

# MASTENIA GRAVIS Y GESTACION: A PROPOSITO DE DOS CASOS EN EL HOSPITAL SAN BARTOLOME

\* Alfonso Villacorta, Guillermo Benavides, Gastón Gil y Napoleón Castro

## RESUMEN

*La miastenia gravis (MG) es considerada una alteración autoinmune neuromuscular, que se manifiesta clínicamente por debilidad y fácil fatigabilidad de la musculatura esquelética, predominantemente de la cara y las extremidades, y por la presencia de anticuerpos antiproteína receptora de acetilcolina. Siendo una enfermedad de baja incidencia, es más raro, aún, encontrarla asociada a gestación. En el Hospital San Bartolomé, se controló y atendió a 2 madres miasténicas en 1984 y 1985 respectivamente, una de ellas primigesta con antecedente de timectomía y la segunda múltipara sin antecedentes quirúrgicos. Se encontró fases de exacerbación de la enfermedad, que fueron controladas, lográndose culminar ambas gestaciones en óptimas condiciones.*

## SUMMARY

*Myasthenia Gravis (MG) is considered an autoimmune neuromuscular disorder clinically presenting skeletal muscle weakness and easy fatigability, especially in face and extremities, and presence of antiprotein acetylcholine receptor antibodies. Incidence is rare, especially associated to pregnancy. At Hospital San Bartolomé, two myasthenic pregnant females were attended in 1984 and 1985, respectively, one carrying her first pregnancy and with previous thymectomy, and the other with no remarkable past history. Phases of exacerbation were controlled, and pregnancies were completed in optimal conditions.*

## INTRODUCCION

El estudio de la miastenia gravis se remonta a 1672, cuando Thomas Willis describe por primera vez este proceso (1, 2, 23). En 1895 F. Jolly acuñó la denominación de la enfermedad, que todavía usamos hoy, y describió la "reacción miasténica", que es un comportamiento especial de los músculos excitados con corriente farádica (7). Mary Walker en 1934 (15) y W. Everts en 1935 (16) describen que la paresia miasténica podía desaparecer o mejorar usando neostigmine (7).

En 1938, Tabachnick (17) describe el tratamiento con meostigmine, usada por primera vez en una gestante miasténica. En 1960 Simpson y Nastyk introducen el concepto de una base autoinmune para la MG (3).

En 1973, Patrick y Linstrom logran la inmunización de conejos con receptores de acetilcolina purificados de órganos de un pez eléctrico (Torpedo Califórnico), causando síntomas similares a la MG. Durante la última década, se demostró que los síntomas de la miastenia gravis y de la miastenia gravis autoinmune experimental, eran causados por un anticuerpo que media una respuesta autoinmune a receptores de acetilcolina (18, 19, 20). No obstante que ahora tenemos un entendimiento razonable del mecanismo complejo por el cual esta respuesta autoinmune impide la transmisión neuromuscular, sin embargo, no conocemos qué inicia o regula la respuesta en MG o qué significado tiene la asociación frecuente del timoma con la miastenia gravis (6, 7, 5).

## COMENTARIOS

El diagnóstico clínico de miastenia gravis se sospecha cuando hay una historia y demostración final de debilidad muscular y rápida caída de la fuerza tras el ejercicio repetido (12), siendo necesarias para la recuperación de la fuerza muscular pausas de reposo anormalmente largas (7); se confirma con la recuperación de la fuerza muscular con fármacos anticolinesterásicos (4).

Se emplea también el clorhidrato de edrofonio (Tensión. Lab. Roche), por vía endovenosa (4, 7, 12, 6, 21), droga anticolinesterásica de corta actividad, que restaura la fuerza muscular en un lapso de 1 a 2 minutos y dura de 5 a 10 minutos. Se administra de 2 a 10 mg. Ev (7); nos sirve, además, para diferenciar entre la "crisis miasténica" y la "crisis colinérgica" por exceso de medicación (test de Edrofonio) (7, 6, 4, 23, 24).

