

Miastenia gravis en una mujer embarazada con 24 semanas de gestación. Reporte de un caso

Dr. Carlos Manuel Jiménez Cárdenas,* Dra. Rosa Guadalupe Bracamontes Méndez,†
Dra. Virginia García López‡

RESUMEN

Presentamos el caso de una mujer de 19 años de edad, con embarazo de 24 semanas de gestación, que presenta debilidad generalizada, síndrome febril, insuficiencia respiratoria y sialorrea, es manejada en la Unidad de Terapia Intensiva, se le realiza electromiografía ante la pérdida de la fuerza muscular, con resultados positivos para miastenia gravis, los anticuerpos anticolinesterasa resultaron positivos, confirmando el diagnóstico, se maneja con piridostigmina y esteroides, mostrando mejoría progresiva. Se discute el caso por la importancia que reviste el diagnóstico y el tratamiento de los casos de miastenia gravis que se asocian con el embarazo.

Palabras clave: Embarazo, insuficiencia respiratoria, miastenia gravis, piridostigmina.

SUMMARY

We presented the case of a woman of 19 years of age, with pregnancy of 24 weeks of gestation, that present to generalized weakness, febrile syndrome, respiratory insufficiency and sialorrea, is handled in the Unit of Intensive Therapy, I am made electromyography before lost of the muscular force, with results positive for Myasthenia Gravis, the antiacetylcholine antibodies were positives, confirming the diagnosis, handling with pyridostigmine and steroids, being progressive improvement. The case by the importance that the diagnosis has and the treatment of the cases of Myasthenia Gravis is discussed that are associated with the pregnancy.

Key words: Pregnancy, respiratory insufficiency, myasthenia gravis, pyridostigmine.

CASO CLÍNICO

Mujer de 19 años de edad, enviada del municipio de Emiliano Zapata, Tabasco, con los diagnósticos de embarazo de 24 semanas de gestación e insuficiencia respiratoria aguda que requería de ventilación mecánica. Su padecimiento tiene 2 semanas de evolución, ha presentado fiebre no cuantificada, sin predominio, acompañada de calosfríos y sudoración fría, tos seca al inicio, posteriormente acompañada de expectoración blanquecina abundante, debilidad generalizada, cansancio fácil al caminar y dificultad

respiratoria. Es atendida en el hospital municipal por unas horas, le aspiran secreciones, indican micronebulizaciones con salbutamol, presenta mejoría clínica y la egresan a su domicilio. Cuatro días después reingresa al hospital con los mismos síntomas, no muestra mejoría con el tratamiento establecido, la intuban, y es enviada a urgencias de este hospital donde se le proporciona asistencia ventilatoria mecánica, en la radiografía portátil de tórax se observa infiltrado macronodular confluyente en ambas regiones apicales compatible con un proceso neumónico de la comunidad (*figura 1*). Es valorada por el Servicio de Ginecoobstetricia, en la fetometría demuestran actividad fetal, latido cardiaco de 180 por minuto, placenta grado I, líquido amniótico de características normales y 23.6 semanas de gestación. Ingres a la Unidad de Terapia Intensiva con los diagnósticos de insuficiencia respiratoria secundaria a neumonía apical bilateral, a descartar origen fímico y embarazo de 23.6 semanas de gesta-

* Médico Intensivista, Jefe de la Unidad de Cuidados Intensivos.

† Médico Intensivista, adscrita a la Unidad de Cuidados Intensivos.

