

Hospital Provincial Clínicoquirúrgico "Celia Sánchez Manduley" Manzanillo, Granma  
Servicio de Medicina Interna

## DIFERENTES FORMAS DE TRATAMIENTO EN LOS PACIENTES MIASTÉNICOS DEL GRUPO II-A

Dr. César Mustelíer Fernández<sup>1</sup> y Dr. Arturo Luis Almunia Leyva<sup>2</sup>

### RESUMEN

Se estudiaron 32 pacientes con diagnóstico de miastenia *gravis* pertenecientes al grupo II-A de la clasificación de Osseman y Genkins, atendidos en los servicios de Medicina Interna y Neurología del Hospital Clínicoquirúrgico «Celia Sánchez Manduley», en el último decenio. Predominó el sexo femenino en la casuística y los grupos etarios comprendidos entre la segunda y quinta décadas de la vida. Encontramos relación directa entre el tiempo transcurrido desde el inicio de los primeros síntomas y el comienzo del tratamiento, con la dosis de medicamentos utilizadas y con la respuesta clínica manifestada. En el 52,38 % de los pacientes que recibieron tratamiento con anticolinesterásicos la respuesta fue buena, en tanto con la combinación de anticolinesterásicos -esteroides se obtuvo esta respuesta en el 50 % de los casos. Se observó buena respuesta con la timectomía en el 80 % de los pacientes. Se encontró relación entre el período que media desde la realización del diagnóstico y la intervención quirúrgica y la respuesta clínica.

*Descriptor DeCS:* MIASTENIA GRAVIS/terapia.

Muchos historiadores de la medicina están de acuerdo en afirmar que la descripción inicial de la miastenia *gravis* corresponde a *Thomas Willis*, en el año 1685.<sup>1,2</sup> *Engel*<sup>3</sup> y *Guthrie*<sup>4</sup> aseguran que estas observaciones datan desde 1672, realizadas por el propio *Willis*. Desde los primeros trabajos se definió como una enfermedad caracterizada por fácil fatigabilidad de la musculatura esquelética por el ejercicio repetitivo, con tendencia a la recuperación tras el reposo o la administración de anticolinesterásicos. (St Luis GR. Con-

ceptos actuales sobre patogenia y tratamiento de la miastenia *gravis*. Información Científico-Docente, IMN, 1986).

En 1901, *Laquer* y *Weigert* describieron la relación entre la miastenia *gravis* y la glándula tímica. En 1911, *Sawerbruch* realizó la primera timectomía a un paciente miasténico, sin buenos resultados con la intervención, como tampoco en su posterior intento realizado en 1931.

En 1936, *Blalock* encontró la presencia de un timoma al realizar la exéresis de esta glándula a un paciente miasténico. La

utilidad de la timectomía en otros casos de miastenia *gravis* fue documentada ulteriormente por *Blalock*, en 1944.<sup>5,6</sup>

*Mary Walker*, en 1934, describió las respuestas satisfactorias de estos enfermos a la medicación anticolinesterásica, se conoce así que el sitio de la lesión es la unión mioneural donde se produce un defecto en la transmisión del impulso nervioso.<sup>7-9</sup> En 1935, comenzó a utilizarse por vía oral la neosticnina en el tratamiento de la miastenia *gravis*.<sup>10</sup>

En 1971, *Kjaer*<sup>11</sup> reportó remisiones completas o casi completas de las manifestaciones miasténicas en sus pacientes con el uso de prednisol oral. En el mismo año, *John*,<sup>12</sup> publicó resultados similares con dosis elevadas de prednisona al inicio del tratamiento y reducción de las mismas en el curso de varios meses. *Warmols* y *Engel*,<sup>13</sup> *Mann* y otros<sup>14</sup> notificaron de favorables sus experiencias con esta droga.

En 1968, se inició el uso de citostáticos aprovechando su posible acción inmunosupresora; así, mientras *Patten*<sup>15</sup> recomienda la ciclofosfamida, *Rowland*<sup>16</sup> utilizó la azatioprina. Ambos autores reservaron estos medicamentos para los casos que no respondan a la timectomía ni al tratamiento con prednisona y que además eran muy difíciles de controlar con anticolinesterásicos, otras veces en el posoperatorio de los pacientes que presentaban timomas.

