados.

En cuanto a los métodos diagnósticos como vemos en el cuadro No. 4 a todos les realizaron test con anticolinesterasas pero unicamente a uno se le realizó un Electromiograma para reafirmar el diagnóstico, hay que informar que ha este paciente el estudio le fue realizado por médico particular y que consultó al Hospital ya con el diagnóstico de Miastenia Gravis.

En lo concerniente a métodos diagnósticos adicionales unicamente a un 25% se le realizó Biopsia muscular el 100% de los casos tenía radiografía de torax para investigar anomalías tímicas. Ningún paciente fue estudiado con pruebas tiroideas para investigar un problema de tirotoxicosis asociado. Al igual que no se tomó en cuenta ninguna prueba de disfunción muscular. Como puede observarse en el cuadro No. 5.

En el cuadro No. 6 se indica el tipo de tratamiento recibido por los pacientes de los cuales tres fueron controlados con terapéutica Anticolinesterasa al otro paciente fue necesario darle Prednisona para lograr una mejoría.

Es notorio en el cuadro número 7 que el 50% de los pacientes solicitan su egreso debido a la tardanza en realizar las investigaciones que llevarán al diagnóstico y al inicio de la terapéutica. Siendo así que abandonan el Hospital sin tener una mejoría adecuada.

VII. ANALISIS Y DISCUSION

Una vez más se observa una serie de deficiencias tanto de tipo diagnóstico como administrativo en nuestros hospitales. Es muy difícil llevar a cabalidad un trabajo de investigación cuando no se tienen los elementos indispensables para el desarrollo de la misma. Muchos aspectos a investigar tienen que omitirse o ser excluidos de las investigaciones por el solo hecho de que en las papeletas no se encuentran los resultados de laboratorio, exámenes y consultas realizadas ya sea que fueron ignoradas o sencillamente se dieron por entendidas, además de aceptar con conformidad la ausencia de técnicas o medios diagnósticos que en la gran mayoría de los casos, no solo en nuestros pacientes, son factores que economizan tiempo y dinero lo que redundan en un beneficio más rápido y favorable al paciente.

Llama mucho la atención el número de casos estudiados, en realidad es una muestra pequeña y poco significativa. Quizá de esto saldría una aseveración *La Miastenia Gravis en Guatemala es una enfermedad rara, o no se diagnostica con mucha frecuencia*.

Si tomamos en cuenta que solo un hospital fue estudiado podemos incurrir que la aseveración antes mencionada queda como una incógnita por el momento.

En cuanto al aspecto de incidencia por grupo etáreo llama mucho la atención, * que otra vez nuestros resultados divergen bastante de la literatura extranjera. En ella se afirma que una alta incidencia de la enfermedad en pacientes mayores de cuarenta años, nuestros estudios por el contrario mostraron que el 75% tenían edades inferiores a los cuarenta años. Por las razones anteriormente expuestas no se puede llegar a una conclusión general, pero vale la pena observar este dato que está en contraposición a las informaciones extranjeras.

No haremos mayor énfasis en cuanto a la incidencia por sexo ya que no se encontró una diferencia significativa.

En cuanto a signos y síntomas nos encontramos con un problema bastante serio, y es el que respecta a la pobreza de datos extraídos de la ficha clínica, esto es más evidente cuando se revisa el examen físico realizado. Pero a parte de esto, podemos observar que el 100% de los pacientes cursaban con historia de astenia, al igual que la totalidad de casos presentaban diversos cuadros de oftalmoplejía. Asociado a esto no se encontraron alteraciones pupilares que es una característica de esta enfermedad. Llamaba la atención el compromiso a nivel de los músculos del cuello y la sensibilidad como es normal en esta enfermedad no estaban afectadas.

En cuanto a los procedimientos diagnósticos en todos los pacientes se realizaron pruebas con anticolinesterasas siendo positivas en su totalidad, esto como es lógico es parte del estudio. Si llama la atención que solo en un paciente se llevó a cabo el electromiograma que es uno de los procedimientos que confirma la enfermedad.

En cuanto a los métodos adicionales. Cabe resaltar la escases de pruebas de disfunción muscular afectadas, ya que en ningún paciente se investigó la Aldolasa que si bien no es determinante para el diagnóstico ayuda a descartar otro tipo de entidades. Tampoco se realizaron pruebas de función tiroidea, siendo obligatorio que todo tipo de paciente con este padecimiento tengan este estudio. Si vale la pena recalcar que si se realizaron rayos X de torax con intención de buscar anomalías tímicas, pero debemos enfatizar que una radiografía simple de torax no es el más adecuado para la investigación de la glándula.

En cuanto al tipo de medicación tres pacientes recibieron Anticolinesterasas y uno Prednisona la dosis fue dada a criterio del especialista. Queda una interrogante el Mestinon es un medicamento caro, cuantos de estos pacientes seguirían el tratamiento.