‡ Médico Radiólogo, adscrita a la Unidad de Radiología.

ción. Se establece manejo con una cefalosporina de tercera generación y durante los dos días siguientes se mantiene bajo sedación con midazolam y asistencia ventilatoria mecánica. Al tercer día se suspende sedación, se desconecta del ventilador, manifestando fatiga e incremento del trabajo respiratorio. Se hace evidente la presencia de secreciones blanquecinas abundantes por tráquea, debilidad muscular en las cuatro extremidades, conserva la sensibilidad y mantiene por menos de 30 segundos la fuerza en contra de la gravedad, ante estas manifestaciones y a pesar de mejoría en el proceso neuromónico, se solicita electromiografía para descartar polineuropatía periférica de tipo desmielinizante o miastenia gravis, se envía una muestra de sangre para la determinación de anticuerpos anticolinesterasa. Al cuarto día de estancia en la Unidad es extubada, sin embargo ante la presencia de fatiga muscular y disminución de la saturación de oxígeno se reintuba. Al quinto día se realiza la electromiografía reportando la conducción sensorial y motora normal en músculos periféricos, sin embargo la estimulación repetitiva en reposo y posterior a actividad muestra una caída en los voltajes mayor al 30%, considerándose como una prueba positiva para enfermedad de placa neuromuscular del tipo de la miastenia gravis (figura 2). Con los resultados de la electromiografía, y ante la dificultad para realizar la prueba de edrofonio, se decide iniciar piridostigmina a dosis de 30 mg cada 6 horas, se incrementa progresivamente para evitar reacciones adversas en una paciente embarazada, llegando a

la dosis máxima de 60 mg cada 6 horas, como efecto secundario sólo presentó sialorrea moderada, se combina con prednisona a dosis de 15 mg diarios, incrementándose progresivamente hasta administrar 1 mg/kg/día. Se planteó el uso de gammaglobulina hiperinmune y plasmaféresis, procedimientos que ante su costo no se realizaron. Al séptimo día de tratamiento presentó mayor actividad uterina, manejándose con indometacina vía vaginal y se disminuyó la dosis de piridostigmina a 30 mg. En los días siguientes se observa mejoría progresiva en la actividad muscular a todos los niveles, se logra mantener después del noveno día desconectada del ventilador, maneja adecuadamente las secreciones, y a los 12 días de permanencia en la unidad es extubada, manteniendo adecuada fuerza muscular.

Finalmente es egresada con manejo a base de piridostigmina 30 mg cada 6 horas, y prednisona 50 mg diarios. Durante su estancia en la terapia intensiva se realiza BAAR en varias muestras de secreción bronquial con resultados negativos, anticuer-



Figura 1. Rx de tórax que muestra opacidad en regiones apicales; sugerente de neumonía apical.

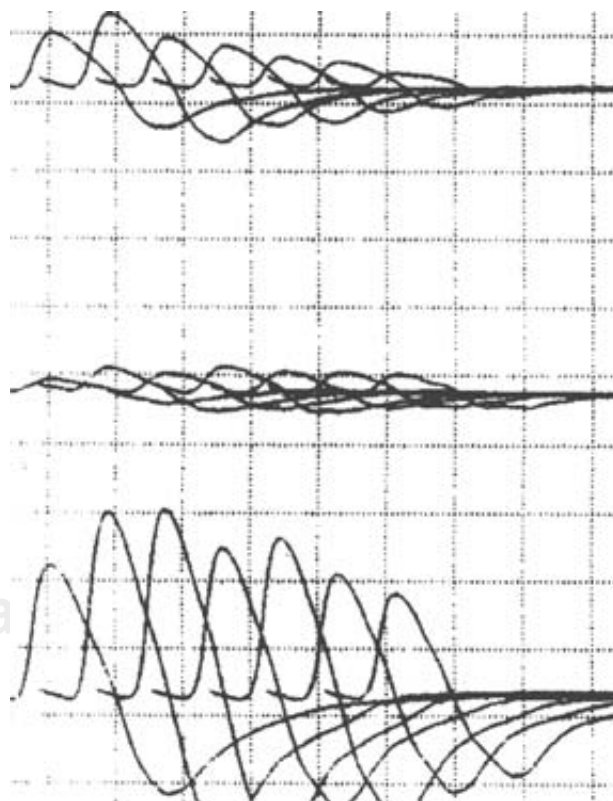


Figura 2. Electromiografía de estimulación repetitiva en la que se observa el decremento de los potenciales, típico de la miastenia gravis.

pos antinucleares negativos para lupus, y pruebas de función tiroidea normales, los anticuerpos anticolinesterasa se reportan positivos. Permanece en la terapia intensiva 16 días, se traslada al piso de Medicina Interna donde se le realiza resonancia magnética de tórax, reportándose únicamente vestigios del timo. Una semana después se egresa a su domicilio.

