

11233
2ed.
10

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



Facultad de Medicina

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL

I M S S

**“ UTILIDAD DE LA AZATIOPRINA EN
PACIENTES CON MIASTENIA GRAVIS ”**

TESIS DE POSTGRADO

Que para obtener el título de

**ESPECIALISTA EN NEUROLOGIA
CLINICA**

P R E S E N T A:

DR. ATILIO ROSANIA BARROS

México, D. F.

Mayo de 1988



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

	Pág.
- ANTECEDENTES CIENTIFICOS.	1
- FISIOPATOLOGIA Y PATOGENIA DE LA MIASTENIA GRAVIS . .	3
- MIASTENIA GRAVIS NEONATAL	7
- MIASTENIA GRAVIS CONGENITA.	8
- CLASIFICACION DE LA MG.	8
- CUADRO CLINICO.	10
- DIAGNOSTICO DE LA MG.	13
- CRISIS MIASTENICA Y CRISIS COLINERGICA.	17
- DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DE LA MG.	18
- OTROS SINDROMES MIASTENICOS.	19
- ENFERMEDADES Y SINDROMES ASOCIADOS A MG.	21
- MEDICAMENTOS CONTRAINDICADOS EN MG.	22
- TRATAMIENTO DE LA MG.	23
- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y OBJETIVO	32
- PACIENTES Y METODOS	33
- RESULTADOS.	35
- TABLAS.	37
- DISCUSION	42
- CONCLUSIONES.	44
- BIBLIOGRAFIA.	45

ANTECEDENTES CIENTIFICOS.

La Miastenia Gravis (MG) es un trastorno autoinmune - causado por anticuerpos directamente contra receptores nicotínicos de acetilcolina del músculo esquelético (1), se caracteriza por debilidad y fatiga anormal del mismo; su etiología es aún desconocida.

La primera descripción de esta enfermedad se atribuye a Thomas Willis (1672); sin embargo otros se la atribuyen a Wilks (1877) y el haber advertido además que el bulbo estaba libre de enfermedad, a diferencia de otros tipos de parálisis bulbar.(2). Sin embargo, parece ser que el primer caso de MG reconocido en América, fue padecido por un jefe indio nativo americano llamado Opechankanough en los primeros días de la colonización en 1644 en Jamestown, Virginia.(3)

Una descripción razonable fue la de Erb (1878) quien la clasificó como una parálisis bulbar sin lesión anatómica; otra fue la de Golfam (1893) denominándose durante muchos años como síndrome de Erb-Golfam, estableciendo también la parálisis transitoria causada por el curare lo cual sirvió de modelo a Oppenheim (1887) y a Jolly (1895) quien fue el primero en emplear el término Miastenia Gravis y le añadió el adjetivo "seudoparalítica", para indicar la falta de alteraciones en la autopsia. Fue también Jolly quien demostró por primera vez que la debilidad miasténica del músculo podía reproducirse mediante estimulación farádica de su nervio motor y que el músculo "fatigado" respondía entonces a la estimulación galvá

nica. Curiosamente sugirió el empleo de la fisostigmina como una forma de tratamiento, pero el tema no progresó hasta que Remen (1932) y Walker (1934) demostraron el valor terapéutico de la droga y muy pronto (1935) se utilizó su análoga la Neostigmina. (2) (4).

En 1901 Laquer y Weigert reconocieron la relación entre la MG y la glándula tímica y, en 1949, Castleman y Norris describieron detalladamente las alteraciones anatomopatológicas de la glándula; ya Blalock, en 1939, había utilizado la timectomía como tratamiento de este padecimiento. Dale y Feldberg (1935) confirmaron el papel de la acetilcolina en la transmisión neuromuscular. Simpson (1960) sugirió que el eslabón entre el timo y el músculo era de carácter inmunológico con producción de anticuerpos contra los receptores de la acetilcolina y las placas terminales. En la década de los setentas, Engel y Fambrough descubrieron que la lesión residía en la membrana postsináptica. (4)

En 1973, un hallazgo casual de Patrick y Lindstrom, de que los animales producían un anticuerpo contra la proteína receptora de acetilcolina, purificada de las electroplacas de la anguila eléctrica, confirmaba la posibilidad del mecanismo autoinmune y demostraron la presencia de anticuerpos antirreceptores de acetilcolina en pacientes que padecían la enfermedad. (4) Desde entonces esta hipótesis autoinmune ha sido aceptada, justificando así el tratamiento moderno.

FISIOPATOLOGIA Y PATOGENIA DE LA MIASTENIA GRAVIS:

El bloqueo miasténico se manifiesta por el decrecimiento progresivo de la amplitud de los potenciales de unidad motora bajo estimulación. Por otra parte los registros intracelulares muestran una importante disminución de la amplitud de los micropotenciales de placa (mepps); ahora bien, los mepps corresponden a la eyección esporádica de acetilcolina por la extremidad presináptica.

Estas comprobaciones han conducido a la elaboración de una teoría presináptica: el bloqueo resultaría de un déficit de cada vesícula de acetilcolina.

Sin embargo, las alteraciones del músculo miasténico no pueden ser olvidadas. Se han descrito con el nombre de linforragias, infiltrados celulares linfocitarios con frecuencia en contacto de una fibra muscular necrosada; existe también una atrofia, sin signos inflamatorios, de ciertas fibras musculares. Sobre todo, las coloraciones de la colinesterasa han puesto en evidencia anomalías morfológicas de las placas motoras cuya significación ha sido precisada en microscopía electrónica: ensanchamiento del espacio sináptico con desaparición de los pliegues de la membrana postsináptica. Las modificaciones anatómicas de la relación entre los elementos pre y postsinápticos pueden explicar la reducción de los mepps; esta interpretación ha sido confirmada por la demostración de una reducción considerable del número de receptores de la acetilcolina en el miasténico.

El fallo de la transmisión neuromuscular es debido a que un potencial presináptico engendra sobre la vertiente muscular de la placa un potencial postsináptico cuya amplitud es inferior o ligeramente superior al umbral de despolarización, que es la condición necesaria para que un potencial se propague al conjunto de la fibra muscular. En razón de un muy débil margen de seguridad toda disminución de amplitud del potencial presináptico tiene como consecuencia un bloqueo de transmisión. Esta reducción de amplitud moderada se produce normalmente durante la llegada de estímulos iterativos. Así se explica la progresividad del bloqueo miastónico.(5)

La MG se reconoce como padecimiento autoinmune desde que se encontró, como causa principal del problema, la presencia de autoanticuerpos contra los receptores de acetilcolina (RACH). La mayoría de los RACH se localizan en las crestas de las hendiduras postsinápticas de la placa neuromuscular, estos receptores son glicoproteínas de aproximadamente 11nm y la función de ellos es permitir el flujo de la corriente a través de canales iónicos; esto se ha demostrado al estudiar y analizar el ruido que se produce en esos instantes mediante técnica de implantación de microelectrodos.(6).

Los Ac anti-RACH están presentes en aproximadamente un 80% de pacientes con MG y su papel en la patología de la misma está bien establecido. Sin embargo, los títulos de Ac anti-RACH no siempre se correlacionan con la severidad de la enfermedad.(1)(7)(8). Otros estudios recientes han reportado

que preparaciones de inmunoglobulinas de pacientes miasténicos con títulos de Ac anti-RACH produjeron MG en ratones, lo cual sugiere la presencia de otros factores más íntimamente relacionados, que podrían participar en la patogénesis de la MG. (9).

La asociación de algunas formas de MG con genotipos - HLA específicos, implica que la susceptibilidad al desarrollo de algunas formas de MG es genéticamente controlada(6) y algunos autores han sugerido que el factor genético podría tener varias expresiones, presentándose en parientes de miasténicos con manifestaciones de enfermedades tiroideas, anemia perniciososa, diabetes mellitus y artropatías, además se ha encontrado frecuente asociación con haplotipos HLA-A1,-B8 y DW3, aunque ésta no es directa ni obligatoria. Otros sistemas de antígenos de histocompatibilidad, tales como el antígeno LD, pueden mostrar una asociación más fuerte con MG y otras enfermedades autoinmunes; los factores genéticos constituirían probablemente factores de riesgo para enfermedades autoinmunes. (7)

Algunos trabajos sobre asociación de HLA y miastenia grave demuestran que esta asociación varía entre los diferentes grupos étnicos: HLA-B8 y DR3 en caucásicos, HLA-BW21 y -BW35 en hindúes, HLA-DR4 en chinos, HLA-B8 y DR5 en negros americanos, y DRW8 y DRW9 en japoneses. (10-11-12-13) (14). También se ha investigado la actividad de Ac antifilamina, anti-vinculina y antitropomiosina en pacientes miasténicos. La filamina, la vinculina y la tropomiosina son proteínas citoes--

queléticas que existen en células musculares y no musculares. La filamina y la vinculina se concentran en la unión neuromuscular, especialmente en la membrana postsináptica, haciendo parte de la membrana citoesquelética la cual soporta la superficie subsináptica de los RACH. La tropomiosina está localizada por fuera de los filamentos delgados y no se ha descrito como presente en la unión neuromuscular. (15).

