

Maia Brik Spinelli
Cristina Rizo Rodríguez
Antonia Martín Cortés
Alberto Romeu Sarrió

Servicio de Ginecología Hospital Universitario La Fe. Valencia.
España.

Miastenia gravis y diabetes mellitus tipo 1. Evolución durante el embarazo

543

Myasthenia gravis and type 1 diabetes mellitus. Clinical course during pregnancy

Correspondencia:

Dra. M. Brik Spinelli
Pabellón Maternidad. 3.^a planta. Secretaría Ginecología. Hospital Universitario La Fe. Avda. Campanar, 21. Valencia. España.

Fecha de recepción: 6/7/05.
Aceptado para su publicación: 17/3/06

RESUMEN

Objetivo: Revisar la evolución de 2 gestaciones consecutivas, en la misma paciente, en las que se asocian miastenia gravis y diabetes mellitus pregestacional.

Resultados: Durante la primera gestación, se produjeron 2 recaídas miasténicas, tratadas con piridostigmina e inmunoglobulina. La evolución de la HbA_{1c} fue satisfactoria. Finalizó la gestación en la semana 39 mediante cesárea por pérdida del bienestar fetal, con 8 cm de dilatación. La lactancia fue artificial. En la segunda gestación, el control de la miastenia fue mejor, pero con cifras de HbA_{1c} algo más elevadas. Finalizó mediante cesárea electiva en la semana 39.

Conclusiones: Las etapas de mayor riesgo de exacerbación miasténica son el primer trimestre y el posparto. El parto de una paciente miasténica puede evolucionar normalmente, aunque se recomienda acortar el expulsivo. La timectomía no supone un riesgo para el embarazo, para el parto ni para el recién nacido. En relación con la diabetes, HbA_{1c} menores del 6% se asocian con una menor morbilidad y mortalidad materna y fetal.

PALABRAS CLAVE

Miastenia gravis. Diabetes. Embarazo.

ABSTRACT

Objective: To review and analyze the clinical course of myasthenia gravis and diabetes mellitus associated in the same patient during two consecutive pregnancies.

Results: During the first pregnancy, the patient had two myasthenic relapses, which were treated with pyridostigmine and immunoglobulin. HbA_{1c} levels were satisfactorily controlled. Labor started spontaneously at week 39 and dilatation reached 8 cm but a cesarian section was performed because of fetal distress. Lactation was artificial. In the second pregnancy, the patient was under a better myasthenic control, and HbA_{1c} levels were higher. Elective cesarean section was performed at week 39.

Conclusions: The risk of myasthenic recurrence is higher during the first trimester and the postpartum. Vaginal delivery is feasible in patients with myasthenia but shortening of the expulsion period is recommended. Thymectomy does not

544 represent a risk for pregnancy, delivery or the neonate. HbA_{1c} of less than 6% is associated with lower maternal and fetal mortality and morbidity.

KEY WORDS

Myasthenia gravis. Diabetes. Pregnancy.

INTRODUCCIÓN

La miastenia gravis es un trastorno neuromuscular que conlleva un síndrome motor puro. Los síntomas que la caracterizan son debilidad y fatiga muscular, principalmente extraocular, faríngea, facial, así como proximal de los miembros inferiores¹.

Puede presentarse a cualquier edad, pero el pico de inicio más frecuente se da entre los 20 y 40 años, con una relación 2:1 entre mujeres y varones. La prevalencia de esta enfermedad se encuentra entre 50 y 120 por millón de habitantes.

Su etiopatología se fundamenta en la autoinmunidad, con autoanticuerpos que actúan contra los receptores colinérgicos postsinápticos por un mecanismo dependiente del complemento. Hay un 5% de predisposición familiar y se ha relacionado con el alelo HLA B8-DR3. Al ser una enfermedad autoinmune, se asocia con otras enfermedades de este tipo, como la artritis reumatoide, la tiroiditis de Hashimoto y la diabetes tipo 1².

En una paciente gestante con miastenia gravis, los momentos críticos de exacerbación de la enfermedad son el primer trimestre de gestación y el primer mes del puerperio.

