

Título: PROGRAMA DE ATENCIÓN AL PACIENTE MIASTÉNICO

Autores:

Dr. Luis E. González Espinos. Especialista de 2º grado en Neurología, Profesor Auxiliar, Master en Enfermedades Infecciosas.

DRC. Nelson Gómez Viera. Especialista de 2º grado en Neurología, Profesor Titular, Master en Epidemiología Clínica. Investigador Titular.

DRC. Jesús Pérez Nellar. Especialista de 2º grado en Neurología, Profesor Titular.

DrC .Edelberto Fuentes Valdés .Especialista de 2º grado en Cirugía, Profesor Titular y Consultante.

Servicio de Neurología
Email: neuro@hha.sld.cu

Introducción

La Miastenia Gravis (MG) es una enfermedad autoinmune que se caracteriza por la presencia de debilidad muscular fluctuante y fatiga de distintos grupos musculares.

El tratamiento de estos casos es complejo y existen variaciones en su enfoque entre diferentes grupos de trabajo. Esto es motivado en parte por la escasez de ensayos clínicos realizados. Sólo dos ensayos adecuadamente controlados: uno con Ciclosporina y el otro comparando Prednisona con y sin Azatioprina. Por tanto, no hay datos basados en la evidencia sobre regímenes de tratamiento óptimos e incluso no se ha evaluado la timectomía. Esto se ha debido a las siguientes particularidades:

- Su prevalencia es baja, por tanto puede ser difícil reclutar suficientes pacientes para un ensayo prospectivo controlado.

- Los clínicos pueden elegir no referir pacientes con condiciones tratables para estudios, aún si no hay certeza de cuál es el mejor tratamiento.
- El uso de agentes concomitantes, puede ser difícil de controlar.
- La heterogeneidad clínica, humoral y electrofisiológica de la enfermedad hacen difícil seleccionar una población homogénea para el estudio.
- La variabilidad de patología tímica y la diversidad de técnicas quirúrgicas, son variables potenciales de confusión.

El origen de la Miastenia Gravis es desconocido, sin embargo, al parecer las etapas esenciales y primarias parecen tener lugar en el timo y el mecanismo patogénico básico consiste en una pérdida de auto tolerancia, con ataque autoinmune contra el receptor de acetilcolina en la placa motora. En este precepto se fundamenta el manejo de esta enfermedad en el Centro de Referencia del Hospital Hermanos Ameijeiras, el cual está protocolizado desde el año 1984, siendo sus pilares la timectomía y la inmunosupresión, en un ambiente de trabajo multidisciplinario, lo cuál ha permitido que los pacientes reciban un tratamiento integral y de avanzada y alcancen una alta frecuencia de remisión de la miastenia a largo plazo.

Objetivos

- Establecer un diagnóstico y clasificación adecuada de los pacientes.
- Tratar de forma oportuna y efectiva las crisis y descompensaciones de la enfermedad en UCI o en la sala de Neurología, según corresponda.
- Preparar a los pacientes seleccionados para la timectomía desde la consulta externa, ingresándolos en la sala de Neurología cuando se decida la intervención.

- Realizar la timectomía trans esternal mediante técnicas anestésicas y quirúrgicas refinadas.
- Aplicar medidas de cuidados postoperatorios en la UCI.
- Realizar un seguimiento sistemático y periódico.
- Mantener indicadores de morbilidad bajos y una frecuencia de remisión y mejoría de la enfermedad elevada.

Desarrollo

Universo de pacientes a atender

Estará constituido por todos los pacientes remitidos a nuestra consulta con diagnóstico confirmado o presuntivo de Miastenia Gravis, de cualquier centro de nuestro país y aquellos que, encontrándose hospitalizados en nuestro centro por otra enfermedad, presente una Miastenia Gravis asociada a la misma.

Criterios de inclusión para realizar timectomía

- Todos los pacientes en los que se demuestre que son portadores de Miastenia Gravis generalizada compensada en edades comprendidas entre 15 y 70 años. En las edades extremas se individualizan los pacientes para realizar timectomía.
- Pacientes portadores de timomas asociado a una miastenia compensada de cualquier tipo.
- Pacientes con miastenia ocular que no respondan al tratamiento médico.
- Pacientes miasténicos con enfermedades graves asociadas que estén compensadas, cuando el tratamiento quirúrgico no constituya un riesgo adicional de envergadura.

Criterios de exclusión

- Pacientes con enfermedades graves asociadas que estén descompensadas donde el tratamiento quirúrgico constituya un riesgo adicional de envergadura.
- Pacientes miasténicos descompensados o en crisis miasténica.
- Pacientes con miastenia ocular que respondan al tratamiento médico.