El Timo juega un papel esencial en la patogénesis de la MG, ya que es bien sabido que a menudo muestra anomalías morfológicas en esta enfermedad (hiperplasia o timoma) - aunque el significado de estos cambios no está del todo aclarado. La mayor parte del timo normal está compuesta por linfocitos (llamados timocitos) y un estroma reticulendotelial formado por epitelio y células fagocíticas; además hay pocas células místicas y una matriz extracelular de origen mesenquimatoso. (16)

Los TIMOMAS son definidos como neoplasias de células epiteliales tímicas. Esta definición excluye los linfomas tímicos. Los timomas se han observado en el 5-20% de los pacientes miasténicos. La HIPERPLASIA TIMICA puede ser definida en términos de aumento tímico, inmunohistológicamente revela gran cantidad de células B. (16) El papel del timo en la patogénesis de la MG es fuertemente sugerido por: la alta incidencia de centros germinales tímicos, la presencia de timomas en miasténicos, y los efectos clínicos favorables de la timectomía. Sin embargo, los cambios morfológicos del timo no son es

pecíficos de la MG, ya que estos centros germinales pueden encontrarse en otras enfermedades autoinmunes, además de que el timoma no siempre está asociado a MG. En lo que a la timectomía concierne, sus efectos benéficos han sido demostrados en ciertos casos bien documentados (17) (18), pero estos efectos no son siempre logrados, aún en casos con hiperplasia tímica. Varios estudios han reportado la disminución de los niveles de Ac anti-RACH en suero después de la timectomía (19) (20), mientras que otros estudios concluyen que la timectomía tiene un inconsistente efecto en los títulos de Ac anti-RACH. (21) - Se asume que el antígeno de los Ac anti-RACH se originan de las células mides y/o linfocitos en el timo. (15)

Los anticuerpos antimúsculo esquelético se han reportado como específicos o bien estrechamente relacionados con timoma. (15)

MIASTENIA GRAVIS NEONATAL: Un 12% de los niños nacidos de madres miasténicas pueden presentar síntomas neuromusculares en los primeros días de vida, esto se puede manifestar como llanto débil, dificultad en la succión, niño hipotónico, etc. La alteración es autolimitante y estos síntomas tienen una duración de 3 semanas con un rango de 1 a 6 semanas, aunque el defecto de transmisión, en ocasiones, se detecta mucho tiempo después. La MG neonatal no está relacionada con la severidad o con la duración de la enfermedad en la madre, ni a ninguna otra alteración de los síntomas maternos en el transcurso del embarazo ni con la timectomía; se encuentra en forma temprana

un factor circulante que se piensa sea un anticuerpo receptor IgG materno. Muchos estudios han reportado la presencia de Ac anti-RACH en el suero de niños sanos y en afectados hijos de madres miasténicas. (22)

MIASTENIA GRAVIS CONGENITA: es el término que se aplica a los niños miasténicos nacidos de madres no afectadas por la enfermedad. (23) Más de uno de los hermanos puede estar afectado. (24). En numerosos casos los movimientos fetales están disminuidos, y durante el período neonatal se suele observar dificultades en la alimentación y un llanto débil; los síntomas iniciales no son tan graves como en la MG neonatal y, por tanto, es más difícil establecer el diagnóstico. Unos pocos pacientes experimentan remisión completas espontáneas, pero de ordinario el curso de la enfermedad se prolonga con síntomas leves que son, en cierto modo, refractarios tanto al tratamiento médico como al quirúrgico. (25)

CLASIFICACION DE LA MG: En 1965 Simpson(7) clasificó a la miastenia gravis de la siguiente manera:

I.- MG Ocular.

IIa.- MG generalizada leve con poca progresión; sin crisis miasténica y fármaco-sensible.

IIb.- MG moderada generalizada, con compromiso esquelética y bulbar severo pero sin crisis miasténica; la respuesta a los fármacos es menos satisfactoria.

III.- MG aguda fulminante: progresión rápida de síntomas seve

ros con crisis respiratoria y pobre respuesta a la medicación, alta incidencia de timomas, mortalidad elevada.

IV.- MG tardía severa; lo mismo que en III pero toma 2 años en llegar a la clase I o II; puede presentar crisis - miasténica, existe alta mortalidad.

Esta clasificación de Simpson fue modificada posteriormente por Perlo, (7) así:

I.- Forma ocular.

IIa.- Forma generalizada moderadamente severa con compromiso ocular.

IIb.- Forma generalizada moderadamente severa con afectación ocular y levemente bulbar.

IIc.- MG generalizada moderadamente severa con compromiso bulbar.

III.- Forma grave y aguda que se desarrolla en semanas o meses; afectación bulbar muy importante.

IV.- Forma tardía con severa afectación bulbar.

Actualmente la clasificación más usada es la de Osserman(26)

I.- Localizada, generalmente restringida a los músculos extraoculares.

IIa.- Generalizada benigna con alteración ocular y general - pero sin afección bulbar y sin compromiso respiratorio.

IIb.- Generalizada con compromiso bulbar, ocular y esquelético, pero sin afección respiratoria.

III.- MG aguda (crisis miasténica) con ataque severo a la musculatura bulbar, respiratoria y generalizada.

IV.- MG tardía severa: instalación progresiva de un cuadro similar al estadio III.

CUADRO CLINICO:

La MG no tiene predilección geográfica ni racial, ocurre en todas las edades y en ambos sexos, aunque las mujeres se ven afectadas dos veces más que los hombres durante la vida adulta joven; con el incremento de la edad la proporción se va nivelando (1:1). La frecuencia máxima para las mujeres es en el tercer decenio, mientras que en los hombres la frecuencia es más elevada en el sexto y séptimo decenios. Los casos familiares son poco comunes y no ha sido identificado un patrón genético. Sin embargo hay una frecuencia más elevada de la esperada para padecer otros trastornos autoinmunes en los parientes de los enfermos con MG, así como en el paciente mismo. (2) (27)

La MG se caracteriza por debilidad y fatigabilidad del músculo esquelético, su inicio puede ser insidioso pero con frecuencia es subagudo y rara vez agudo. Los síntomas más comunes son ptosis palpebral uni o bilateral, y diplopía, resultante del compromiso de los músculos extraoculares, esto se presenta en el 90% de los casos; con frecuencia es transitoria e intermitente, pero puede persistir produciendo una parálisis completa de los movimientos oculares. (27) Las pupilas nunca se afectan en vista de que su acción está dada por musculatura lisa. Algunos pacientes muestran alteraciones en los

movimientos sacádicos oculares. (28) En un 70% los músculos faciales y laríngeos se debilitan, la afección facial da lugar a una característica sonrisa cuando los labios se elevan pero no se retraen, semejando una mueca. La lengua puede mostrar atrofia selectiva lo cual origina surcos triples longitudinales que, aunque raros, son característicos de la MG. (2) (7)

La debilidad de la musculatura orofaríngea puede causar sofocación, aspiración de los alimentos y regurgitación nasal. En estos casos la voz tiende a ser nasal, débil y en ocasiones tan fatigable que se hace ininteligible en las conversaciones prolongadas.