La evolución en distintas gestaciones no necesariamente es similar. Si las crisis se presentan alejadas en el tiempo, la posibilidad de empeorar en el puerperio es menor.

La diabetes mellitus es la enfermedad endocrina más frecuente en todo el mundo, con una incidencia en la población general del 1%, y una cuarta parte de ésta corresponde a la diabetes mellitus tipo 1. La incidencia máxima es hacia los 11-12 años. La etiopatogenia es desconocida, aunque se han propuesto diversos factores ambientales (virus, rubéola, exposición precoz a leche de vaca, etc.). Se caracteriza por un fenómeno de autoinmunidad contra la

célula betapancreática, demostrándose una relación positiva con HLA-DR3 y DR4.

La evolución del embarazo en una paciente diabética tipo 1 depende de su control metabólico, las complicaciones asociadas y, sobre todo, de la situación metabólica con que se inicia la gestación. El valor de la HbA_{1c} se utiliza para el seguimiento. La diabetes se asocia con una mayor incidencia de abortos, parto pretérmino, malformaciones y polihidramnios. Dentro de las posibles complicaciones fetales se encuentran el distrés respiratorio, la hipocalcemia, la hipoglucemias, la hipertrofia cardíaca y la macrosomía³.

Se expone a continuación la evolución de estas dos enfermedades en el contexto de dos embarazos consecutivos en la misma paciente, que presentó ambas, lo que supone una situación muy poco frecuente⁴.

CASO CLÍNICO

Antecedentes personales

— Miastenia gravis diagnosticada a los 10 años, en tratamiento con Mestinon (bromuro de piridostigmina), en dosis variables según la sintomatología.

— Diabetes mellitus tipo 1 diagnosticada a los 11 años, insulinizada. Asocia hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia. No presenta otras complicaciones sistémicas.

— Subluxación congénita de cristalino diagnosticada al año de vida (dos generaciones previas con subluxación congénita del cristalino).

— Parotiditis a los 6 años de edad.

— Intervenciones quirúrgicas: extracción de cristalino de ojo izquierdo a los 2 años, timectomía por hiperplasia linfoide tímica a los 11 años.

— Menarquía a los 12 años. Ciclos menstruales regulares.

Primera gestación

Paciente de 25 años de edad, con índice de masa corporal (IMC) de 22,11 antes del embarazo. Su HbA_{1c} en ese momento era del 7,2%. Seguía tratamiento con Mestinon 120-180 mg/día e insulina 22 U/día. La evolución de sus HbA_{1c} durante el embarazo fue la siguiente (tabla 1):

Tabla 1 Evolución de los valores de HbA_{1c} (%) en las 2 gestaciones de nuestro caso

Semanas	Inicio	8	14	20	26	32	38	Posparto
Primera gestación	7,2	5,5	7,4	6,7	6,6	6,0	5,9	5,9
Segunda gestación	8,2	6,9		6,3	6,4		6,5	7,9

Tuvo un primer ingreso en la semana 11 de embarazo para mejorar su control metabólico, por hipoglucemias nocturnas. Coincidio con una exacerbación miasténica, que cursó con debilidad en los 4 miembros, facial y lingual, y leve ptosis palpebral bilateral. Se trató con Mestinon 360 mg/día e inmunoglobulina i.v. (20 g/día).

En la semana 17 de gestación, presentó un nuevo brote de miastenia gravis, y se trató con Mestinon a 240 mg/día e inmunoglobulina i.v. (10 g/día). En este segundo trimestre las necesidades de insulina eran de 34 U/día que, en el último trimestre, aumentaron a 64 U/día.

En la semana 39 inició espontáneamente el trabajo de parto y se finalizó la gestación mediante cesárea por sufrimiento fetal agudo, cuando había alcanzado una dilatación de 8 cm. Se utilizó anestesia raquídea con fentanilo y bupivacaína. Se extrajo en cefálica un recién nacido mujer de 3.950 g con un índice de Apgar 9/10. Al alta, sus necesidades de insulina fueron de 30 U/día y el proceso miasténico se controló con 120 mg de Mestinon/día.