Con 37 semanas de gestación y ruptura prematura de membranas reingresa al hospital, se le realiza cesárea, durante el procedimiento presenta bradicardia, sialorrea, dificultad para deglutir, disminución de la saturación de oxígeno, es intubada y se le proporciona asistencia ventilatoria mecánica. Ingres a la Unidad de Terapia Intensiva para continuar su manejo, se reinicia la piridostigmina y la prednisona ya que en las últimas 12 horas, se habían suspendido. Dos días después ya se encontraba extubada, se realiza tomografía axial de tórax con medio de contraste, reportando únicamente vestigios de timo (*figura 3*). Se egresa de la unidad con tratamiento. El neonato se mantuvo bajo observación ya que el primer día de nacimiento presentó dificultad para la deglución.

INTRODUCCIÓN

La miastenia gravis es una enfermedad autoinmune, un desorden neuromuscular crónico que puede llevar a varios grados de trastornos neurológicos. Caracterizada por fatigabilidad fluctuante de algunos grupos musculares, más comúnmente los músculos de los ojos, la cara, garganta, y extremidades.^{1,2} Es causada por autoanticuerpos que están dirigidos contra el receptor colinérgico de los músculos esqueléticos, que pueden ser detectados en 85% de los casos.³ La incidencia de la miastenia gravis es baja, sin embargo fluctúa entre 0.5 a 14.2 casos por 100,000 habitantes.⁴

La miastenia gravis puede presentarse a cualquier edad, pero los periodos con mayor incidencia son dos: El primero se observa entre la segunda y tercera décadas afectando predominantemente a las mujeres, y el segundo periodo se presenta en la década de los 60 y 70 afectando predominantemente a los hombres.^{4,5}

En embarazadas con miastenia gravis, se puede presentar miastenia gravis neonatal transitoria en 12 a 20% de los recién nacidos. Recientemente se ha comunicado que la miastenia gravis está asociada con un incremento de las complicaciones durante el nacimiento, existiendo mayor riesgo de parto prematuro, rotura prematura de membranas, mayor posibilidad de intervenciones y de morbilidad perinatal.^{3,6}

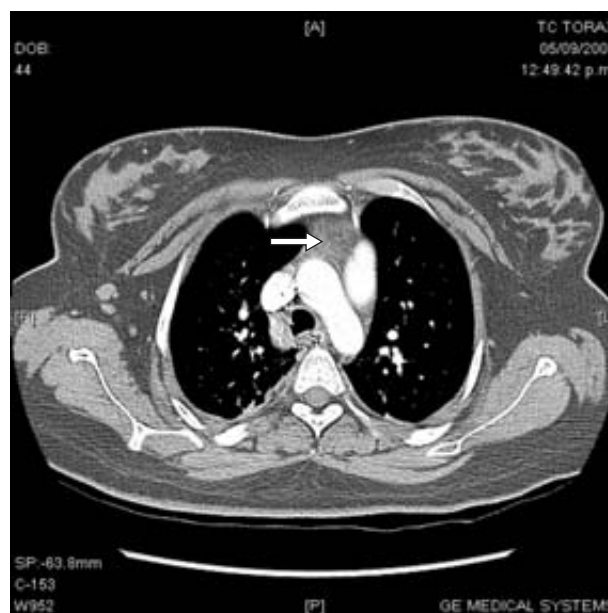


Figura 3. Tomografía axial contrastada de tórax que muestra (flecha) vestigios del timo.