La respuesta en tres pacientes fue satisfactoria en un paciente fue poco satisfactoria motivo por el cual se agregó Prednisona al tratamiento con lo cual tuvo una mejoría más evidente.

Llama la atención el análisis del cuadro número 7 en el cual el 75% de los casos no fueron egresados en condiciones optimas, ya que muchos de ellos presentaron una respuesta irregular a la terapéutica. Al tiempo de hospitalización y a la tardanza en la realización de laboratorios y exámenes complementarios. Debemos de implicarle la culpa. Esto último vale la pena hacerlo resaltar ya que es bastante frecuente en nuestros hospitales que la estancia del paciente sea bastante larga de manera innecesaria, ya que la realización de exámenes en un corto período de tiempo conduciría a un diagnóstico más rápido y adecuado. Lo que proporcionará un mejor rendimiento económico del hospital y del paciente.

VIII CONCLUSIONES

Habiendose encontrado una casuística tan pequeña de casos de Miastenia Gravis (4 pacientes) en una revisión de diez años en el departamento de Medicina del Hospital General San Juan de Dios, nos evidencian la baja incidencia de esta enfermedad en Guatemala. Aunque no podemos concluir categóricamente con los resultados obtenidos, ya que el número de casos no son representativos estadísticamente.

En cuanto a signos y síntomas encontramos que tanto la fatiga como la debilidad se presentaron en el 100% de los casos; siendo muy evidente, los diversos grados de oftalmoplejía, afección de músculos faciales y del cuello.

El electromiograma es en definitiva el que nos da el diagnóstico preciso de la enfermedad.

En todo paciente con diagnóstico de Miastenia Gravis debe de sospecharse un problema tiroideo asociado.

Se ha encontrado un beneficio alentador en la terapéutica con esteroides en aquellos pacientes en los que las anticolinesterasas y/o la Timectomía no dieron la respuesta esperada.

IX. RECOMENDACIONES

1. Mejorar la calidad de servicio médico en nuestros hospitales, por esto entenderemos una intervención oportuna del especialista o de la persona indicada. Mejorar los métodos diagnósticos disponibles.
2. Acortar el tiempo de hospitalización hasta donde sea posible, esto será posible si se toma en consideración las recomendaciones del inciso primero.
3. Fomentar el estudio e investigación a nivel Universitario de enfermedades neuromusculares para poder establecer, a nivel nacional la incidencia y tipo de las mismas, para que por medio de ellas se establezcan protocolos de investigación y diagnóstico.
5. Una vez confirmada la sospecha debe de iniciarse la investigación para descartar Timoma, Tirotoxicosis, trastornos del colágeno y autoinmunes relacionados con la Miastenia Gravis.
6. Los métodos de investigación diagnóstica deben incluir: A. Test con Anticolinesterasas. B. Electromiograma. C. Tomografía Mediastinal. D. Enzimas Musculares. E. Determinación de Anticuerpos Antinucleares, Células LE y otras pruebas relacionadas con colagenopatías
7. A continuación resumimos y recomendamos el siguiente plan terapéutico:
 - I **TRATAMIENTO INICIAL**
 - A Establecer el diagnóstico definitivo.
 - B Iniciar tratamiento con drogas anticolinesterasas. (Bromuro de Piridostigmina). Ajustando la dosis hasta obtener los efectos óptimos.
 - C si los resultados no son satisfactorios, considerar la Timectomía o los esteroides.
 - II **TIMECTOMIA**
 - A **INDICACIONES**
 1. Timoma
 2. Miastenia Gravis generalizada que no se controla con drogas anticolinesterasas.

- a. Paciente menor de cincuenta años.
- b. Para lograr una remisión rápida (cuando se da usualmente es de 6 a 12 meses después de iniciada la Miastenia Gravis.)
- B Si la condición del paciente es severa se recomienda el uso de esteroides preoperatorios y que estos se prolonguen hasta que la condición del paciente sea satisfactoria.
- C Técnica Quirúrgica: Se sugiere la incisión a través del Esternon, por proporcionar una mejor exposición de la glándula. Y por los reportes postoperatorios alentadores.

III TERAPIA CON ESTEROIDES (PREDNISONA)

A INDICACIONES

- 1 Después de una Timectomía por un Timoma invasivo.
- 2 paciente que no se controla con drogas anticolinesterasas
 - a. Paciente mayor de cincuenta años.
 - b. Paciente que rehusa la Timectomía
 - c. Después de Timectomía
 - d. Miastenia Ocular Pura

B METODO

- 1. Ajustamiento óptimo con drogas anticolinesterasas.
- 2. Iniciar con dosis diarias mínimas (12-50 mg de Prednisona) e ir incrementando la dosis gradualmente hasta obtener una respuesta adecuada o llegar a la dosis máxima. (Usualmente es de 50 a 60 mg de Prednisona diaria).
- 3. Programar el tratamiento en días alternos.
- 4. Sostener la dosis al alcanzar la respuesta deseada (usualmente por 6 a 12 meses).
- 5. Decreser la dosis de manera gradual hasta llegar a la dosis de mantenimiento (recomiendan que esto se realice en un año)
- 6. Observar por efectos colaterales.
- 7. Disminuir la dosis de anticolinesterasas hasta niveles tolerables para el paciente.