Actualmente, las nuevas sofisticaciones tecnológicas, permiten a los laboratorios colaborar con el diagnóstico, con la obtención de títulos del anticuerpo antiproteína receptora de acetil colina (anti ACh R IgG) (4, 27, 22). Puede demostrarse igualmente la presencia de complejos inmunes en la placa neuromuscular de biopsias de músculo esquelético procedentes de miasténicos (25).

La incidencia de la MG varía desde 12 a 64 casos por millón, con una media mundial de 40 casos por millón (4, 26). Afecta a ambos sexos en cualquier edad; hay autores que consideran que 2/3 de casos ocurren en mujeres (27),

\* Hospital materno infantil San Bartolome — LIMA-PERU.

otros que es el doble en mujeres (4); en ellas, el comienzo de las manifestaciones suelen presentarse próximas a la menarquia, alcanzando su máxima incidencia en la tercera década (6, 3). Entre las pacientes que mueren por la miastenia, hay una preponderancia bastante clara de mujeres NO blancas (26). El aspecto de herencia juega un papel definitivo, aunque aún mal definido (4).

El embarazo tiene repercusión sobre la miastenia gravis en forma variable (6) e impredecible (27), encontrándose períodos sin cambios en la sintomatología, períodos de remisiones parciales y exacerbaciones, estas últimas en el primer trimestre y en el puerperio preferentemente (7, 27, 12, 6). Osserman y col, en 1958, encontraron exacerbaciones en un 41<sup>o</sup>/o, remisiones en un 32<sup>o</sup>/o y 27<sup>o</sup>/o no presentaron cambios (28). Plauché, en una revisión de 314 embarazos en 217 madres miasténicas, encuentra que en 31.5<sup>o</sup>/o no se presentaron cambios, 29<sup>o</sup>/o tuvieron al menos una remisión parcial en algún momento del embarazo; hubo exacerbaciones en algún momento en 40.8<sup>o</sup>/o durante el embarazo y un 30.6<sup>o</sup>/o en el puerperio, las cuales fueron especialmente súbitas y devastadoras; la mortalidad materna fue de 3.4<sup>o</sup>/o nacidos vivos de madres miasténicas (4).

Es importante remarcar que los procesos infecciosos, en especial del aparato respiratorio y del tracto urinario, condicionan exacerbaciones de la MG (6, 7, 3); además, en el puerperio, la endometritis puerperal, la inflamación mamaria e infecciones del tracto urinario suelen exacerbar la sintomatología de MG, requiriendo un pronto diagnóstico y tratamiento (3).

Algunos medicamentos que son usados en la gestación, son particularmente peligrosos en miastenia, entre ellos el sulfato de magnesio, usado en la prevención de las convulsiones de la pre-eclámpsica y en la tocolisis uterina (3). El magnesio disminuye la acción despolarizante de la acetilcolina, reduce las sustancias transmisoras a nivel de la placa motora y deprime la excitabilidad de la membrana muscular (4); igualmente los aminoglucósidos, como gentamicina, kanamicina y estreptomycin, y la neomicina, polimixina, colicistina, tetraciclina y lincomicina, potencian la debilidad miasténica (4, 31, 27). Las drogas betamiméticas, como ritodrina y terbutalina, son potencialmente peligrosas (27). Los narcóticos y tranquilizantes, de ser necesarios, se usaría en dosis menores a las usuales para evitar posible retención de secreciones o depresión respiratoria (21).