La lactancia fue artificial y el control de su miastenia, correcto, con 120 mg Mestinon/día, y un buen control de su diabetes con una HbA_{1c} del 5,9% al mes posparto.

Segunda gestación

Su edad era de 30 años. Quedó embarazada siendo portadora de un dispositivo intrauterino (DIU), que se retiró en la semana sexta de gestación. Antes de iniciarse este embarazo la HbA_{1c} era del 8,2% y el IMC de 23,17. Previo al embarazo, sus necesidades de insulina eran de 28 U/día y las de Mestinon, 180 mg/día. Durante el embarazo, el tratamiento para la miastenia fue de Mestinon 240 mg/día y dosis mensuales de inmunoglobulina. La evolución de la HbA_{1c} durante el embarazo se refleja en la tabla 1.

En el segundo trimestre las necesidades de insulina fueron de 44 U/día, llegando a alcanzar en el tercer trimestre las 58 U/día.

En la semana 39 más 5 días, se realizó una cesárea electiva para finalizar la gestación, así como una esterilización tubárica. Se utilizó anestesia raquídea con fentanilo y bupivacaína. Se extrajo en cefálica un varón de 3.900 g, con un índice de Apgar de 10/10. A los 5 días se le dio el alta con Mestinon 240 mg/día y sus necesidades de insulina fueron de 28 U/día.

En su control posparto presentaba una HbA_{1c} del 7,9%. La lactancia también fue artificial en este embarazo⁴.

DISCUSIÓN

Con este caso pretendemos revisar cómo afecta la miastenia gravis al embarazo, sin haberse encontrado una mayor frecuencia de esterilidad ni de abortos espontáneos. Es trascendental para el manejo de estas pacientes recordar que las etapas con mayor riesgo de exacerbación son el primer trimestre y el posparto⁵; el segundo y tercer trimestres del embarazo se suelen asociar con mejorías, coincidiendo con la inmunodepresión típica de estos períodos del embarazo.

Algunos autores, como Plauché⁶, opinan que la influencia de la enfermedad sobre el embarazo es impredecible. Este autor describe que un 30% de los casos mejora, un 30% no modifica el curso de la enfermedad, y un 40% empeora durante la gestación. Algunos autores desaconsejan la gestación durante el primer año tras el diagnóstico, puesto que el riesgo es mayor⁷.

La miastenia gravis afecta al músculo esquelético, y no al liso ni al cardíaco, por lo que una paciente miasténica puede tener un parto vaginal. Es importante en estos casos acortar el período expulsivo, puesto que la musculatura accesoria del parto puede verse afectada. En un estudio realizado por Middelfart⁸ se demostró que en una paciente con miastenia gravis la tasa de complicaciones en el parto era mayor ($p < 0,05$) que en una paciente no miasténica, con alteraciones del desarrollo normal del parto

546

más frecuentes. Es necesario hacer hincapié en que la miastenia asociada a la gestación no es imperativo de cesárea electiva. Su indicación se establecerá si se presentan complicaciones obstétricas.

En un 75% de pacientes con miastenia se observa alguna alteración tímica (en un 65%, hiperplasia tímica, y en un 10%, timoma). Se recomienda realizar la timectomía en toda miastenia gravis generalizada, puesto que produce un efecto beneficioso a largo plazo, con lo que disminuye o se elimina la necesidad de tratamiento médico continuo. La timectomía no es un factor de riesgo para el embarazo, el parto o el recién nacido⁴. Parece que las pacientes timectomizadas presentan con menor frecuencia recién nacidos con miastenia gravis neonatal⁵.