El curso de la enfermedad es imprevisible durante el embarazo; sin embargo, probablemente empeoran los síntomas durante el primer trimestre y postparto. La miastenia gravis puede ser bien controlada durante el embarazo con una terapia eficaz. Las drogas anticolinesterásicas son el soporte del tratamiento, cuando los síntomas de la miastenia gravis no son satisfactoriamente controlados pueden ser usados; corticosteroides, azatioprina y en algunos casos ciclosporina o metotrexate. La plasmaféresis y la inmunoglobulina intravenosa han sido usadas con éxito en el tratamiento de la crisis miasténica durante el embarazo.

El tratamiento de esta entidad es controvertido y debe ser individualizado, ya que no existe un régimen terapéutico uniforme para todos los pacientes.⁷ La presencia de anticuerpos contra receptores de acetilcolina en un paciente con manifestaciones clínicas compatibles con la miastenia gravis confirma el diagnóstico.⁶ El objetivo de este artículo es mostrar el caso de una mujer joven embarazada, a la cual se le diagnosticó miastenia gravis, presentar el protocolo de estudios y la terapéutica empleada.

DISCUSIÓN

La miastenia gravis es una enfermedad neuromuscular autoinmune y crónica, caracterizada por gra-

dos variables de debilidad de los músculos esqueléticos. El nombre miastenia gravis proviene del latín y del griego y significa literalmente «debilidad muscular grave». La característica principal de la miastenia gravis es una debilidad muscular que aumenta durante los periodos de actividad física, con infecciones intercurrentes, fiebre y agotamiento emocional. La infección respiratoria bacteriana o vírica es la causa que más frecuentemente la desencadena. Ciertos músculos, tales como los que controlan el movimiento de los ojos y los párpados, la expresión facial, el masticar, el habla y el deglutir a menudo se ven afectados por este trastorno. Los músculos de la respiración, el cuello y de las extremidades también pueden verse afectados.^{2,6}

La miastenia gravis afecta a individuos de todas las edades, con una predilección por mujeres de 20 a 40 años y varones entre la sexta y séptima décadas de la vida. La miastenia gravis neonatal afecta a 15% de los niños de madres miasténicas.⁶ La prevalencia de la miastenia gravis en los Estados Unidos es de 0.5-14.2 casos por 100,000 personas. La relación de mujeres/hombres es de 3:2. La edad media de incidencia en las mujeres es de 28 años y en los varones de 42.⁸

Recientemente se ha comunicado que la miastenia gravis está asociada con un incremento de las complicaciones durante el nacimiento, existiendo mayor riesgo de parto prematuro, rotura prematura de membrana, mayor posibilidad de intervenciones y de morbilidad perinatal.³

Por otra parte, la influencia del embarazo sobre la miastenia es impredecible, Osserman y Genkins observaron que en un tercio de los casos se producía una exacerbación, en otro tercio no se producen cambios, y en el tercio restante se produce mejoría, los efectos de cada embarazo en una misma mujer con miastenia pueden ser diferentes de uno a otro, y la interrupción del embarazo no altera el curso de la recaída.³

¿Cómo afecta el embarazo a la miastenia gravis?: Es posible que se presente crisis miasténica (aumento de los síntomas que ocasionen dificultad para respirar) durante el embarazo. En otras mujeres, el embarazo puede ocasionar la remisión de la enfermedad (ausencia total o parcial de los síntomas). Aparentemente, el embarazo no acelera la progresión de la enfermedad.¹⁰

¿Cómo afecta la miastenia gravis al embarazo?: Con frecuencia las mujeres embarazadas que padecen miastenia gravis sienten más debilidad y fatiga debido al aumento de peso y al esfuerzo que provo-

ca el embarazo. Algunas complicaciones del embarazo pueden ser más probables en mujeres con miastenia gravis. El trabajo de parto prematuro (antes de las 37 semanas del embarazo) es más frecuente. Se cree que los medicamentos anticolinérgicos utilizados para tratar la miastenia gravis pueden provocar contracciones uterinas. El estrés que implica el trabajo de parto aumenta las probabilidades de una crisis miasténica.¹⁰