Con relación al efecto de la miastenia gravis sobre la gestación, las revisiones realizadas por diversos autores coinciden en afirmar que la paciente miasténica tiene las mismas posibilidades de gestar que el resto; que no hay una incidencia mayor de abortos que en la población en general (6); el aborto terapéutico no está indicado, aún en crisis miasténicas; Kosovsky y col. (1955) reportan 13 abortos, de los cuales 7 fueron espontáneos y 6 terapéuticos, no presentán-

dose ninguna mejoría de los síntomas (6, 4, 29); igualmente Hay y col, concluyen que no se obtiene beneficio importante con el aborto terapéutico y que, por el contrario, podría exacerbarse como consecuencia del acto quirúrgico y del empleo de anestésicos (30). Se ha reportado un incremento de partos prematuros (41.3<sup>o</sup>/o) (30, 3, 21), aunque la incidencia real de partos prematuros en madres miasténicas es difícil de obtener, porque las publicaciones a menudo no incluyen edad gestacional o peso del niño (4).

El trabajo de parto en la paciente miasténica puede esperarse de características y de calidad normal (3, 6), las contracciones uterinas se producen normalmente, ya que el músculo liso uterino no está implicado en el proceso miasténico debido a que su complejo control contráctil no implica el mecanismo de acetilcolina a nivel de las placas neuromusculares (4). Se recomienda el parto vaginal instrumentado (21, 4, 6, 3), porque la musculatura de la prensa abdominal puede estar afectado y para evitar la contracción excesiva de estos músculos debilitados. La cesárea se realizará sólo en caso de estricta indicación obstétrica (13, 6).

La anestesia regional es preferida para el parto vaginal (4, 21). Rolbin y col, recomiendan la anestesia epidural baja a nivel de T 10 durante el parto y anestésicos locales tipo amida, que son metabolizados en forma normal en los miasténicos y, por ello, son más seguros cuando se requiere gran cantidad de droga, como en la anestesia epidural (21). Los pacientes con miastenia ocular o generalizada leve, que no toma los músculos respiratorios, son candidatos para anestesia epidural o raquídea. Las que tienen compromiso bulbar o de músculos respiratorios requieren anestesia endotraqueal, a menos que se controle bien con terapia anticolinésterásica (21).

El tiempo de trabajo de parto promedio en primíparas con MG es 12 1/3 horas y 6 1/2 horas para múltíparas (4, 30, 21).

La hemorragia post parto no suele ser frecuente (6), aunque Plauché (4) describe una muerte materna como consecuencia de una hemorragia posterior al parto.

El puerperio es la fase crítica para las exacebaciones severas, recomendándose mucho cuidado con relación a cualquier tipo de infección puerperal (12, 21, 7). Se recomienda que la paciente permanezca hospitalizada entre 10 días a 3 semanas, bajo estricto control neurológico (21, 4).

Entre el 10<sup>o</sup>/o a 30<sup>o</sup>/o de recién nacidos presenta síntomas de miastenia neonatal, los cuales suelen comenzar 12 a 18 horas después del nacimiento y duran de 10 días a 15 semanas (21, 6).

Para el tratamiento del MG se puede utilizar:

1. drogas anticolinésterásicas
2. corticoesteroides
3. antimetabolitos
4. plasmaféresis
5. timectomía.

El tratamiento mayormente empleado para la MG y gestación es a base de drogas anticolinesterásicas (7), componentes del amonio cuaternario que inhibe la actividad colmesterásica (32, 7). La neostigmina (Prostigmina) se administra a dosis de 15 mg. cada 2 a 3 horas, ajustando la dosis hasta que los músculos de la paciente adquieran una fuerza óptima con un mínimo de efectos colinérgicos (4, 7, 3, 28); su corto tiempo de acción es una desventaja en relación a la pirodostigmine (MESTINON), con un efecto que dura de 4 a 6 horas (7, 4) y para cuya dosificación debe tomarse en cuenta que una gragea de 60 mg. de Mestinón equivale a 15 mg. de Prostigmine. En la gestante, a menudo se tiene que reajustar las dosis; recomendándose, al tener la necesidad de incrementar la dosificación, reducir primero el intervalo de administración y luego incrementar lentamente a un ritmo de 15 a 30 mg. por dosis de Mestinón o 5 a 10 mg. por dosis de Prostigmine (33, 7).