Diagnóstico

Estudio de la enfermedad

- Diagnóstico clínico. Confección de la historia clínica con énfasis en los antecedentes, síntomas y exploración de los signos característicos mediante un examen neurológico completo.
- Pruebas diagnósticas confirmatorias:
 - Prueba del tensilón (edrofonio, anticolinesterásico de acción rápida).
 - Electromiografía de estimulación repetitiva a bajas frecuencias.
- Estudios radiológicos:
 - Rayos X de tórax simple (PA y lateral).
 - Tomografía axial computarizada con contraste IV.

Otros exámenes diagnósticos

- Estudio hematológico glicemia, creatinina

- Pruebas funcionales hepáticas Eritrosedimentación
- Cituria Grupo sanguíneo y Rh
- Examen heces fecales (descartar especialmente strongiloides stercoralis)

Estudio de enfermedades autoinmunes asociadas

- Estudio de la función tiroidea: TSH, T3 y T4.
- Otras pruebas específicas de acuerdo con la clínica.

Clasificación del tipo de miastenia (Cuadro 1)

Cuadro 1: clasificación de la miastenia gravis (según Osserman y Genkins)

<p>Miastenia infantil</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neonata: aparece en recién nacidos de madres miasténicas por transferencia de anticuerpos a través de la placenta. • Juvenil: existen dos variantes: <ul style="list-style-type: none"> ➢ Forma congénita: desde el nacimiento o en los primeros días de la vida. ➢ Forma adquirida: aparece más tarde, pero siempre antes de los 17 años.
<p>Miastenia del adulto</p> <ul style="list-style-type: none"> • Grupo I: MG ocular: afecta solamente los músculos oculares • Grupo IIa: MG con debilidad generalizada a los músculos esqueléticos • Grupo IIb: MG con debilidad generalizada de músculos esqueléticos y bulbares • Grupo III: MG aguda fulminante. Comienzo rápido e intenso en forma de crisis miasténica • Grupo IV: MG crónica grave generalizada con síntomas bulbares y crisis miasténicas frecuentes.