Con el compromiso de los músculos maseteros se presenta dificultad para la masticación, llegando hasta impedir el cierre de la boca, dando el "signo de la mandíbula colgante", lo que lleva al paciente a tener la mano abajo del maxilar, tanto para cerrar la boca como para sostener la cabeza, ya que coincide frecuentemente con la debilidad de los músculos extensores del cuello. La afección de los músculos de las extremidades y de la cintura escapular limita, en ocasiones, la ejecución de actos cotidianos en el paciente, las extremidades superiores se afectan con mayor frecuencia que las inferiores. El diafragma y la musculatura torácica son afectados, afortunadamente, de manera más tardía; sin embargo, cualquier músculo o parte del mismo puede afectarse y generalmente la distribución es asimétrica. (7)

En ocasiones el primer síntoma observado por el pa -

ciente es dificultad para la deglución, por lo cual son inicialmente manejados por otras especialidades como portadores de trastornos no neurológicos.

Se dice que un 20% de los pacientes con MG solo muestran compromiso de músculos extraoculares y son considerados dentro de la clasificación de Osserman como MG ocular (tipo - I). Si progresa y afecta otras partes del cuerpo se le designa como MG generalizada. (27) La debilidad se exagera durante el ejercicio y varía en el curso del mismo día progresando - clásicamente hacia la tarde; la atrofia muscular puede aparecer en pacientes de edad avanzada, pero es rara. En algunos - pacientes pueden encontrarse los reflejos osteotendinosos - - exaltados y puede haber clonus, con respuesta plantar flexo--ra. La ausencia persistente de algunos reflejos osteotendino--sos podrían sugerir que la debilidad puede deberse a síndrome miasténico secundario a neoplasia, pero la ausencia localⁱzada sería manifestación de atrofia muscular. Normalmente no hay compromiso de la sensibilidad aunque han sido reportados algunos casos con trastornos de la misma en forma inexplica--ble, especialmente anestesia transitoria trigeminal. (7)

La remisión espontánea puede ocurrir en algunos pa--cientes, lo cual persiste por años; en otros el curso de la - enfermedad es fluctuante, a menudo con un solo grupo muscular. Afortunadamente, no es frecuente que la enfermedad siga un - curso progresivo hasta insuficiencia respiratoria y/o debili--dad severa.

Los síntomas de la enfermedad son frecuentemente precipitados por factores ambientales, emocionales y físicos. - Las enfermedades virales, cirugías, menstruación, embarazo, - inmunizaciones y otros factores físicos pueden precipitar un cambio en la expresión de la MG, aunque no una dirección predecible.

Las anomalías tímicas son comunes en la MG. El timoma se dice que está presente en el 10% de pacientes miasténicos, sobre todo en mayores de 30 años. Pacientes sin timoma usualmente presentan hiperplasia tímica, caracterizado por - centros germinales tanto en la corteza como en la médula del timo. La hiperplasia es muy común en pacientes jóvenes y rara en pacientes de edad avanzada. (27)

DIAGNOSTICO DE LA MG:

La MG puede ser diagnosticada con certeza con base en el cuadro clínico; cuando éste no es tan claro, se hace necesario realizar maniobras de agotamiento como mirar al techo - durante 2-3 minutos, observándose caída de los párpados, lo - cual mejora tras un breve descanso. Cualquier otro grupo muscular afectado puede examinarse de modo similar; otra manio--bra es la llamada "efecto Walker": Mary Walker (1938) conside--ró que la fatiga de los músculos del antebrazo podrían indu--cir parálisis de los músculos extraoculares en el paciente - miasténico, se describió que había ptosis palpebral después - de la aplicación de un torniquete, el cual impide el retorno_

venoso en esa extremidad sometida al ejercicio. Patten (1975) postuló que los músculos ejercitados bajo condiciones hipóxicas liberan muchas sustancias inhibitorias de la función muscular; argumentó que el ácido láctico puede afectar adversamente a la función del músculo normal y al miasténico y que esto sucedería en el fenómeno de Mary Walker, posiblemente bajando los niveles séricos del calcio el cual puede disminuir la liberación de ACh. (7) (27) A menudo se realizan otras pruebas para confirmar la enfermedad: farmacológicas, electromiográfica y de laboratorio.

PRUEBAS FARMACOLOGICAS: Cloruro de edrofónio (tensilón) y bromuro de neostigmina (prostigmina) han sido utilizados desde 1950. (27). El edrofónio es usado más a menudo por su acción rápida y breve duración, la sintomatología mejora a los 30-60 segundos y puede persistir durante varios minutos. Se pueden presentar falsos-positivos; así como falsos-negativos ya sea porque el músculo es muy débil o bien refractario al medicamento. (27). Existen controversias entre algunos neurólogos por la forma de aplicación del tensilón como prueba diagnóstica. La prueba es más fácilmente administrada por dos personas (uno aplica la inyección y el otro examina al paciente): Se aplican 2 mg (0.2ml) IV y se observa al paciente durante 1-2 minutos; si hay mejoría, se considera positiva la prueba; si se desea, una segunda aplicación de 2mg puede regresar los síntomas definitivamente y ayuda a confirmar el diagnóstico.- Si -

no hay mejoría, se inyectan 3mg (0.3ml), y se observa al paciente 1-2 minutos. Si la prueba no es positiva se inyectan los 5mg restantes (0.5ml) y se observa al paciente por 3-5 minutos más. Si se presentan reacciones secundarias durante la prueba, es necesaria la atropina IV de 0.4 a 0.6mg. Algunas veces se usa la prueba con un testigo placebo como solución salina. Si el músculo seleccionado como testigo es incuestionablemente anormal, no es necesario el placebo. (29) (30)

Durante la inyección del tensilón el paciente a menudo experimenta aumento de salivación, ligera sudoración, fasciculaciones periorales o periorbitarias y ocasionalmente náuseas. Otras reacciones secundarias muy raras son la hipotensión y la bradicardia. El asma bronquial o disritmias cardíacas son contraindicaciones relativas para la prueba con tensilón. (29) (30)

Otra prueba diagnóstica se puede hacer con Metilsulfato de Neostigmina (prostigmine) de 0.5 a 2.0 mg (0.04mg/kg) - intramuscular, el efecto es más lento manifestándose a los 10-30 minutos, llegando a su actividad máxima en 1-2 horas. El efecto desaparece a las 3-4 horas y la aplicación previa de atropina puede prevenir los efectos secundarios muscarínicos. (2) (31)

La prueba del curare solamente debe ser considerada - su realización cuando el diagnóstico no es seguro tras las pruebas con edrofonio y neostigmina; su uso es muy peligroso y debe hacerse, si se hace, en una unidad de terapia intensi-

va; puede hacerse sin peligro en casos de MG ocular. (31) (32)

Otra prueba es mediante la "estimulación repetitiva - supramáxima". Una amplitud que decrece en un 10% entre la primera y la quinta respuesta es generalmente indicativa de defecto en la transmisión neuromuscular. Esta prueba puede ser negativa especialmente en pacientes con miastenia gravis ocular. (27)

La identificación de Ac anti-RACH en suero se dice que es un seguro test diagnóstico. Recientes estudios muestran una incidencia de un 51% de Ac detectables en pacientes con MG ocular y de 82% en MG generalizada. Esto fue determinado mediante el método ELISA y/o radioinmunoensayo con I^{125} - α -Bungarotoxina, no habiendo relación entre los títulos de Ac y la severidad de la enfermedad. (27) (33)

Se han utilizado otras pruebas, especialmente en la MG ocular, que incluyen: tonometría ocular, electroistagmometría, timpanometría y electro-oculografía. (27) (28) La Biopsia muscular no muestra cambios histológicos específicos. Al comienzo generalmente se observan cambios inflamatorios inespecíficos (linforragias) que luego desaparecen. En casos avanzados se puede encontrar signos de atrofia muscular por desuso. La biopsia muscular, por lo tanto, es de poco valor para distinguir la MG de otras afecciones neuromusculares.

CRISIS MIASTENICA Y CRISIS COLINERGICA.

Crisis puede ser definida como una rápida disminución de la función neuromuscular, conduciendo a una marcada debilidad de la musculatura respiratoria y generalmente bulbar, requiriendo terapia de soporte. La debilidad puede deberse a una deficiencia relativa de acetilcolina (crisis miasténica) o a un exceso relativo de acetilcolina (crisis colinérgica).

(4) Los cambios en la absorción de la medicación o el empeoramiento natural de la enfermedad pueden causar aumento de la debilidad que puede ser súbita, mostrándose como crisis miasténica y requiriendo un aumento de drogas anticolinesterásicas.