Dentro de los inhibidores de la colinesterasa, el más recomendable es la piridostigmina, puesto que se administra oralmente. Pertenece a la clase C de la Clasificación de Fármacos de Riesgo Reproductivo (FDA). Durante los períodos de latencia y expulsivo del parto, generalmente aumentan las necesidades de anticolinesterásicos, y son más efectivos parenteralmente. Durante el parto, para evitar el enlentecimiento del trabajo de parto, propio de la miastenia gravis, será importante reforzar la dosis de inhibidores de la colinesterasa y administrar oxitocina; esto último, al igual que en una paciente no miasténica. La mayoría de los problemas que se pueden presentar en estos momentos son de tipo respiratorio, por lo que la colaboración con el equipo de anestesia es fundamental. Se recomienda aplicar anestesia epidural para el parto o cesárea. Está desaconsejada la utilización de curare y de relajantes musculares.

La plasmaférésis asociada o no a prednisona en dosis elevadas se utiliza para prevenir las crisis miasténicas. También se pueden prevenir con inmunglobulina i.v.

En el puerperio, los dos puntos clave son el tratamiento inmediato de cualquier signo de infección puerperal, así como el establecimiento de las pautas de piridostigmina previas al embarazo. Se recomienda una mayor vigilancia durante las primeras 3 semanas posparto, por un mayor riesgo de exacerbación.

El riesgo de que el recién nacido desarrolle miastenia gravis neonatal es del 15%. Su base fisiopatológica radica en el paso de anticuerpos maternos IgG a través de la placenta. Se manifiesta en los primeros 4 días de vida, y con una sintomatología leve, con hipotonía generalizada y alteración de la

succión. La duración de la afección del neonato es de 3 semanas y, por tanto, es transitoria. Sin embargo, si se diagnostica a tiempo, el recién nacido debe recibir tratamiento con anticolinesterásicos. Tienen buen pronóstico. No parece que haya una relación entre la gravedad de la miastenia materna y el desarrollo de la neonatal.

Con respecto a la lactancia materna, hay riesgo de concentraciones elevadas de inhibidores de colinesterasa en la leche materna, que podrían tener un efecto perjudicial en el recién nacido⁴; por tanto, estaría contraindicada.

Es muy aconsejable que toda paciente diabética tipo 1 que desee gestar, lleve a cabo previamente un control pregestacional. Es importante que el comienzo de la gestación se desarrolle en las mejores condiciones metabólico-sistémicas de la madre. Si la diabetes es complicada, se asociaría un mayor número de anomalías congénitas, que podrían conllevar mortalidad perinatal. Se ha demostrado que los valores de glucemia durante el período de organogénesis (principalmente entre las semanas 5 y 8) se relacionan con éstas. Si la HbA_{1c} es menor del 8,5%, dentro de los valores anormalmente elevados antes del embarazo, habría un 3,4% más de malformaciones, y si fuera mayor o igual al 9,5%, habría un 22% de éstas¹⁰, principalmente defectos cardíacos, del sistema nervioso central (anencefalia, espina bífida) y malformaciones esqueléticas (agenesia sacra). Consideramos, por tanto, un nivel óptimo para la gestación una HbA_{1c} menor del 6%¹¹.

Por consiguiente, hasta obtener una concepción segura, se debe utilizar métodos anticonceptivos. Aunque hay una contraindicación relativa de anticoncepción hormonal, para pacientes diabéticas, se puede indicar los de baja dosis, siempre y cuando no haya vasculopatía asociada. También se puede utilizar DIU en estas pacientes.

Se debe completar también un estudio de las posibles complicaciones sistémicas diabéticas¹². En el caso de que hubiera una nefropatía diabética, las complicaciones del embarazo serían las derivadas de la hipertensión arterial, como preeclampsia, prematuridad, retraso del crecimiento intrauterino... Los mejores marcadores para valorar el daño renal serían el aclaramiento de creatinina y la microalbúminuria en orina de 24 h. También se debe solicitar un sedimento y cultivo de orina, así como electrolitos en suero de manera periódica durante el embarazo. Las

infecciones de orina se observan más a menudo en pacientes diabéticas que no diabéticas y, por tanto, hay que insistir en su detección y eventual tratamiento. En general, el pronóstico fetal en un caso de nefropatía diabética, incluso moderado, es bueno.