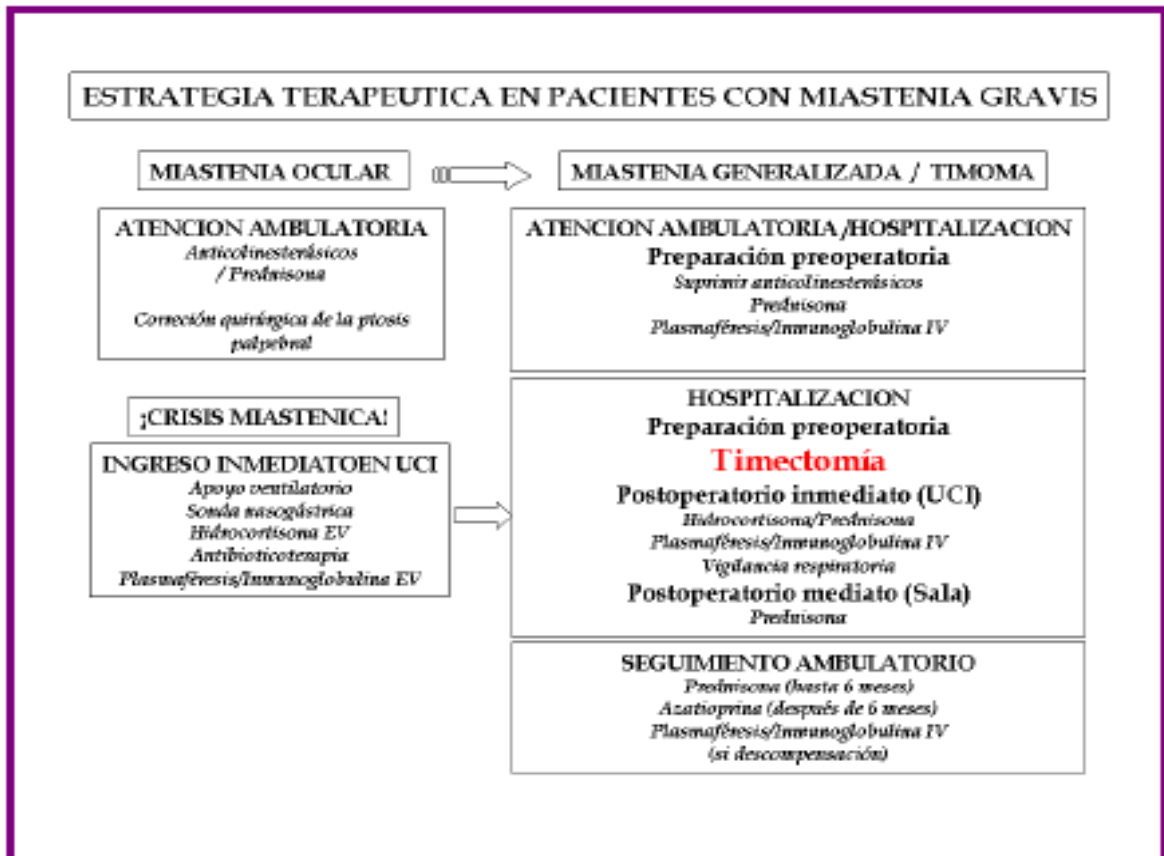
Tratamiento

Preparación preoperatoria

- Supresión de los anticolinesterásicos 15 días antes de la timectomía (en los casos en que los reciban).

- **Prednisona** 0,5 a 1 mg/kg de peso/día de acuerdo con la intensidad de los síntomas (60 mg como dosis máxima).
- **Azatioprina** 2-2,5 mg/kg de peso combinada con la prednisona (en los casos más sintomáticos).

Figura 1. Algoritmo terapéutico



- Plasmaféresis: 2 o 3 sesiones con recambio del volumen plasmático total en cada una en la semana anterior a la operación (alternativa con la inmunoglobulina IV).
- Inmunoglobulina EV (Intacglobín): a 400 mgs/ kg de peso por día (5 dosis) 3 dosis prequirúrgica y 2 postquirúrgica (alternativa de elección con la plasmaféresis).
- Eliminar cualquier foco séptico.
- Tratamiento antiparasitario.

- Si se comprueba una enfermedad asociada realizar el tratamiento correspondiente.
- Medidas preoperatorias inmediatas: sedación ligera, si fuera necesario; no enemas evacuantes

Operar cuando el paciente se encuentre compensado

En el momento actual se administra **Intacglobín** en la preparación preoperatoria, quedando la plasmaféresis como una segunda opción, válido también para el postoperatorio inmediato.

Técnica anestésica (resumen)

- Medicación pre anestésica: **Midazolam IV**
- Inducción: **barbitúrico de acción rápida**
- Uso de relajante muscular no despolarizante
- Entubación endotraqueal
- Monitoreo transoperatorio
- Antibiótico terapia profiláctica (**Cefazolina** 1g EV al momento de la inducción anestésica, 1 gramo más si dura la operación más de 3 horas y continuar 1 g cada 6 horas por 3 dosis.

(Ver más adelante: anestesiología en el perioperatorio de la timentomía de pacientes con Miastenia Gravis)

Técnica Quirúrgica

- Posición: decúbito supino con almohadilla interescapulo-vertebral
- Incisión transesternal (sin llegar al apéndice xifoides)
- Separación mecánica de esternón
- Exploración visual y táctil
- Disección roma de abajo a arriba (levantando ambos lóbulos)
- Ligadura cuidadosa de las venas tímicas
- Disección de las prolongaciones superiores.
- Exéresis total de la glándula.
- En el caso de un timoma: extirpación del tumor, de la grasa peritímica y exéresis total de la glándula
- Revisión de la hemostasia
- Si hay apertura de la pleura mediastinal unilateral o bilateral, ampliarla en su totalidad
- Sonda de drenaje en el lecho mediastinal, exteriorizándola por una contra abertura por la aponeurosis del recto anterior del abdomen.
- Cierre del esternón con 4 ó 5 puntos de poliéster grueso
- Sutura continua al plano músculo aponeurótico con hilo reabsorbible
- Sutura intradérmica para la piel con nylon
- Completar antibioticoterapia profiláctica (ceftriaxona 1g EV)

Cuidados postoperatorios en UCI (resumen)

- Ventilación mecánica o espontánea.
- Extubación oportuna (vigilancia respiratoria).

- **Hidrocortisona** (mientras no se haga la apertura de la vía oral) 100 mg IV cada 6 horas.
- **Prednisona** (igual dosis que en el preoperatorio).
- Retirada de la sonda mediastinal (generalmente a las 24 horas), previa radiografía de tórax simple para comprobar que no exista un hemomediastino o neumo o hemotórax residuales.
- **Plasmaféresis** (2 recambios) o **Inmunoglobulina EV** a las 24 y 48 horas de la operación (1/3 de la dosis total).