La crisis colinérgica se puede presentar dado que las drogas anticolinesterasa pueden ocupar los mismos receptores que la acetilcolina, y un exceso de anticolinesterasa reduce la transmisión neuromuscular. El efecto tipo curare de las drogas anticolinesterasa les da una curva dosis-respuesta en forma de campana y crea un serio riesgo terapéutico(31) Los anticolinesterásicos llegan a producir, con cierta frecuencia, efectos muscarínicos, los cuales pueden ser moderados como cólico, diarrea y náusea, siendo los más frecuentes; los efectos más severos no son tan comunes y cuando se presentan nos orientan a pensar que la dosis del medicamento se acerca a un nivel peligroso, estos efectos se caracterizan por vómito, hipersalivación, diaforesis, lagrimeo, palidez y miosis, siendo este último el dato más valorable de peligro inminente (no

debe permitirse que se contraigan por debajo de los 2mm) y - son los pacientes que reciben altas dosis de anticolinesterásicos los más propensos a estas crisis colinérgicas. (7-32).

La hipotensión arterial es otro efecto secundario y - en casos más severos la confusión y el coma indican bloqueo - de la sinapsis cerebral. Si se sospecha debilidad por sobredosis de anticolinesterásicos y los efectos muscarínicos no se presentan, debe realizarse prueba con tensilón para diferenciarlo de una crisis miasténica. (7) (32)

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DE LA MG:

Es, en teoría, extensivo a todas las enfermedades que puedan causar debilidad de los músculos inervados por nervios craneales y los músculos del tronco y de las extremidades. En la práctica clínica la diferenciación es generalmente sencilla, las pruebas farmacológicas y la electromiografía ayudan a confirmar el diagnóstico. (4)

La sintomatología de la MG puede precipitarse por alteraciones emocionales y es debido a esto, por lo que en un - alto porcentaje estos pacientes son diagnosticados como histéricos y manejados como tal a base de benzodiazepínicos o antidepresivos, los cuales están contraindicados en la MG.

La forma intermitente de presentación de los síntomas y la frecuente presencia de diplopia, así como la disartria y otros síntomas bulbares pueden sugerir Esclerosis Múltiple. -

Las alteraciones endócrinas, particularmente la tirotoxicosis, pueden causar debilidad que se exagera con el esfuerzo, así como también las enfermedades de neurona motora, parkinsonismo y neuropatía periférica. La parálisis periódica familiar, los estados hipokalémicos, la mioglobinuria paroxística y - - otras alteraciones causadas por parálisis transitoria igualmente pueden confundirse con MG. (7)

Existen otras condiciones mucho más difíciles de diferenciar de la MG y son las llamadas "pseudoptosis", miopatía mitocondrial, y los síndromes congénitos con parálisis faciales y extraoculares, sin dejar de incluir la miopatía ocular, la ptosis congénita y el síndrome de Von Graefe-Moebius. Si su presentación es de músculos extraoculares, la limitación en los movimientos oculares de causas supranucleares incluyen la parálisis supranuclear progresiva, oftalmoplejia plus, degeneración espinoocerebelosa y olivopontocerebelosa. En estos casos se diferencian por la fluctuación de la sintomatología en la MG y porque no hay ptosis, además se agregan otros síntomas o signos. (4) (7)

OTROS SINDROMES MIASTENICOS:

El síndrome miasténico de Eaton-Lambert está caracterizado clínicamente por debilidad, fatigabilidad y atrofia de músculos proximales; respeta los músculos extraoculares y bulbares relativamente, aunque en ocasiones éstos pueden ser los síntomas de presentación. La debilidad creciente tras el ejer

cicio califica a este cuadro de miasténico; pero, como apuntaron originalmente Eaton y Lambert, puede haber un aumento temporal de la potencia muscular durante las primeras contracciones. Los reflejos osteotendinosos están a menudo disminuidos, y hay diferencias en la respuesta electromiográfica. (6) (32) - Sin embargo, algunos estudios han demostrado que en ocasiones no existen diferencias. (34) Otras quejas son dolor agudo, sequedad de boca y parestesias. Este síndrome se ha asociado a carcinoma de células avendulares de bronquios, así como a cáncer de mama, próstata, estómago y recto. No se encuentra tumor en un 20% de los pacientes. También se ha descrito en sarcoidosis. (32).

Existe evidencia de que el Eaton-Lambert es una enfermedad autoinmune; esta posibilidad es sostenida por su respuesta a corticosteroides, así como a otros inmunosupresores y a la plasmaféresis. (6) (35)

Se han descrito también la deficiencia congénita de acetilcolinesterasa en la placa terminal, el síndrome del canal lento, deficiencia congénita de RACH en la placa terminal, así como otros síndromes miasténicos congénitos. (6)

Un padecimiento llamado Kubisagari ("el que deja caer la cabeza") fue descrito en Japón a finales del siglo XIX, caracterizada por ptosis y fatigabilidad de la musculatura cervical; se presenta ante una situación mantenida de carencia alimentaria, como puede darse en un campo de prisioneros de guerra (36), la aplicación de tiamina hace desaparecer los sín

tomas.

Se ha descrito también, por parte de los franceses, - la debilidad muscular de tipo miasténico en los masticadores_ de tabaco que ha fermentado *Clostridium perfringens* como resultado de la contaminación. Generalmente este organismo produce miositis severa (gangrena gaseosa) y es posible que el responsable de los síndromes descritos fuera un daño muscular mínimo; pero es importante considerar la posibilidad de una exotoxina como la que produce el *Clostridium Botulinum*.

ENFERMEDADES Y SINDROMES ASOCIADOS A MG:

Muchos reportes han confirmado que la miastenia gravis es frecuentemente acompañada por otras formas de enfermedades autoinmunes; sin embargo algunos son reportes de casos aislados. A continuación recopilamos datos dados por Lisak(4), Monden(37) y Kurlan(38)

Tímo: Hiperplasia, timoma.

Tiroides: Hipo o hipertiroidismo.

Artritis reumatoide.

Lupus eritematoso sistémico.

Dermatomiositis y polimiositis.

Anemia hemolítica.

Anemia perniciosa.

Púrpura trombocitopénica idiopática.

Vitiligo.

Pénfigo.

(continúa enfermedades asociadas a MG)

Esclerosis Múltiple.

Sarcoidosis.

Colitis ulcerativa y membranosa

Leucemia y linfoma no Hodgkin

Mieloma múltiple.

Esclerodermia.

Diabetes mellitus.

Macroglobulinemia de Waldenström.

Linfosarcoma.

Síndrome de Sjögren.

Osteoporosis.

Crisis convulsivas.

Síndrome de Meigs's

MEDICAMENTOS CONTRAINDICADOS EN MG:

Algunos medicamentos inhiben la producción o liberación de acetilcolina y otros son bloqueadores de receptores de acetilcolina o de la respuesta muscular. Las drogas con efectos bloqueadores neuromusculares leves, y los sedantes, que pueden causar depresión respiratoria, están contraindicados en la MG. Las drogas comunes de este tipo incluyen: (4) (7)

(31)

Curare	Estreptomina
Eter	Neomicina
Quinina	Amikacina
Quinidina	Polimixina

Procainamida	Bacitracina
Propranolol	Colistina
Lidocaina	Viomicina
Gentamicina	Tetraciclina
Kanamicina	Penicilamina
Penitoina	Barbitúricos
Benzodiazepinas	Tobramicina
Morfina	Carbonato de litio

La clorpromazina y los antidepresivos tricíclicos se pueden utilizar, en algunos casos, en dosis bajas.

Los corticosteroides, la adrenocorticotrofina y la tioroxina pueden causar deterioro temporal en los pacientes miasténicos. Los enemas pueden bajar el factor de seguridad, desconociéndose su mecanismo. (7)

También se ha reportado como causa de incremento de la debilidad, en pacientes con MG, la administración intravenosa de material de contraste yodado (39) (40) (41); mientras que otros estudios (42) han concluido que los agentes de contraste no están contraindicados.

TRATAMIENTO DE LA MG:

Se pueden considerar dos formas de tratamiento en la MG: la sintomática y la inmunológica.