El alumbramiento del bebé puede ser más difícil en mujeres con miastenia gravis. Si bien la miastenia gravis no afecta el trabajo de parto en sí, ya que el útero es un músculo liso, es posible que afecte a los músculos necesarios para pujar. Esto aumenta la posibilidad de partos asistidos con fórceps. No debe administrarse sulfato de magnesio para el tratamiento de la hipertensión y el trabajo de parto prematuro, ya que esta droga inhibe las conexiones musculares-nerviosas y puede empeorar la debilidad muscular.¹⁰

PATOGENIA

El defecto principal es una reducción en el número de receptores de acetilcolina en la unión neuromuscular. Los anticuerpos contrarreceptores para acetilcolina (ACRA) reducen el número de receptores a través de varios mecanismos: Bloqueo del receptor, destrucción del receptor vía activación del complemento y aceleración de la endocitosis del receptor. Existe una simplificación histológica de la membrana postsináptica con separación de la distancia entre las membranas pre y postsinápticas. En la miastenia gravis la cantidad de acetilcolina liberada por las terminaciones presinápticas es normal. Debido a la reducción en el número de receptores, la amplitud del potencial miniatura de placa está reducido. Normalmente, la amplitud de los potenciales de placa es suficiente para desencadenar el potencial de acción. Este exceso de amplitud del potencial de placa motora se ha denominado margen de seguridad y se calcula que es tres veces mayor de lo necesario para llegar al umbral de generación del potencial de acción motor. En algunas uniones neuromusculares el potencial miniatura de placa está reducido a tal punto que no llega al umbral para generar un potencial de acción. Si ello sucede en un número suficiente de uniones neuromusculares, el corolario es la debilidad muscular. Los ACRA se detectan en 75 a 85% de pacientes con miastenia gravis. Los anticuerpos son heterogéneos y pertenecen a la clase de inmunoglobulinas G los mecanismos de formación de los anticuerpos no se conocen con certeza, pero existe sufi-

ciente evidencia de que el timo, a través de sus linfocitos, desempeña un papel importante en la patogenia de la enfermedad. De acuerdo con esta hipótesis, el timo contiene células semejantes a los miocitos que poseen en su superficie receptores para la acetilcolina. Estas células son vulnerables al daño inmunológico y liberarían la proteína sensibilizante de estímulo antigénico. Los linfocitos del timo (linfocitos T) estimularían a los linfocitos B, los cuales, a su vez, producirían los ACRA.⁹

CLASIFICACIÓN

Osserman y Genkins describieron en 1971 una clasificación clínica en el estudio de 1,200 pacientes miasténicos, y que tiene vigencia en la actualidad. Se divide en dos grupos: grupo pediátrico y grupo adulto. El grupo pediátrico incluye; un grupo neonatal y un grupo juvenil. En el grupo adulto la hiperplasia tímica está presente en más de 70% de los casos y 10-15% tienen timomas. La hiperplasia tímica es más frecuente en los pacientes jóvenes, el timoma es más frecuente en el viejo, y la afección muscular generalmente es asimétrica. La severidad clínica, se evalúa de acuerdo a la clasificación o grados de Osserman.¹¹

Grupo I: miastenia ocular (20%)

Grupo II: IIa) Miastenia generalizada ligera con afección bulbar y esquelética, pero no respiratoria (40%).

II b) Miastenia generalizada moderada, en la que los síntomas son más intensos, pero sigue respetándose la musculatura respiratoria (28%)

Grupo III: Miastenia aguda fulminante; con rápida afectación de la musculatura bulbar, esquelética y respiratoria (8%).

Grupo IV: Miastenia severa tardía; en la que los síntomas aparecen como en el grupo III pero al cabo de dos años de comienzo de los síntomas.

CRITERIOS DIAGNÓSTICO PARA MIASTENIA GRAVIS

A. Signos y síntomas característicos. Uno o más de los siguientes:

1. Diplopía, ptosis, disartria, debilidad en la masticación, dificultad en la deglución, debilidad muscular, con reflejos tendinosos profundos preservados, y menos comúnmente, debilidad en la extensión y flexión del cuello y de los músculos del tronco.