Cuidados postoperatorios mediatos (Sala)

- Observación
- **Prednisona:** ajustar la dosis a los resultados inmediatos de la operación.
- **Azatioprina:** 2-2,5 mg/kg de peso (en los casos más sintomáticos).
- Retirar sutura intradérmica al 7º día.
- En los casos portadores de timomas, se aplicará el sistema de estadiamiento de los timomas de Masaoka y se utilizará el tratamiento adyuvante de acuerdo con el estadio. (Cuadro 2).

Cuadro 2. Estadiamiento de los timomas (Masaoka)

Estadio	Descripción
I	<ul style="list-style-type: none"> • Macroscópico: encapsulado completamente • Microscópico: No invasión capsular
II	<ul style="list-style-type: none"> • Macroscópico: invasión a la grasa adyacente o pleura mediastinal • Microscópico: invasión capsular
III	<ul style="list-style-type: none"> • Invasión macroscópica en los órganos adyacentes (pericardio, grandes vasos, pulmones)
IV-A	<ul style="list-style-type: none"> • Diseminación pleural o pericárdica
IV-B	<ul style="list-style-type: none"> • Metástasis hematógica o linfática

Los pacientes con timoma no invasivo (estadio I), no recibirán tratamiento adyuvante, no obstante deben estar sujetos a observación durante el seguimiento.

El resto será tratado con radio y/o quimioterapia, según el esquema que aparece a continuación. (Cuadro 3)

Cuadro 3. Esquema de tratamiento adyuvante en los casos con timoma.

<i>Etapa clínica Timoma</i>	<i>Tratamiento primario</i>	<i>Tratamiento complementario</i>
Estadio I	Cirugía	-No recomendado
Estadio II-III (y en algunos pacientes en Estadio IV) (Resecable)	Cirugía	-Si resección R0: RTP adyuvante (DTT- 30 Gy) -Si resección R1: RTP adyuvante (DTT-40-45 Gy) Considerar QTP -Si resección R2: RTP adyuvante (DTT-50-60 Gy) + QTP
Estadios III-IV (No resecable)	QTP	Evaluar cirugía (resección) -Si Resección R0: RTP adyuvante (DTT- 30 Gy) -Si Resección R1: RTP adyuvante (DTT-40-45 Gy) -Si Resección R2: RTP adyuvante (DTT-50-60 Gy)
Recurrente	QTP	-No respuesta, tratamiento de soporte (*) o Ensayo Clínico

Nota: Resección R0: Ausencia de tumor residual; Resección R1: Tumor residual microscópico; Resección R2: Tumor residual macroscópico.

QTP: Quimioterapia; RTP: Radioterapia; DTT- Dosis Total sobre el Tumor.

Evolución no satisfactoria

Cuando el paciente en cualquier momento del postoperatorio se encuentre descompensado debe ser ingresado en la sala de Neurología y cuando presente una crisis miasténica debe ser ingresado en UCI. La crisis miasténica se trata en UCI con las mismas medidas que el manejo del postoperatorio inmediato (ver más adelante: post operatorio de timectomía)

Alta hospitalaria

- Al 7º día de la operación (como promedio)

Seguimiento

- Mantener hasta los 6 primeros meses la Prednisona en las dosis mínimas posibles y suficientes, y si fuera necesario un tratamiento inmunosupresor prolongado pasar a la Azatioprina. Deben asociarse ambas drogas hasta lograr una estabilidad clínica durante 2 a 3 meses. Se aplicaron los criterios de evaluación del estado clínico evolutivo:

Remisión	Asintomático
Mejoría significativa	Sintomático eventual o ligero
Mejoría mínima	Sintomático controlado con tratamiento
Sin cambios	Permanece igual que antes de la operación

Indicadores

Indicadores de estructura		Estándar
Recursos humanos	% de personal calificado disponible para la aplicación del PA	>95%
Recursos materiales	% de disponibilidad de los estudios necesarios en laboratorios según PA	≤ 90%
	% de disponibilidad de equipos médicos para la aplicación del PA	≥ 90%
	% de disponibilidad de los medicamentos necesarios para aplicar el PA	>90%
Recursos organizativos	% de disponibilidad de las planillas para la recolección de datos	100%
	% de disponibilidad de base de datos para procesar la información	100%
Indicadores de procesos		Estándar
%de pacientes con MG con clasificación correcta mediante supervisión del personal más experto		>90%
% de pacientes con MG con estabilidad clínica antes de decidir la intervención quirúrgica		>95%
% de pacientes con MG que tengan condiciones óptimas en trans y postoperatorio inmediato		>95%
% de pacientes operados MG que serán seguidos en consulta especializada, según PA		>90%