En 1976, *Pinching* empleó por primera vez la plasmaféresis en el tratamiento de la miastenia *gravis* en 3 casos, con mejoría en todos ellos y desaparición de los síntomas en 2, por lo que pudo suspender las drogas anticolinesterásicas.<sup>17,18</sup> En 1979, *Kornfeld* estudió 12 pacientes miasténicos, les realizó plasmaféresis a 6 de ellos, los cuales mostraron una mejoría notable que no apareció en los otros 6 a los que no se les realizó.<sup>19</sup> *Pila*, sometió a intercambio

de plasma a 10 pacientes miasténicos del grupo II de la clasificación de *Osserman*, refractarios al tratamiento habitual, la respuesta fue favorable en el 100 % de los casos y realmente espectacular en más de la mitad.<sup>20</sup> Reportes similares informaron *Llorens* y otros.<sup>21</sup> Junto a las investigaciones tendentes a esclarecer los mecanismos íntimos de producción de la enfermedad, se han dedicado numerosos esfuerzos para establecer una terapéutica con base etiológica que se centra en 2 fuentes fundamentales:

- Medidas encaminadas a la corrección del defecto fisiológico para mantener una adecuada transmisión del impulso nervioso y, por tanto, mejorar o hacer desaparecer los síntomas miasténicos sin influir en el curso de la enfermedad (drogas anticolinesterásicas).
- Medidas dirigidas contra el proceso inmune que parece constituir la base de la enfermedad, tendentes a producir remisión o curación (esteroides, inmunosupresores, plasmaféresis, timectomía).<sup>22,23</sup>

El propósito de nuestro estudio fue valorar el resultado de las diferentes formas de tratamiento aplicado a los pacientes miasténicos del grupo II-A de la clasificación de *Osserman* y *Genkins*.

## MÉTODOS

Realizamos un estudio retrospectivo en 32 pacientes miasténicos del grupo II-A de la clasificación de *Osserman* y *Genkins* atendidos en los servicios de Medicina Interna y Neurología del Hospital Clínicoquirúrgico "Celia Sánchez Manduley", en el último decenio.

Seleccionamos la muestra teniendo en cuenta que era éste el único grupo clínico de la enfermedad donde habían sido aplicadas tanto formas médicas como quirúrgicas de tratamiento.

Obtuvimos el dato primario mediante la revisión de los expedientes clínicos de cada paciente utilizando una encuesta confeccionada para tal propósito.

Para evaluar la respuesta terapéutica utilizamos las siguientes categorías:

#### *Buena*

1. Asintomático o con síntomas ligeros tolerables por el paciente.
2. Sin crisis miasténicas. Si las presenta, no atribuibles a la enfermedad.
3. Sin necesidad de reajuste terapéutico. Si se reajusta el tratamiento que sea por causas ajenas a la enfermedad.

#### *Regular*

1. Asintomático o con síntomas tolerables por el paciente.
2. Ha presentado crisis miasténicas imputables a la enfermedad.
3. Necesidad de reajustes terapéuticos motivados por la enfermedad.

#### *Mala*

1. Síntomas intolerables por el paciente.
2. Gran frecuencia de crisis miasténicas imputables a la enfermedad.
3. Reajustes terapéuticos frecuentes, con escasa o ninguna mejoría clínica.

## RESULTADOS

La distribución de los pacientes según la raza es: 21 pacientes (65,7 %) eran mestizos, 9 (28,1 %) pertenecieron a la raza blanca y 2 (6,2 %) a la raza negra.

Las características en cuanto a edad y sexo aparecen en la tabla 1.

Tabla 1. *Pacientes con miastenia Gravis II-A según edad y sexo*

Grupos de edades	Masculino		Femenino		Total	
	No	%	No	%	No	%
15-24	3	9,4	6	18,8	9	28,1
25-34	1	3,1	6	18,8	7	21,9
35-44	3	9,4	4	12,5	7	21,9
45-54	1	3,1	4	12,5	5	15,7
55-64	1	3,1	1	3,1	2	6,32
+65	2	6,2	-	-	2	6,2

En la tabla 2 reflejamos la distribución de los pacientes según el tratamiento utilizado. Indicamos anticolinesterásicos en 21 (65,62 %).

Tabla 2. *Distribución de pacientes, según el tratamiento empleado*

Tratamiento	Número de pacientes	(%)
Anticolinesterásicos	21	(65,62)
Anticolinesterásicos-esteroides	6	(18,75)
Timectomía	5	(15,63)
Total	32	(100,00)

En la tabla 3 mostramos de forma individual que los pacientes timectomizados recibieron esta terapéutica después de haber respondido mal al tratamiento médico; además, reflejamos que los pacientes con respuesta buena a la timectomía fueron operados en el transcurso de los 2 primeros años de evolución de la enfermedad. El paciente con respuesta mala a la timectomía fue operado en el curso del cuarto año de evolución de la misma.

En la tabla 4 y figura se observa que el porcentaje de respuesta buena en los pacientes timectomizados (80 %) supera notablemente a la de los pacientes que recibieron tratamiento médico (52,38 %) para los anticolinesterásicos y 50 % para la combinación anticolinesterásicos-esteroides.