2. Debilidad incrementada durante el ejercicio y uso repetitivo, con al menos recuperación parcial de la fuerza después de periodos de reposo.
3. Mejoría sustancial en la fuerza seguida de la administración de drogas anticolinesterasa (edrofonio o neostigmina).

Y uno o más de los siguientes:

B. Electromiografía y estimulación repetitiva de un nervio periférico: En la miastenia gravis la estimulación repetitiva a una frecuencia de 2 por segundo muestra una característica respuesta descendente, la cual es revertida con edrofonio o neostigmina. Los estudios de fibras únicas muestran aumento del jitter o intervalo interpotencial entre fibras musculares que pertenecen a una misma unidad motora.

C. Anticuerpos para receptores de acetilcolina.^{12,13}

TRATAMIENTO

El tratamiento de la miastenia gravis ha avanzado en los últimos años especialmente debido a la disponibilidad de nuevos fármacos; sin embargo, todavía se discute cuál es el tratamiento más eficaz para los pacientes con esta enfermedad. A continuación mencionamos los fármacos disponibles:

Las drogas anticolinesterásicas son un grupo de sustancias que prolongan la acción de la acetilcolina en la unión neuromuscular y mejoran la debilidad muscular en cierto grupo de pacientes. Estos fármacos no influyen en la patogenia de la enfermedad. El bromuro de piridostigmina es el más utilizado y la dosis debe ajustarse de acuerdo a la respuesta del paciente. Los efectos secundarios más frecuentes son de tipo muscarínico e incluyen: dolor abdominal, diarrea, aumento de la salivación, broncorrea y también puede ocurrir bradicardia.

Los corticosteroides son una de las primeras líneas de tratamiento inmunosupresor, pueden suprimir el sistema inmune de varias maneras; la explicación exacta para la miastenia gravis es desconocida. Se ha demostrado que la prednisona reduce los niveles de anticuerpos contra receptores de acetilcolina y esta disminución se correlaciona a menudo con mejoría clínica. En algunos casos se utilizan otros fármacos de este grupo como la ciclofosfamida, azatioprina y el metotrexate.

En 1939, Blalock y colega divulgaron la remisión de la miastenia gravis generalizada en una mujer de 21 años posterior al retiro de un timoma. Desde enton-

ces, la timectomía, con o sin la presencia de un timoma, ha ganado aceptación extensa como forma de tratamiento para la miastenia gravis. En los pacientes que experimentan timectomía es más probable la remisión, quedan libres de medicación, y se vuelven asintomáticos; o por lo menos demuestran mejoría clínica comparada con los pacientes que no tenían timectomía. La presencia de un timoma es, por supuesto, indicación absoluta para timectomía.³

La plasmaféresis es un procedimiento que elimina los anticuerpos contrarreceptores de acetilcolina de la circulación. La plasmaféresis es una terapia útil en los pacientes que presentan compromiso respiratorio o bulbar que ponen en riesgo la vida del paciente. Acelera la recuperación en los casos de crisis miasténica.¹⁵

Recientemente se ha utilizado inmunoglobulina endovenosa en grandes dosis con buenos resultados en pacientes con miastenia gravis. Se desconoce el mecanismo de acción. La dosis es de 0.4 g/kg/día durante 5 días consecutivos y los beneficios son transitorios.^{3,6,14}

El tratamiento de la crisis miasténica incluye el manejo de la función respiratoria con ventilación mecánica, posteriormente se comienza el tratamiento con plasmaféresis o corticosteroides endovenosos. Los pacientes muestran mejoría después del tercer día.⁶