La terapia con corticoesteroides en MG y gestación se mantiene en discusión. Si bien se observa que un alto porcentaje de casos mejoran con el uso de corticoesteroides (4), no hay reportes de su uso en pacientes gestantes con crisis no reactiva (3); las dosis que se tienen que emplear (Prednisonde de 60 a 80 mg./día) (8, 9) por tiempo prolongado, considerando los efectos posibles sobre el feto, motivan lo controversial de su uso, aunque hay autores (Plauché 1983) que consideran que la paciente que quede embarazada debe mantener el tratamiento esteroideo a dosis lo suficientemente bajas que le permitan controlar la enfermedad y prevenir las exacerbaciones (4).

Los antimetabolitos están contraindicados en gestantes por su efecto teratogénico (27, 3).

La plasmaféresis es un poderoso sistema terapéutico primario en el tratamiento de la MG severa (4), dando resultados satisfactorios (14); Rowland lo recomienda para casos en los cuales otros sistemas fracasaron.

No hay trabajos publicados sobre la plasmaféresis en relación al tratamiento de miasténicas embarazadas (4, 3).

La timectomía es principalmente usada en pacientes jóvenes con timoma demostrado (3, 10). La timectomía no es una modalidad de tratamiento recomendada durante el embarazo (3, 4). Eden y Stanley (13) describen que las exacerbaciones ocurren en un 60% de gestantes no timectomizadas previamente, comparado con un 30% en el grupo timectomizado. Yasuo describe la exacerbación de MG después de la extirpación de un timoma (11).

## PRESENTACION DE LOS CASOS:

### CASO No. 1

G.A.U. Edad, 24 años, G 1 p 0000 FUR: 20-5-83 FPP: 6-3-84

Tiempo de enfermedad: 10 años, diagnosticada en el Hospital Santo Toribio de Mogrovejo.

Lugar de nacimiento: Lima, procedencia: Lima, estado civil: casada. Menarquía a los 13 años, RC: 4/30.

Cursa Miastenia Gravis 10 años, en 1974 tuvo crisis miasténica, tratada con Mestinón (300 a 360 mg/día), trasladada al INEN, tuvo Timectomía.

Antecedentes familiares no contributorios.

Inició control pre-natal al tercer mes de gestación. Evolución satisfactoria con Mestinón 90 mg/día. A las 36 semanas, hospitalización profiláctica: Mestinón (180 mg/día). Sale de alta a su solicitud.

A las 39 semanas, reingreso preventivo. A los 7 días inicia trabajo de parto.

Parto eutócico, O.I.D.A., episiorrafia MLD, anestesia local. Tiempo de trabajo de parto: 5.5 Hs.

Recién nacido vivo, femenino, 3,050 gr. APGAR 9 al MIN. No signos de Miastenia. Evolución satisfactoria. Alta al tercer día.

Puerperio satisfactorio. Mestinón en dosis 180 mg/día. Alta al tercer día para control neurológico.

### CASO No. 2

M.T.A. Edad: 35 años G3 P2 00 2 FUR: 18-9-84 FPP: 28-6-85

Tiempo de enfermedad: 6 años, diagnosticada en el Hospital 2 de Mayo y Hospital Santo Toribio.

Lugar de nacimiento: Piura, procedencia: Lima, estado civil conviviente.

Menarquía a los 15 años, RC: 3/30, 2 embarazos previos, 1976 parto eutócico RN MASC, 3,200 gr. EVOL: normal.

1977 parto eutócico RN MASC, 4,200 gr. EVOL. normal.

Inicio de enfermedad en 1978, a los 29 años vista en el Hospital 2 de Mayo, inicia empleo de Prostigmine.

Hospitalizada en 1981 en el Hospital Santo Toribio de Mogrovejo durante tres meses por exacerbación.

Antecedentes familiares no contributorios. Inició control prenatal a las 20 semanas, Mestinón 1/2 tableta C/12 horas.