Los anticolinesterásicos, usados desde 1930, siguen constituyendo el tratamiento sintomático de primera elección;

actúan inhibiendo a la acetilcolinesterasa (AChE) haciendo - que la acetilcolina (ACh) se acumule en los sitios receptores colinérgicos y por ende son potencialmente capaces de producir efectos equivalentes a una excesiva estimulación de receptores colinérgicos en toda la extensión de los sistemas nervioso central y periférico. (43)

La Fisostigmina, también llamada eserina, es un alcaloide obtenido del haba de Calabar, semilla madura seca de la "Physostigmina venenosum" Balfour, planta perenne del trópico en Africa Occidental, traída a Inglaterra en 1840 y las primeras investigaciones de sus propiedades farmacológicas se deben a Christison (1855), Fraser (1863) y Argyll-Robertson - (1863). El alcaloide puro fue aislado en 1864 por Jobbst y - Hesse y lo llamaron Fisostigmina. Uno de sus precursores, la Neostigmina, fue introducida en la terapéutica en 1931 por su acción estimulante sobre el tracto intestinal. Luego se comprobó su efectividad en la terapia sintomática de la MG. (43)

MECANISMO DE ACCION: Los anticolinesterásicos son compuestos cuaternarios que inhiben reversiblemente a la enzima combinándose ya sea en el centro activo o en un sitio especialmente alejado del mismo y llamado sitio aniónico periférico. El potente inhibidor reversible "edrofonio" se une selectivamente al centro activo y tiene una acción breve debido a la reversibilidad de su unión a AChE y la rápida eliminación por los riñones. La fisostigmina y la Neostigmina son hidrolizadas -

por la AChE, pero mucho más lentamente que ACh. (43)

ABSORCION, DESTINO Y EXCRECION: Los anticolinesterásicos se absorben mal después de su administración por vía oral, en forma tal que se necesitan dosis mucho mayores que por vía parenteral. La neostigmina es destruida por esterazas plasmáticas, y en la orina se excreta alcohol cuaternario y el compuesto original. La piridostigmina y su alcohol cuaternario son también las entidades predominantes en la orina después de la administración de esta droga al hombre. (43)

DOSIS Y PRESENTACIONES: (Ver Tabla 1)

Los Anovulatorios orales han sido propuestos también como tratamiento, esto con base en la observación común de la agravación de los síntomas, en algunas pacientes, después de la ovulación; el efecto se debe a la supresión de la producción de aldosterona que sigue a la secreción de progesterona en la segunda fase del ciclo menstrual. Se cree que la aldosterona interfiere con el intercambio electrolítico necesario para mantener la precaria excitabilidad neuromuscular en los pacientes miasténicos. (44)

(Tabla 1) INHIBIDORES DE LA COLINESTERASA USADOS EN EL TRATAMIENTO DE LA MG.

	Dosis única p/adultos	Dosis única p/niños	Dosis neonatal y lactantes	Duración aproximada del efecto	Preparaciones disponibles
Bromuro de Neostigmina (prostigmine)	15 mg VO	10 mg VO	1-2 mg VO	2-3 hrs.	tabs 15 mg
Metilsulfato de neostigmina (prostigmine iny.)	0.5-1 mg. IM-IV-SC	0.1 mg	0.05 mg.	2-3 hrs.	0.25mg/ml= 1ml 0.5 mg/ml=1 y 10ml 1.0 mg/ml=10ml
Bromuro de piridostigmina (mestínón)	60 mg VO 2mg IM-IV	30mg VO 0.5-1.5mg/kg	4-10 mg 0.1-0.5mg	3-4 hrs.	tab.60 mg jbe.60mg/5ml. Iny.10mg=2ml
Mestínón-Timespan	180 mg VO			8-10 hrs.	tab.180 mg
Cloruro de Ambenonio (Mytelase)	10 mg. VO			8 hrs.	Tab. 10 mg Cap. 25 mg
Cloruro de edrofonio* (Tensilón)	10 mg VO	0.2mg/kg	0.2mg/kg	2-20 min.	10mg/ml de 1 y 10 ml

* Se usa como prueba diagnóstica o en crisis.

El tratamiento inmunológico se realiza con el fin de disminuir o eliminar los Ac anti-RACH circulantes, para de esta manera corregir la anomalía inmunológica.

La timectomía puede considerarse la forma más temprana de tratamiento inmunológico. Fue introducida en el manejo de la MG, por primera vez, por Blalock en 1941, siendo practicada inicialmente para el tratamiento de timomas y posteriormente se utilizó en la remoción de tejido tímico normal. (27). El abordaje quirúrgico transesternal o transcervical se ha prestado a discusión (45) (46). Está bien establecido que la timectomía produce mejores resultados en pacientes adolescentes y en adultos jóvenes con MG generalizada, y es indicación absoluta en todos los pacientes con timoma. En los pacientes con MG ocular, niños y en ancianos su utilidad es controversial. (27) Se dice que alrededor del 30% de los pacientes con timoma tienen MG y el 10% de los pacientes miasténicos tienen timoma. (31). La tomografía computada torácica ha sido el estudio radiológico indicado, para la detección de afección tímica. (47).

En lo que respecta a la terapia corticosteroidea, la hormona adrenocorticotrófica (ACTH) fue introducida, por primera vez, como tratamiento de la MG en la década de 1950; sin embargo, debido a severo deterioro agudo al comienzo del tratamiento, disminuyó su uso. A partir de 1960 se informó que después del deterioro inicial con ACTH-terapia, el paciente miasténico mejoraba notablemente reiniciándose entonces va-

rios estudios. La ACTH se utiliza por períodos cortos (10--15 días) a la dosis de 100 U/día en forma intravenosa en infusión lenta durante 6-8 horas(4)(31)(48). Actualmente uno de sus usos es en el preoperatorio para mejorar la fuerza del paciente, como preparación para la timectomía.

La prednisona, al igual que la ACTH, se comenzó a utilizar como tratamiento de la MG a partir de la década de 1950. Recientes estudios han reportado buenos resultados con su uso, y en los últimos cinco años se ha utilizado en diferentes modalidades: Prednisona diaria en altas dosis (60-100 mg); prednisona en días alternos en altas dosis (60-100 mg/dosis); prednisona en dosis bajas días alternos (5-25 mg/dosis), incrementándola hasta dosis altas de acuerdo a la respuesta.(49)(50). Generalmente los esteroides producen aumento de la debilidad unos cinco días después de comenzar la terapia, iniciándose la mejoría unos doce días después. La dosis alta se mantiene hasta que se estabilice la mejoría (durante unas dos semanas). La dexametasona ha sido igualmente utilizada en la MG aunque no como primer tratamiento. (31)

El uso de esteroides conlleva, en muchas ocasiones, a complicaciones y serios efectos secundarios y entre los más comunes tenemos: Aspecto cushingoide y aumento de peso, cataratas, acné, diabetes mellitus, hipertensión arterial, osteoporosis, necrosis aséptica de fémur, infecciones, úlcera péptica y glaucoma.(49) Durante el uso de esteroides se recomienda suplemento de potasio y la restricción de sodio y carbohi-

dratos.

Hay formas de la enfermedad que se controlan adecuadamente con el manejo usual a base de anticolinesterásicos, ti-mectomía y esteroides; pero existen otras formas generalmente más severas que no responden a tal manejo; en estas situaciones se han propuesto y usado esquemas de tratamiento a base de citotóxicos. El uso de éstos se inició a fines de la década de los sesentas en países europeos siendo los más usados - la ciclofosfamida y la azatioprina (51). Más recientemente se está utilizando la ciclosporina.