Indicadores de estructura	Estándar
% de pacientes operados de MG con crisis en post operatorio inmediato, por no haber tenido una selección adecuada del momento oportuno quirúrgico	<5%
% de pacientes operados de MG con mejoría al año de operados	>80%
% de pacientes operados de MG con remisión permanente a los 5 años de operados	>60%
% de pacientes operados de MG con mejoría significativa a los 5 años de operados	>20%
% de pacientes operados de MG fallecidos en cualquier momento de los 30 días, siguientes a la operación	<5%

Información a pacientes y familiares

A todo paciente o familiar se le informará sobre el tratamiento a realizar y los cuidados que debe tener antes y después del tratamiento. En los casos de los pacientes que llevan tratamiento se le hará el consentimiento informado por escrito, el cual se adjuntará a la historia clínica del paciente.

Bibliografía

Amaro Hernández A, Pérez Nellar J, Llorens Figueroa JA. (1997) Características clínicas de 217 pacientes miasténicos clasificados de acuerdo con la histología del timo. Rev Cub Med; 36(3-4):167-72.

Fernández JA, Fernández-Valiñas A, Aldrete-Velasco J, Hernández-Salcedo D, Orozco-Paredes J, Lugo-Dimas A. (2016). Crisis miasténica. Med Int Méx. 32(3):341-354.

Fernández-Sanz A, Bucar-Barjud M, Ruiz-Serrano J, Sáez-Comet L, Capablo-Liesa JL. (2017). Asociación entre miastenia grave y lupus eritematoso sistémico: ¿es seguro el uso de hidroxicloroquina? Rev Neurolog; Vol. 64, N° 9, págs. 431-43.

Gómez Viera N, Gamayo Castro Y, González Espinosa LE, Olivera Leal IR, Ruiz García D y col. (2017). Caracterización clínica de los pacientes miasténicos timectomizados. Rev Cub Med. 56 (2).

González Zaldivar A, Pérez Nellar J, Llorens Figueroa JA. (1997). Enfermedades autoinmunes asociadas a la miastenia gravis en 217 pacientes timectomizados. Rev Cub Med; 36(3-4):161-166.

Jaretzki A, Aarli JA, Kaminski HJ, Phillips LH, Sanders DB; (2003). Medical/Scientific Advisory Board, Myasthenia Gravis Foundation of America. Thymectomy for myasthenia gravis: evaluation requires controlled prospective studies. Ann Thorac Surg; 76(1):1-3.

Jaretzki A. (2003). Thymectomy for myasthenia gravis: analysis of controversies-patient management. Neurology; 9(2):77-92.

Lloréns JA, Parisi N, Ferrá A, Pardo A, Sánchez S, Hernández S. (1986). La timectomía en la miastenia gravis. Rev Cub Cir; 25(5):454-63.

Lloréns JA. (1989). Miastenia gravis En: Texto de Cirugía Torácica. Hospital C. Q. "Hermanos Ameijeiras".

Lloréns JA. (2001). Miastenia gravis: una enfermedad poco conocida Avances Médicos de Cuba; 26: 42-46.

Martín González MA, Fuentes Valdés E, Zoilo Placeres A, Pérez Palenzuela J, Ricardo Silvera J. (2012). Timectomía videotoracoscópica en la *miastenia gravis*. 2012. Rev Cub Cir vol.51 no.1

Naranjo Fernández RM, Estévez Miranda Y, Méndez Sánchez TJ, Dorrego Oduardo MD, Rúa Martínez R. (2013). Miastenia grave y miastenia grave ocular. Rev Cub Oftalmol vol.26, supl.1.

Pérez-Nellar J, Domínguez AM, Llorens JA, Ferrá A, Pardo A, Quiala M. (2001). Estudio comparativo entre inmunoglobulina intravenosa y plasmaferesis en el perioperatorio de la Miastenia Gravis. Rev Neurol; 33(5):413-417.

Pérez-Nellar J, Rodríguez A. (2000) Falsos negativos en el diagnóstico de la miastenia gravis. Rev Neurol; 30(8):712-715.

Pérez-Nellar J, Negrín A, Llorens JA, Ferrá A, Pardo A, Parisi N. (2000). Timectomía en la miastenia gravis: evolución a largo plazo y factores pronósticos. Rev Neurol; 30 (9):801-806.

Pérez-Nellar J. Miastenia Gravis. En: Silva R, Pérez D (Editores): (2002). Manual Diagnóstico y terapéutico de especialidades clínicas. Ciudad Habana: OPS, p. 269-270.