Tabla 3. Relación entre respuesta y tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas y el comienzo del tratamiento (meses)

Tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el comienzo del tratamiento (meses)	Respuestas		
	Anticolinesterásicos	Anticolinesterásicos-esteroides	Timectomía
10	M	—	B
14	—	M	B
18	—	M	B
22	M	—	B
38	—	M	M

Tabla 4. Distribución de los pacientes, según la respuesta al tratamiento

Tipo de tratamiento	Respuestas					
	No.	Buena (%)	No.	Regular (%)	No.	Mala (%)
Anticolinesterásicos	11	(52,38)	6	(28,57)	4	(19,05)
Anticolinesterásicos-esteroides	3	(50,00)	2	(33,37)	1	(16,63)
Timectomía	4	(80,00)	—	—	1	(20,00)

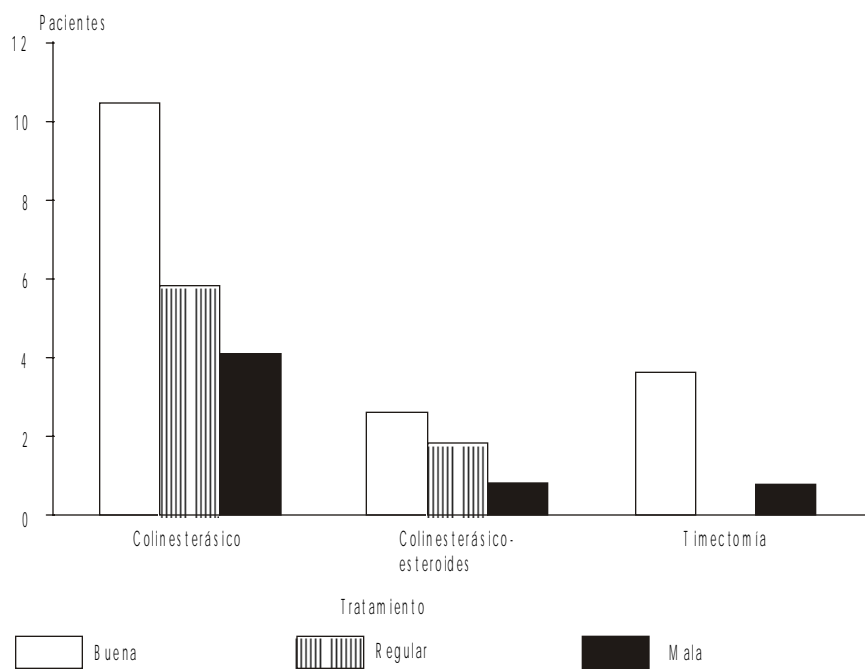


Fig. Pacientes según respuestas al tratamiento.

## DISCUSIÓN

*St Luis*<sup>24</sup> obtuvo los mejores resultados cuando la operación se realizó en el segundo año de evolución de la miastenia gravis. *Emeryk*<sup>25</sup> postula que la timectomía debe realizarse lo antes posible tras el diagnóstico, pues en su trabajo con 471 pacientes timectomizados observó una marcada mejoría en aquéllos de menos de 1 año de evolución de la enfermedad.

Consideramos que los resultados que obtuvimos con el tratamiento quirúrgico se debieron a que estos pacientes fueron operados precozmente y a que la lesión histológica encontrada en todos ellos fue la hiperplasia de la glándula tímica.

*Papatestas* y otros<sup>26</sup> en 185 pacientes timectomizados, pudieron observar remisión completa en el 6,5 % de los pacientes con timoma. Esta conclusión se ve reforzada por la de otros autores en su trabajo.<sup>27</sup> En cuanto a la causa de la respuesta mala a la timectomía en 1 de los pacientes en que se usó este proceder consideramos que pudo ser por lo prolongado de la evolución de la enfermedad, la lesión de la sinapsis sería ya irreversible, también podría ser porque no se haya extirpado totalmente el tejido tímico, bien por defectos técnicos o porque existía tejido tímico ectópico. Respecto al fracaso del tratamiento quirúrgico, otros autores señalan causas similares.<sup>28</sup>

## SUMMARY

32 patients with diagnosis of myasthenia gravis included in the group II-A according to Osserman and Genkin's classification, and who received medical attention at the Internal Medicine and Neurology Services of «Celia Sánchez Manduley» Clinical and Surgical Hospital during the last 10 years were studied. The females and the age groups between the second and the fifth decades of life prevailed in the casuistics. A direct relationship was found between the time elapsed since the onset of the first symptoms and the beginning of the treatment and the drug dose used and the clinical response. The response was good in 52.38 % of the patients that were treated with anticholinesterase agents, whereas the response was also favorable in 50 % of the patients who were administered a combination of anticholinesterase agents with steroids. Thymectomy yielded satisfactory results in 80 % of these individuals. It was observed a relationship between the time elapsed since the diagnosis was made, the surgical procedure, and the clinical response.