En relación al caso descrito, el diagnóstico se realizó a través de una historia clínica detallada y examen físico, la electromiografía mostró el patrón característico para miastenia gravis, así como la prueba serológica reportó anticuerpos contrarreceptores de acetilcolina, la tomografía de tórax mostró únicamente vestigios de timo. La paciente se encontró de acuerdo a la clasificación de Osserman en el grupo III, requirió de ventilación mecánica, tratamiento a base de piridostigmina y prednisona, respondiendo exitosamente. En la semana 37 de gestación presenta ruptura de membranas, es sometida a cesárea, bajo anestesia regional, el producto nace con buen Apgar y peso de 2,250 g. Durante 12 horas suspendió el tratamiento, presentando en el puerperio inmediato sialorrea y datos de dificultad respiratoria, requirió de apoyo ventilatorio, recuperándose posterior a la administración de piridostigmina endovenosa.

CONCLUSIÓN

La miastenia gravis es una enfermedad autoinmune caracterizada por la presencia de debilidad muscular fluctuante de varios grupos musculares. Los responsables del fallo en la transmisión sináptica que determina las manifestaciones clínicas de esta en-

fermedad, son los anticuerpos dirigidos contra los receptores nicotínicos de acetilcolina de la membrana postsináptica en la unión neuromuscular. Afecta a todas las edades con predilección por las mujeres entre los 20 y 40 años. Con frecuencia se presenta en el embarazo como una crisis miasténica, propicia el parto prematuro, y los fármacos utilizados en el tratamiento como los anticolinesterásicos no cruzan la barrera placentaria, por lo que tienen pocos efectos sobre el feto. El estándar de oro en el diagnóstico es la determinación de anticuerpos antirreceptor de acetilcolina que tienen una sensibilidad de 80 a 85% y son altamente específicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jackson CE. The effect of myasthenia gravis on pregnancy and the newborn. *American Academy of Neurology* 2003;1459-1460.
2. Kothari MJ. Myasthenia gravis. *JAOA* 2004;104:377-384.
3. Perucca PE, Cullar JE, Ricci AP. Miastenia gravis: Embarazo e impacto perinatal. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2006;71(3):201-206.
4. Hetherington NA, Losek JD. Myasthenia gravis vs cholinergic crisis. *Pediatric Emergency Care* 2005;21:546-548.
5. Thanvi BR, Lo TCN. Update on myasthenia gravis. *Postgrad Med J* 2004;80:690-700.
6. Suárez GA. *Miastenia gravis: diagnóstico y tratamiento*. Departamento de Neurología. Mayo Clinic Rochester, Minnesota. EUA. 2000;9:1-2.
7. Ferrero S, Pretta S, Nicoletti A, Petrera P, Argui N. Myasthenia gravis: La dirección es emitida durante el embarazo. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;121(2):129-38.
8. Martínez-Castrillo JC. Miastemia gravis y enfermedades de la unión neuromuscular. *Medicine* 1998;7(100):4676-4683.
9. <http://www.diariosalud.net-diariosalud.net> Miastenia Gravis, una enfermedad subdiagnosticada. 2006.
10. <http://www.healthsystem.virginia.edu> 2007
11. Moreno GLI. *Anestesia y reanimación en la miastenia gravis*. Servicio de Anestesiología y Reanimación. Hospital Universitario «La Paz». Madrid.
12. Ossermann KE. *Myasthenia*. New York: Grune and Stratton; 1958.
13. Engel AG. Myasthenia syndromes. In: Engel AG: Franzini, Armstrong C., editors. *Myologi*. 2nd Ed. New York: Mc Graw-Hill; 1994:1798-835.
14. Conti-Fine BM, Milan M, Kaminsky HJ. Myasthenia gravis: past, present and future. *The Journal of Clinical Investigation* 2006;116:2843-2854.

Correspondencia:

Dr. Carlos Manuel Jiménez Cárdenas,
Calle la Venta Norte Núm. 201,
Fraccionamiento Olmecca, 86019
Villahermosa, Centro, Tabasco.
Tel: 01933-3-53-45-29, Cel. 9931338087
Correo electrónico:
cjimenezcardenas@gmail.com