Finalmente, otras complicaciones, como las cardiovasculares y las neuropatías autonómicas, por su gravedad, también deben evaluarse. Es muy común confundir una gastroparesia con una hiperemesis gravídica, por lo que hay que establecer el diagnóstico diferencial.

En el manejo de una paciente diabética, los 4 puntos básicos son la dieta, el ejercicio, el control glucémico y la insulinoterapia.

Principalmente son tres los factores que han contribuido a disminuir la mortalidad perinatal en estas pacientes: un mejor control glucémico durante el embarazo, la monitorización anteparto y la mejora de los cuidados neonatales.

Durante el posparto inmediato, se recomienda entre un 25 y un 30% del régimen de insulina antes del parto.

En la actualidad, y gracias a las posibilidades terapéuticas, tanto la diabetes mellitus como la miastenia gravis son 2 enfermedades, que, aunque de curso crónico, pueden conllevar una calidad de vida

aceptable, pero con el embarazo pueden agravarse, y provocar una enfermedad fetal. Por ello, requieren un seguimiento continuo, incluso antes de que se produzca la gestación. Basándonos en nuestro caso, no parece que ninguna de las 2 enfermedades afecte a la otra durante el curso de la gestación, excepto la actitud de la paciente al tener otro hijo.

En el caso de la diabetes, una HbA_{1c} menor del 6% permite establecer una gestación con menores morbilidad y mortalidad materna y fetal. Se debe incidir, por tanto, en el consejo preconcepcional. Un control metabólico estricto, y el tratamiento adecuado de las complicaciones diabéticas son las pautas que han demostrado reducir tanto las complicaciones fetales como las maternas durante el curso de la gestación.

En la miastenia gravis hay que tener en cuenta que los períodos de máximo riesgo durante la gestación son el primer trimestre y el puerperio, y el control durante éstos debe ser mayor. La enfermedad no afecta al músculo uterino, por lo que es posible el parto por vía vaginal, mejorando si se acorta el período expulsivo. Los anticolinesterásicos son el tratamiento de base, y en situaciones de exacerbaciones durante el embarazo se recomienda aumentar su dosis, y asociarlos con inmunoglobulina intravenosa.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fambrough DM. Neuromuscular junction in myasthenia gravis: decreased acetylcholine receptors. *Science*. 1973;182:93.
2. Maciewicz R, Martin JB. En: *Harrison's principles of internal medicine*. Madrid: Interamericana; 1991. p. 104-6.
3. ADA recomendaciones 2003 in diabetes care. (Edición en español. 2003;4:345-7 y 333-5).
4. Pinheiro S. La miastenia gravis y su repercusión sobre el embarazo, parto y puerperio. *Revista Española de Obstetricia y Ginecología*. 2004;1:27-30.
5. Batocchi AP. Pregnancy and Miasthenia Gravis. En: Vincenta A, Martino G, editors. *Autoantibodies in neurological diseases*. Milan: Springer-Verlay Italia; 2002.
6. Plauché WC. Myasthenia gravis in mothers and their newborns. *Clin Obstet Gynecol*. 1991;34:82.
7. Carlige. Neurological disorders. En Barr WM, Lindheimer MD, editors. *Medical disorders during pregnancy*. 3rd ed. St Louis: Mosby; 2000. p. 516.
8. Midelfart J. Myasthenia gravis: consequences for pregnancy, delivery, and newborn. *Neurology*. 2003;61:1362-6.
9. Gabbe G. Management of diabetes mellitus complicating pregnancy. *American College of Obstetricians and Gynecologists*. 2003;102,4:857-68.
10. Millar E. Elevated maternal haemoglobin A1c in early pregnancy and major congenital anomalies in infants of diabetic mothers. *N Engl J Med*. 1981;304:1331-4.
11. Gabbe G. Management of diabetes mellitus complicating pregnancy. *American College of Obstetricians and Gynecologists*. 2003;102,4:857-68.
12. Bernasko J. Contemporary management of type 1 diabetes mellitus in pregnancy. *Obstetr Gynecol Surv*. 2004;59:628-35.