La ciclofosfamida es parte de los agentes alquilantes cuyas acciones farmacológicas más importantes son aquellas - que perturban los mecanismos fundamentales de crecimiento celular, actividad mitótica, diferenciación y función de las células. Se ha demostrado su efectividad en neoplasias malignas seleccionadas. Por su efecto inmunosupresor se ha utilizado - recientemente en enfermedades de tipo inmunológico. En la MG - se ha aplicado sola o combinada con la azatioprina; se absorbe bien por vía oral y también se ha administrado intravenosa e intramuscular. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan una hora después de la administración oral y su vida media en plasma es de siete horas. La dosis diaria en MG ha sido de 2-3 mg/kg vía oral o intravenosa. Entre sus efectos secundarios están la alopecia, náuseas, vómitos, ulceraciones mucosas, marcos, estrias transversales en las uñas, aumento de la pigmentación cutánea, fibrosis pulmonar intersticial, -

toxicidad hepática y el síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética. (27) (43) (51)

La azatioprina es un análogo de hipoxantina que interfiere en la síntesis de ácidos nucleicos a través de inhibición de síntesis de purinas; se absorbe bien en el tracto gastrointestinal. Los niveles terapéuticos usuales en sangre son 0.1 a 2.0 ug/ml. Las dosis usadas en MG han sido de 1 a 2 mg/kg/día, se depura de la sangre por degradación, excreción urinaria y captación tisular; la vida media plasmática es de 30 a 60 minutos; el efecto tóxico primario es sobre la médula ósea y los efectos secundarios reportados han sido leucopenia, trombocitopenia, anemia, hepatitis, así como predisposición a las infecciones, cistitis hemorrágica, afectación de la función reproductora y a largo plazo cáncer vesical. (43) Algunos estudios recientes en los cuales se ha utilizado dosis de 2-3 mg/kg/día en MG, reportan excelentes resultados, así como reactivación de la enfermedad clínica y de los factores autoinmunes después de discontinuar el medicamento y con mejoría después de reinstituir la azatioprina. (52) (53) Se han reportado otras reacciones tóxicas, incluso hipersensibilidad y shock (54) (55) (56) (57). La monitorización en algunos trabajos se hizo mediante controles de volumen globular medio (VGM) y de leucocitos (55) (58). La azatioprina ha sido administrada sola o combinada con esteroides, ciclofosfamida y con plasmaféresis.

La ciclosporina, otro inmunosupresor utilizado en la

MG, es un undecapéptido cíclico hidrofóbico producido por el hongo "tolypocladium inflatum". Es una sustancia inmunorreguladora que actúa específicamente en una etapa temprana de la activación de los linfocitos T. Muestra una escasa mielotoxicidad y no afecta negativamente las células fagocíticas del sistema reticuloendotelial; por lo tanto posibilita la supresión de la inmunidad celular mediada por las células T sin producir efectos importantes sobre las defensas antibacterianas del organismo. (43) Su utilidad en la MG ha sido importante sobre todo en aquellos pacientes que no responden a los tratamientos ya mencionados; se han publicado algunos trabajos con buenos resultados (59) (60) (61).

La plasmaféresis fue aplicada por primera vez en 1976 por Pinching y col. (62); procura eliminar el Ac dañino que causa MG, en el cual pacientes miasténicos que no responden a otras formas de tratamiento pueden mejorar pasajeramente con plasmaféresis y algunos pacientes mejoran por varios meses, pero en general se necesitan intercambios repetidos para mantener la mejoría. Usualmente se obtienen mejores respuestas combinándola con corticosteroides u otro inmunosupresor; su costo es muy elevado y entre las complicaciones se incluyen hipotensión, hipocalcemia, sangrado, sepsis, embolismo y dolor torácico. (63).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y OBJETIVO:

En los pacientes con miastenia gravis en los cuales - ha fracasado el tratamiento usual a base de anticolinesterásicos, timectomía y esteroides, se hace indispensable el manejo farmacológico con medicamentos inmunosupresores; sin embargo, al no existir actualmente estudios con muestras significativas, prospectivos, de seguimiento a largo plazo y controlados, con tales medicamentos, se estableció la inquietud de realizarlo en nuestro servicio; por lo que el objetivo de esta tesis es valorar la utilidad de la azatioprina en el curso clínico de la miastenia gravis.

PACIENTES Y METODOS: En el servicio de Neurología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional estudiamos - 15 pacientes con diagnóstico de miastenia gravis (MG), tipificada de acuerdo a la clasificación de Osserman. Todos ellos cumplieron con los siguientes criterios de inclusión: 1) Pacientes con MG tipo I, IIA, IIB y III; 2) Pacientes que no se controlaran adecuadamente con el tratamiento convencional a base de anticolinesterásicos; 3) Pacientes entre 15 y 65 años de edad; 4) Pacientes de los dos sexos y 5) Pacientes que aceptaron la inclusión al estudio.

Se excluyeron durante el estudio cuatro pacientes: dos por abandono del tratamiento, uno por intolerancia gástrica al medicamento (este paciente desarrolló salmonelosis a los 6 días de iniciada la azatioprina lo cual no se consideró relacionado al medicamento) y un paciente se excluyó por habersele diagnosticado miopatía ocular a los seis meses de tratamiento. De los once pacientes restantes, cinco fueron hombres y seis mujeres con un promedio de edad de 34 años (rango de 17 a 62 años). Tres pacientes habían sido sometidos a timectomía previamente, pero persistían con debilidad generalizada y síntomas bulbares al momento de iniciar el estudio. A todos los pacientes se les realizó prueba con tensión, prueba electromiográfica de estimulación repetitiva (prueba de Jolly), radiografía de tórax y electrocardiograma. A todos los pacientes se les dió azatioprina en dosis de 1 a 2mg/kg/día, ajustándose la misma de acuerdo a la respuesta clínica y a los re

sultados de laboratorio. Siete pacientes tomaban azatioprina y piridostigmina; un paciente azatioprina y prednisona, y - - tres pacientes azatioprina solamente. (tabla 2).

El control de los pacientes se llevó a cabo mediante - determinación de leucocitos y volumen globular medio (VGM) - diariamente durante los tres primeros días de tratamiento, se manalmente durante el siguiente mes, y mensualmente hasta cum - plir seis meses de estudio. Así también, todos los pacientes - fueron revisados por el mismo neurólogo, realizándose examen - neurológico, toma de tensión arterial, peso y pulso durante - cada visita. Igualmente se determinaron pruebas de funciona - miento hepático y renal, química sanguínea, electrólitos, he - moglobina, hematócrito y examen general de orina previos a la terapia con azatioprina, a los 15 días, y cada mes hasta los - seis meses de tratamiento.

Se valoró la evolución de los pacientes de acuerdo a - los siguientes parámetros: 1) Buena, si permanecía asintomáti - co; 2) Regular, si había respuesta favorable persistiendo uno de los síntomas, y 3) Sin respuesta (S/R), si permanecía con los mismos síntomas.

A todos los pacientes se les informó y se les solicitó su consentimiento en hoja firmada para su inclusión al estu - dio.

Se realizó estadística no paramétrica con la prueba - exacta de Fisher para comparar la respuesta de los pacientes - y el tiempo de presentación de la misma.

RESULTADOS: Del grupo de pacientes estudiados, siete (63.6%) correspondieron a la clasificación IIB de Osserman; tres pacientes (27.3%) como tipo I, y un paciente (9.1%) como IIA. - (Tabla 3). El promedio de edad de las mujeres fue de 31.5 - - años (rango de 17 a 55 años) y el de los hombres 37 años (ran- go de 26 a 62 años); el promedio de edad de inicio de los sín- tomas en las mujeres fue de 27 años (rango de 16 a 45 años) y en los hombres fue de 34.8 años (rango de 24 a 58 años). (Ta- bla 4).

En lo que respecta a los síntomas, la diplopia se ob- servó en 8 pacientes (72.7%); debilidad general en 8 (72.7%); ptosis palpebral en 7 (63.6%); disfagia en 4 (36.4%) y disfo- nía en 3 pacientes (27.3%). (Tabla 5).

Todos los pacientes presentaron positividad a la prue- ba con tensilón, así como a la prueba de Jolly. (Tabla 6) A - una de las pacientes se le detectó además artritis reumatoide como enfermedad asociada.

Nueve de los pacientes (81.8%) mostraron discreta ele- vación del VGM, mientras que solamente dos pacientes (18.2%) mostraron leve disminución de la misma. (Tabla 7).

Con relación a la cuenta leucocitaria, solo en tres - pacientes (27.2%) disminuyó por abajo de 4000 a los cuatro me- ses de iniciada la azatioprina; el resto se mantuvo en lími- tes normales con una media de 6875. No se observaron cambios_ en los demás exámenes y determinaciones.

De los once pacientes tratados, siete (63.6%) presentaron buena respuesta a la azatioprina; de estos siete pacientes, cinco (71.5%) presentaron la mejoría a partir de la sexta semana de iniciado el medicamento, y los otros dos pacientes (28.5%) a las ocho semanas (tabla 8); de estos siete pacientes, tres estaban clasificados como tipo I, tres como I**Ib** y uno como I**Ia**; ninguno tomaba prednisona, cuatro tomaban azatioprina y anticolinesterásico, y tres azatioprina solamente.