A las 30 semanas, hospitalización por enterocolitis y deshidratación moderada, con exacerbación de MG: Mestinon 60 mg. C/12 horas. Alta al 7º día, recuperada.

A las 37 semanas, nueva exacerbación por no emplear medicación 2 semanas.

A las 39 semanas se hospitaliza en inicio de trabajo de parto. Parto instrumentado (Forceps bajo) bloqueo pudiendo bilateral. Tiempo de trabajo de parto: 4.5 horas.

Recien nacido vivo, femenino, 3,700 gr. APGAR 9 al minuto. Evolución satisfactoria. No signos de Miastenia gravis neonatal. Alta al tercer día.

Puerperio sin alteraciones, manteniéndose dosis de Mestinon 90 mg/día. Alta al tercer día para control neurológico.

## CONCLUSIONES

1. La Miastenia Gravis es una alteración autoinmune.
2. La gestación no está contraindicada en MG y la gestante miasténica debe ser controlada en Alto Riesgo.
3. El porcentaje de abortos en la miasténica es similar al porcentaje de abortos en gestantes normales. El aborto terapéutico no varía la evolución de la enfermedad.
4. El embarazo y algunas de sus complicaciones, vg. infecciones intercurrentes, hiperemesis gravídica, etc., pueden provocar exacerbaciones del proceso.
5. El tratamiento, en gestación, suele implicar sólo el uso de drogas anticollinérgicas y esteroides, cuyas dosis son reguladas de acuerdo a la respuesta del paciente.
6. Existen medicamentos comúnmente usados en gestación que pueden exacerbar el cuadro miasténico, como: sulfato de magnesio, aminoglucósidos, sedantes, anestésicos, etc.
7. El trabajo de parto suele progresar normalmente. Se prefiere el parto vaginal e instrumentado. La cesárea está indicada sólo en casos de estricta indicación obstétrica.
8. El puerperio suele ser una fase muy peligrosa, donde las exacerbaciones son especialmente severas.
9. La transferencia pasiva de anticuerpos maternos anti-proteína receptora de acetilcolina da como resultado miastenia neonatal en 100% de casos.
10. Un resultado satisfactorio depende del cuidado Prenatal meticuloso, de la detección precoz y tratamiento de las exacerbaciones, del apoyo cuidadoso durante el parto y de la disponibilidad de los cuidados intensivos necesarios para el cuidado de las crisis miasténicas.