IV DROGAS INMUNOSUPRESIVAS

Deben de reservarse para aquellos pacientes que son resistentes a la Timectomía y corticoides.

X BIBLIOGRAFIA

1. Cull-Candy, S. G., et al; Difusion of acetylcholine in the Sinaptic cleft of normal and Myasthenia Gravis human endplates; Maccmillan Journals Vol. 286 July 31, 1980; p. 500-502.
2. Dawson, David M; Human Disease Transferred Tomice Myasthenia Gravis; The New England Journal of Medicine; Vol 296 Jan 20, 1977; p.168-169.
3. Drachman, Daniel B.; Myasthenia Gravis; The New England Journal of Medicine Vol 298 No. 3 Jun 19; p. 136-141.
4. Drachman, Daniel B. Myasthenia Gravis; The New England Journal of Medicine Vol 298 No. 4 Jan 26, 1977; p. 186-192.
5. Leone, Guisepp et al; Platelet Autoantiboides in Myasthenia Gravis; The New England Journal Vol 297 No. 25 DEc 22, 1977; p. 1402-1403.
6. Newson-Davis, John et al; Long-Term Effects of repeated Plasma exchange in Myasthenia Gravis; The Lancet, March 3, 1977; p. 464-468.
7. Rajaramn, Srinivasan et al; Hashimotos Thyroiditis, Primary Biliary Cirrhosis, and Myasthenia Gravis; American Society of Clinical Patologists; Vol 74 No. 6 Dec 1980; p. 831-834.
8. Rowland Lewis. Diseases of Muscle and Neuromuscular Juntion, Besson Mcdermott Text book of Medicine; 15 edition Saunders Company Phyladelphia; 19 p. 925-929.
9. Samuel, Martin; Emergencias Neurologicas, Manual de Emergencias Médicas y Diagnósticas del Boston City Hospital, Massachusetts 1977, Pág. 37-39.
10. Sneddon, Joan; Myasthenia Gravis; Study of Social Medical and Emotional Problems in 26 patients; The Lancet March 8; 1980; p. 526-528.
11. Staton, Elias; Apjel Stanley. Myasthenia Gravis; Med Clin. N.A. July 1979; p. 745-757.
12. Toyka, Klaus V et al; Myasthenia Gravis; The New England Journal of Medicine Vol 296 No. 3 January 20, 1977; p.126-131.

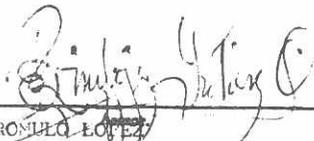
13. Vázquez, A. y Fernández, O.; Estado actual de la Fisiopatología y tratamiento de la Miastenia Gravis; Revista Clínica Española tomo 149 No. 4 1978; p. 321-326.
14. Vidal, Seconell J.M. y Rodriguez Maudes; Miastenia Gravis Tratamiento con dosis Masivas de Esteroides y Tímectomía Revista Clínica Española Tomo 150 No. 1-2 1978; p. 19-23.
15. Walton John Brains Diseases of the Nervous System, Oxford University Press, Novena Edición 1977.
16. Winkler, Lawrence H. y Winkler Gerald F.; Myasthenia Gravis; Postgraduate Medicine Vol 66 No. 2 August 1979; p. 50-63.
17. Daw, P.S; Lindstrom y colaboradores; Plasmaferesis y Terapia Inmunosupresiva en Miastenia Gravis. New England. Journal Medicine, 297: 1134-1140-1977.

NOTA:

Este documento será firmado por las Autoridades de la Facultad después de haber llenado los siguientes requisitos:

- a) Tener aprobado el protocolo de tesis por la Oficina de Control Académico;
- b) Visto Bueno del Asesor y Revisor; al estar concluido su trabajo de tesis;
- c) Firma respectiva del Director de Fase III; al estar concluido el trabajo de tesis;
- d) Poner los nombres completos a máquinas. El interesado deberá poner su nombre como aparece en su Cédula de Vecindad.

Dr. 
MARÍA EUGENIA ESCRIBA MARTINEZ

Dr. 
DR. ROMULO LOPEZ

Dr. 
DR. GERARDO RAMIREZ SAMAYOA

Dr. 
DR. CARLOS VALIENTE

Dr. 
DR. RAÚL CASTILLO RODAS

Vo. Bo.

Dr. 
Decano.
DR. ROLANDO CASTILLO MONTALVO