De los once pacientes, cuatro (36.4%) mostraron respuesta regular, la cual se inició en dos pacientes (50%) a las seis semanas, y en los otros dos (50%) a las ocho semanas; todos estos cuatro pacientes estaban clasificados como MG tipo I**Ib**; dos tomaban azatioprina y anticolinesterásico, uno azatioprina y prednisona, y uno azatioprina solamente.

No hubo efectos indeseables clínicamente en ningún paciente. Por laboratorio tres pacientes presentaron disminución de los leucocitos por abajo de 4000; de éstos, uno pertenece al grupo de pacientes con buena respuesta y dos al grupo de pacientes con respuesta regular.

No hubo diferencia estadísticamente significativa entre el número de pacientes que presentaron respuesta buena y respuesta regular ni en cuanto al tiempo de presentación de esta mejoría, con una $P=0.38$ y $P=1$ respectivamente.

(tabla No. 2)

MEDICAMENTO UTILIZADO	PACIENTES
Aza + antic.	7
Aza + predn.	1
Aza únicamente	<u>4</u>
TOTAL	11

Aza.= azatioprina
 antic.=anticolinesterásico
 predn.=prednisona

(tabla No. 3)

CLASIFICACION	PACIENTES	H	M
I	3	3	0
IIa	1	0	1
IIb	7	2	5
III	<u>0</u>	<u>0</u>	<u>0</u>
TOTAL	11	5	6

(tabla No. 4)

SEXO	PAC.	\bar{X} EDAD	RANGO	\bar{X} EDAD DE INICIO DE Sx	RANGO
H	5	37a	26-62a	34.8a	25-58a
M	6	31.5a	17-55a	27a	16-45a

Azatioprina en MG

\bar{X} = promedio
 Sx= síntomas
 PAC=pacientes
 a = años

(tabla No. 5)

SINTOMAS	PACIENTES	%
Diplopía	8	72.7
Debilidad general	8	72.7
Ptosis	7	63.6
Disfagia	4	36.4
Disfonía	3	27.3

(tabla No. 6)

	CLASIFICACION*	EDAD	SEXO	P/TENSILON	P/JOLLY
1	I	26	H	positiva	positiva
2	I Ib	17	M	"	"
3	I	34	H	"	"
4	I Ib	39	M	"	"
5	I Ib	22	M	"	"
6	I Ib	32	M	"	"
7	IIa	24	M	"	"
8	I Ib	62	H	"	"
9	I Ib	29	H	"	"
10	I Ib	55	M	"	"
11	I	34	H	"	"

H = hombre

M = mujer

* Osserman

(tabla No. 7)

	<u>VGM</u>			<u>LEUCOCITOS</u> (10^3)		
	INICIAL	6 MESES	\bar{X}	INICIAL	6 MESES	\bar{X}
1	81	82	82.6	5.9	6.0	6.5
2	93	100	96	6.6	3.9	6.0
3	94	93	94.6	5.9	7.2	6.0
4	86	89	87.4	5.2	6.5	4.9
5	84	90	88.2	13.8	6.4	8.2
6	88	95	92.2	7.2	5.8	6.8
7	86	89	86.8	7.9	5.9	6.1
8	89	106	94.4	7.2	5.1	5.6
9	90	95	92.2	7.1	6.4	6.5
10	98	97	96.6	7.8	6.7	7.7
11	92	92	91.6	7.7	8.7	7.2

(tabla No. 8)

RESPUESTA AL TRATAMIENTO

	BUENA	REGULAR	S/R
A partir de la 6a.semana:	5	2	0
A partir de la 8a.semana:	<u>2</u>	<u>2</u>	0
TOTAL	7	4	0

BUENA = asintomático

REGULAR = respuesta favorable persistiendo uno de los
síntomas.

S/R = sin respuesta.

DISCUSION: La primera gran experiencia con citotóxicos inmunosupresores en el tratamiento de la MG fue reportada por Mer
tens y colaboradores en 1969; desde entonces muchos han sido
 los trabajos publicados con el manejo a base de azatioprina,
 y su monitorización ha sido con base en el número de leucocitos
 y determinación del VGM. Algunos estudios han reportado -
 incremento en el VGM, en un alto porcentaje, en miasténicos -
 tratados con azatioprina; el mecanismo es desconocido y el -
 aspirado de médula ósea ha mostrado rasgos megaloblásticos, -
 primariamente en precursores de eritrocitos con pocos cambios
 en las series mieloides. Este patrón difiere de los cambios -
 observados en la deficiencia de vitamina B12 o folato, y la -
 respuesta es poca. (52) (55) (58)

Nuestros datos son no controlados, pero han sido cuidadosamente
 analizados. En todos nuestros pacientes el diagnóstico se realizó
 con base en la clínica y se confirmó mediante prueba con tensilón,
 la cual fue positiva en todos ellos, lo que indica su alta especificidad.
 También se realizó prueba de Jolly, siendo ésta positiva para MG en
 todos los pacientes. En este estudio, el 81.8% de los pacientes
 mostró elevación del VGM generalmente a partir de la sexta semana
 de tratamiento, lo cual estuvo en relación con la respuesta favorable
 a la azatioprina que fue a partir de la sexta semana en el
 66.6% de los pacientes.

La leucopenia (menos de 4000) observada en tres pacientes,
 se presentó a los cuatro meses de iniciada la azatioprina.

prina y esto fue regulado mediante la disminución de la dosis del medicamento. Algunos estudios han reportado disfunción hepática con el uso de la azatioprina, así como riesgo de neoplasia y compromiso sistémico (atribuido al compuesto imidazol del medicamento). En este trabajo, hasta los seis meses de tratamiento, no hemos encontrado alteraciones hepáticas y en algunas de nuestras pacientes se ha realizado citología de cuello uterino con resultados negativos.

CONCLUSIONES:

- 1.- Este estudio sugiere que la azatioprina es efectiva en el tratamiento de los pacientes con miastenia gravis.
- 2.- Es común el aumento del VGM inducido por azatioprina.
- 3.- El aumento del VGM puede estar en relación con la respuesta a la azatioprina.
- 4.- Determinaciones seriadas del VGM ayudan a monitorizar la terapia con azatioprina.
- 5.- Se pueden utilizar determinaciones seriadas de leucocitos como guía en la terapia con azatioprina.
- 6.- Es necesario realizar un estudio controlado y a largo plazo para valorar la utilidad real de la azatioprina.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Lindstrom JM, Seybold ME, Whittingham S, Duane DD. Antibody To Acetylcholine Receptor In Myasthenia Gravis. Prevalence, clinical prevalence, clinical correlates, and diagnostic value. Neurology 1976; 26:1054-59.
- 2.- Harrison: Principios de medicina interna. Décima edición. Vol. 2 Ed. McGraw Hill. 3062 1986.
- 3.- Marsteller HB: The First American Case of Myasthenia Gravis. Arch Neurol 1988; 45:185-187.
- 4.- Robert P Lisak, Robert L Barchi: Myasthenia Gravis, saunders company 1982
- 5.- J Cambier-M Masson-H Dehen: Manual de Neurología 3a edición. 1983.
- 6.- Engel AG: Myasthenia Gravis and myasthenic syndromes. Ann Neurol 1984; 16:519-534
- 7.- John A Simpson; Myasthenia gravis, in: Disorders of voluntary muscle. 4th edition; Sir John Walton; Churchill Livingstone editorial, 1981; 583-624. Edited in Great Britain by BAS Printed Limited, Hampshire, Edimburg London.
- 8.- Tindall RSA. Humoral immunity in myasthenia gravis: biochemical characterization of acquired antireceptor antibodies and clinical correlations; Ann Neurol 1981; 10: 437-447
- 9.- Mossman S, Vincent A, Newsom-Davis J. Myasthenia gravis without acetylcholine-receptor antibody: a distinct disease entity. Lancet 1986; 1:116-119.
- 10.- Compston DAS, Vicent A, Newsom-Davis J, Batchelor JR: Clinical, pathological, HLA antigen and immunological evidence for disease heterogeneity in myasthenia gravis. Brain 1980; 103:579-601.
- 11.- Mehra NK, Ahuja GK, Taneja V, Vaidya MC: HLA antigens and myasthenia gravis in north India. J. Neurol Neurosurg Psychiatry 1983; 46:361-364.