*Subject headings:* MYASTHENIA GRAVIS/ therapy.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Adams RA. Miastenia grave y formas episódicas de debilidad muscular. En Principios de neurología. La Habana: Editorial Científico-Técnica, 1982;t 2:1042-80. (Edición Revolucionaria).
2. Barraquer Bordas L. Neurología fundamental. 3 ed. Barcelona: Toray, 1976:12-3, 882-3.
3. Engel GA. Acquired autoimmune myasthenia gravis. En: Myology basic and clinical. McGraw-Hill, 1986;1925-47.
4. Guthrie LB. Myasthenia gravis in the 17 century. Lancet 1943;1:33.
5. Elías SB, Appel SH. Recent advances in myasthenia gravis. Life Sci 1976;18:1031.
6. Adams RA. Miastenia grave y debilidad muscular episódica. En: Harrison Medicina interna. 5 ed. México, DF: La Prensa Médica Mexicana, 1979;t. 2:2383-5.
7. Walker MB. Treatment of myasthenia gravis with physostigmine. Lancet 1934;1:1200.
8. Jolly F. Uber myasthenia gravis pseudoparalytica. Berl Klin Wochenschar 1985;32:1.
9. Dale H, Feldberg W. Chemical transmission at motor nerve endings in voluntary muscle. J Physiol 1934;81:39.
10. Pritchard EAB. The use of prostigmin in the treatment of myasthenia gravis. Lancet 1935;1:432.

11. Kjaer, M. Myasthenia gravis and myasthenia syndromes treated with prednisone. *Acta Neurol Scand* 1971;47:461.
12. Johns TR, et al. The syndrome of myasthenia and polimyositis with comments on therapy. *Ann NY Acad Sci* 1971;183:64.
13. Warmols JR, Engel WK. Benefit from alternate day prednisone in myasthenia gravis. *N Engl J Med* 1972;286:17.
14. Mann JD, et al. Long term administration of corticosteroids in myasthenia gravis. *Neurology* 1976;26:729.
15. Patten BM. Myasthenia gravis: Review fo diagnosis and managements. *Muscle nerve* 1978;1:190.
16. Martens HG, et al. The treatment of severe myasthenia gravis with immunosuppressive agents. *Eur Neurol* 1983;2:321.
17. Álvarez Sánchez B, y otros. Plasmaféresis en el tratamiento de la miastenia gravis. *Rev Clin Esp* 1983;170(1-2):61-4.
18. Dau PC. Plasmapheresis and immunosuppressive drug therapy in myasthenia gravis. *N Eng J Med* 1977;297.
19. Kornfeld Pl. Plasmapheresis in myasthenia gravis. *lancet* 1979;1:190.
20. Pila Pérez R, y otros. Resultados de la plasmaféresis en la miastenia gravis refractaria. *Rev Cubana Med* 1987;26(1):37-41.
21. Llorens Figueroa JA, y otros. La timectomía en la miastenia gravis. *Rev Cubana Med* 1986;25(5):454-63.
22. Stites DP. *Inmunología básica y clínica*. 5. ed. La Habana: Editorial Científico-Técnica, 1985;67:153-5, 1-176. (Edición Revolucionaria).
23. Walton JH. Enfermedades del músculo voluntario. En: *Price's Medicina Interna*. Barcelona: 1982;t.2:1862-4.
24. St Luis González R. Valoración de la timectomía en el tratamiento de la miastenia gravis. *Rev Cubana Med* 1988;27(2):64-72.
25. Emeryk B, Strugalska MH. Evaluation of result of thymectomy in myasthenia gravis. *J Neurol* 1976;211:115.
26. Papatestas AE et al. Studies in myasthenia gravis: effects of thymectomy; results on 185 patients with non-thymomatous myasthenia gravis 1941-1969. *Am J Med* 1971;50:465.
27. Genkis G et al. Studies in myasthenia gravis: early thymectomy, electrophysiologic and pathology correlations. *Am J Med* 1975;58:517.
28. Havard CWH. Progress in myasthenia gravis. *Br Med J* 1973;3:437.

Recibido: 26 de noviembre de 1998. Aprobado: 18 de marzo de 1999.

Dr. *César Mustelíer Fernández*. Hospital Provincial Clínicoquirúrgico "Celia Sánchez Manduley", Servicio de Medicina Interna, Avenida Camilo Cienfuegos, Manzanillo, Granma, Cuba.