## REFERENCIAS

1. Willis T.: De Anima Brutorum Oxford, Theatro Sheldoniano p. 404, 1672.
2. Herrmann D. Jr.: The First Three Centuries. Miastenia Gravis Bull, Los Angeles Neurol. Soc. 32: 131, 1967.
3. Plauché W.C.: Myasthenia Gravis in Pregnancy, an up-date. Am J. Obstet. Gy necol. 135; 691, 1979.
4. Plauché W.C.: Miastenia Gravis. Clínicas Obstet y Ginecol. Vol 3 Enf. Autoinmunes del Embarazo - 715-732, 1983.
5. Lindstrom J.: Immunobiology of Myasthenia Gravis, Experimental Autoimmune Myasthenia Gravis and Lambert - Eaton Syndrome. Ann. Rev. Immunol. 3: 109-131, 1985.
6. Gonzalo Muller C. y col.: Miastenia Gravis y Embarazo Rev. de Obst. y Gin. de Venezuela Vol. XXXVI No. 3, 1976.
7. Werner Scheid.: Neurología. Miasthenia Gravis pseudo paralítica Edit. Alhambra 1º Ed. 809-818, 1969.
8. Christopher T. Bever y col.: Prognosis of ocular myasthenia Ann Neurol. 14; 516-519, 1983.
9. Pascuzzi R.: Long - Term corticosteroid treatment of Myasthenia Gravis. Report of 116 patients. Ann Neurol. 15: 291-298, 1984.
10. D. Mulder: Thymectomy for Myasthenia Gravis. Am. J. Surg. 146: 61-66, 1983.
11. Yasuo Kuroda - Ken-Ichiro Oda: Exacerbation of Myasthenia Gravis after removal of thymoma having membrane phenotype of suppressor T cells. Ann Neurol. 15: 400-402, 1984.
12. W. B. Matthews: Disease of Voluntary Muscle: Myasthenia Gravis, Diseases of the Nervous System, Fourth Edic., 129-132, Blackwell Scientific Publications, 1982.
13. Eden R.D. and Gall S.A.: Myasthenia Gravis and pregnancy: Reappraisal of thymectomy.
14. Gracey D.R.: Plasmapheresis in the treatment of ventilator-dependent Myasthenia Gravis Patients: Report of four cases. Chest 85: 739-743, 1984.
15. Walker M. D.: Treatment of Myasthenia Gravis with Physostigmine Lancet 1: 1200, 1934.
16. Everts W.: The treatment of Myasthenia Gravis by the oral administration of Prostigmin. Bull Neurol. Inst. NY 4: 523, 1935.
17. Tabachnick H.: Myasthenia Gravis - Consideration of recent advances and influence of pregnancy. Report of a case. J.A.M.A. 110: 884, 1938.
18. Patrick J. and Lindstrom J.: Autoimmune response to acetylcholine receptors. Science 180: 871, 1973.
19. Lindstrom J.: Autoimmune response to acetylcholine receptor in Myasthenia Gravis and its animal model. Adv. Immunol. 27: 1-10, 1979.
20. Noda M., Futurani Y., y col.: Cloning and sequence analysis of calf DNA and human genomic DNA encoding subunit precursor of muscle acetylcholine receptor. Nature 305: 818, 1983.
21. Rolbin, Levinston, Schnider, Wright: Consideraciones anestésicas en la Miastenia Gravis y Embarazo. Anesth-Analg (Cleve) 57: 441-447, 1978.
22. Lindstrom J.: An assay for antibodies to human ACh R in serum from patients with Myasthenia Gravis. Clin Immunopathol. 7: 36, 1977.
23. Ginecología, Obstetricia: Temas Actuales Anestesia y Analgesia Obstetrica. Práctica más segura. Vol. 2 Interamericana, 1982.
24. Ginec., Obst. Temas actuales. Orientación Obstétrica antes del Embarazo. Vol. 1 Interamericana, 1982.
25. Engle A.G.: Morphologic and immunologic findings in Myasthenia Gravis and EMG Syndromes. J. Neurol. Neurosurg Psychiatry 43: 477, 1980.
26. Rurtzke J.F. Epidemiology of Myasthenia Gravis. Adv. Neurol. 19: 545, 1978.
27. Catanzarite V.A.: Respiratory arrest during therapy for premature labor in a patient with Myasthenia Gravis. Obstet Gynecol. 64: 819, 1984.
28. Osserman K.E.: Arch - Int. Med.: 102: 72, 1958.
29. Kosovsky N., Spurth, Osserman: Pregnancy in Myasthenia Gravis: Discussion. Am J. Med. 19: 718, 1955.
30. Hay D.M.: Myasthenia Gravis in pregnancy. Br. J. Obstet Gynecol. 76: 323, 1969.
31. Maharry Mand Sack, R.: Prolonged postoperative apnea complicating gynecologic surgery. Atypical cholinesterase and Myasthenia Gravis. Am. J. Obstet-Gynecol. 133: 36, 1982.
32. Genkis, OKE: Studies in Myasthenia Gravis. Review of a twenty year experience in over 1200 patients. MT Sinai I Med (NY) 38: 497, 1961.
33. Mc Nall P.G. and Jafarnia M.R.: Management of Myasthenia Gravis in obstetrical patients. Am. J. Obstet. Gynecol. 92: 518, 1965.