- 12.- Christiansen FT, Pollack MS, Garlepp MJ, Dawkins RL: Myasthenia gravis and HLA antigens in American blacks and other races. J. Neuroimmunol 1984; 7:121-129.
- 13.- Kida K, Hayashi M, Yamada I, et al: Heterogeneity in myasthenia gravis: HLA phenotypes and autoantibody responses in ocular and generalized types. Ann Neurol 1987; 21:274-278.
- 14.- Chiu HC, De Lange GG, Willcox N, et al: Immunoglobulin allotypes in caucasian and chinese myasthenia gravis: differences from japanesse patients. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1988; 51:214-217.
- 15.- Yamamoto T, Sato T, and Sugita H: Antifilamin, antivinculin, and antitropomyosin antibodies in myasthenia gravis. Neurology 1987; 37:1329-1333.
- 16.- Barrin-Aknin S, et al: The role of the thymus in myasthenia gravis: immunohistological and immunological studies in 115 cases, in Myasthenia gravis: Biology and Treatment Ann.N.Y.Acad sci 1987; vol. 505:50-70.
- 17.- Alper LI, Papatestas AE, Kark AE, Osgerman RS & Osgerman KE: A histologic reappraisal of the thymus in myasthenia gravis: a correlative study of thymic pathology and response to thymectomy. Arch Pathol. 1971; 91:55-61.
- 18.- Reinglass JL & Brickel ACJ. The pronostic significance of thymic germinal center proliferation in myasthenia gravis. Neurology 1973; 23:69-72.
- 19.- Tindall RSA. Humoral immunity in myasthenia gravis: effect of steroid and thymectomy. Neurology 1980; 30:554-557.
- 20.- Vincent A, Newson-Davis J, Newton P, Beck N. Acetylcholine receptor antibody and clinical response to thymectomy in myasthenia gravis. Neurology 1983; 33:1276-1282.
- 21.- Mittag T, Kornfeld P, Tormay A, Woo C. Detection of anti-acetylcholine receptor factors in serum and thymus from patients with myasthenia gravis. N Engl J Med 1976; 249: 691-698.
- 22.- Lefvert AK and Osterman PO. Newborns infants to myasthenic mothers. A clinical study and an investigation of acetylcholine receptor antibodies in 17 children. Neurology 1983; 33:133-8.

- 23.- Greer M and Schotland M. Myasthenia in the newborn. *Pediatrics* 1960; 26:101.
- 24.- Penichel GM: Clinical Syndroms of myasthenia in infancy and childhood. *Arch Neurol* 1978; 35:97.
- 25.- Menkes JH: *Neurología infantil*, 2a. edición. Salvat editores, 1983.
- 26.- Osserman KE: *Myasthenia gravis*. Grune and Stratton. New York, 1958.
- 27.- Seybold ME: Myasthenia gravis: a clinical and basic science review. *JAMA* 1983; 250, No. 18:2516-21.
- 28.- Yea RD, Cogan DG, Zee DS et al. Rapid Eye Movements in Myasthenia Gravis. *Arch Ophthalmol* 1976; 94:1465-72.
- 29.- Seybold ME: The Office Tensilon Test for Ocular Myasthenia Gravis. *Arch Neurol* 1986; 43:842-3.
- 30.- Daroff RB: The Office Tensilon Test for Ocular Myasthenia Gravis. *Arch Neurol* 1986; 43:843-4.
- 31.- Samuels MA: *Manual of Neurologic Therapeutics. With Essentials of Diagnosis*. 3a ed. 1986.
- 32.- Adams RD & Victor M. Myasthenia Gravis, in: *Principles of Neurology*. 3th edition. Mc Graw-Hill Book Company 1985; 1074-1084.
- 33.- Souan ML et al. Anti-Acetylcholine Antibodies and the Pathogenesis of Myasthenia Gravis. *Ann NY Acad Sci* 1987; Vol. 505:423-38.
- 34.- Sanders DB and Stalberg E. The Overlap Between Myasthenia Gravis and Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome. *Ann NY Acad Sci* 1987; 505:864-5.
- 35.- Kim YI. Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome: Evidence for Calcium Channel Blockade. *Ann NY Acad Sci* 1987; 505: 377-379.
- 36.- Mumenthaler M. *Neurología*. Salvat editores: 417-22, 1979.

- 37.- Monden Y, Fujii Y and Masaoka A: Clinical Characteristics of Myasthenia Gravis with Other Autoimmune Diseases. *Ann NY Acad Sci* 1987; 505:876-878.
- 38.- Kurlan R et al: Coexistent Meige's Syndrome and Myasthenia Gravis. *Arch Neurol* 1987; 44:1057-1060.
- 39.- Chagnac Y, Hadanin M, Goldhammer Y: Myasthenic crisis after intravenous administration of iodinated contrast agent. *Neurology* 1985; 35:1219-1220.
- 40.- Canal N, Franceschi M: Myasthenic precipitated by Iothalamic acid. *Lancet* 1983; 1:1288.
- 41.- Van den Bergh P, Kelly JJ, Carter B: Intravascular contrast media and neuromuscular junction disorders. *Ann Neurol* 1986; 19:206-207.
- 42.- Frank JH, Gregory WC, Black W: Iodinated contrast agents in myasthenia gravis. *Neurol* 1987; 37:1400-2.
- 43.- Goodman y Gilman. Las bases Farmacológicas de la Terapéutica. 7a edición, ed. Med. Panamericana, 1986.
- 44.- Patten BM, et al: Adverse interaction between steroid hormones and anticholinesterase drugs. *Neurology* 1974, 24:442.
- 45.- Younger DS et al: Maximum thymectomy for myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci* 1987, 505:832-5.
- 46.- Pirskanem Ritva et al: Results of transsternal thymectomy after failed transcervical "thymectomy". *Ann NY Acad Sci* 1987, 505:866-7.
- 47.- Druschky KF et al: Thoracic computer tomography for thymus diagnosis in myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci* 1987, 505:891-3.
- 48.- Cape CA and Utterback RA: Long term maintenance ACTH-therapy in myasthenia gravis. *Neurology* 1971; 21:411.

- 49.- Pascuzzi RM et al: Long-term corticosteroid treatment of myasthenia gravis: report of 116 patients. *Ann Neurol* 1984, 15:291-8.
- 50.- Sghirlanzoni A et al: Myasthenia gravis: Prolonged treatment with steroids. *Neurology (Cl)* 1984, 34: 170-4.
- 51.- Niakan, Yadollah and Loren: Immunosuppressive drug therapy in myasthenia gravis. *Arch Neurol* 1985, 17:238-242.
- 52.- Witte AS, et al: Azathioprine in the treatment of myasthenia gravis. *Ann Neurol* 1984, 15:602-5.
- 53.- Hohlfield Reinhard et al: Myasthenia gravis: reactivation of clinical disease and of autoimmune factors after discontinuation of long-term azathioprine. *Ann Neurol* 1985, 17:238-42.
- 54.- Hohlfield Reinhard et al: Azathioprine toxicity during long-term immunosuppression of generalized myasthenia gravis. *Neurology* 1988, 38:258-261.
- 55.- Kissel JT, et al: Azathioprine toxicity in neuromuscular disease. *Neurology* 1986; 36:35-39.
- 56.- Watts GF and Corston R: Hypersensitivity to azathioprine in myasthenia gravis. *Postgraduate Medical Journal* (May 1984) 60:362-3.
- 57.- Rosenthal Eric: Azathioprine shock. *Postgraduate Medical Journal* 1986, 62:677-8.
- 58.- Witte AS et al: Monitoring azathioprine therapy in myasthenia gravis. *Neurology* 1986; 36:1533-4.
- 59.- Tindall RS et al: A double-blind randomized placebo controlled trial to assess the safety and efficacy of cyclosporin A in the treatment of myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci* 1987; 505:854-6.
- 60.- Goulon M et al: Preliminary results in myasthenia gravis treated with cyclosporin. *Ann NY Acad Sci* 1987; 505:857-60.

- 61.- Schalke B et al: Cyclosporin A treatment of myasthenia gravis: initials results of a double-blind trial of cyclosporin A versus azathioprine. Ann NY Acad Sci 1987; 505:872-5.
- 62.- Pinching AJ, Peters DK, Newson-Davis J: Remission of myasthenia gravis following plasma exchange. Lancet 1976; 2:1373-6.
- 63.- Soybold ME: Plasmapheresis in myasthenia gravis. Ann NY Acad Sci 1987; 505:584-7.