

INFORME TÉCNICO

MIASTENIA GRAVIS

Diciembre de 2008

MIASTENIA GRAVIS

La *miastenia gravis*, miastenia grave (código G70.0 de la CIE-10)¹ o enfermedad de Goldflam, es una enfermedad autoinmune adquirida, que se caracteriza por la existencia de debilidad extrema, especialmente en los músculos faciales, perioculares y de la cintura. Fue descrita por primera vez por Thomas Willis en 1672.

La causa primaria parece estar en la producción de anticuerpos frente a los receptores de acetilcolina existentes en la placa neuromuscular, impidiendo la actuación de este neurotransmisor sobre los receptores y, por tanto, la estimulación de los músculos estriados, donde se sitúa la placa neuromuscular o neuromotriz. La consecuencia es la inadecuada respuesta muscular al estímulo nervioso y la sensación de fatiga en los grupos musculares más afectados.

Los anticuerpos anti-receptor colinérgico (AChR) son detectables en el 85% de los pacientes ("seropositivos"); en el resto, estos anticuerpos se unen a otras estructuras musculares ("seronegativos"). Un 10% de los pacientes con miastenia grave presentan una tumoración en el timo² o *timoma*, aunque la prevalencia es mucho menor en sujetos "seronegativos" y niños.

Cerca de 15% de los pacientes con miastenia grave generalizada no presentan anticuerpos detectables, aunque el suero de estos pacientes contiene otros factores inmunes y entre un 30% y un 50% presentan anticuerpos IgG contra la *tirosina cinasa* (MuSK)³ específica del músculo.

Los anticuerpos anti-receptor colinérgico (AChR) son inmunoglobulinas G (IgG) de alta afinidad cuya síntesis requiere la participación de linfocito T facilitadores (CD4+) y sus citocinas (Conti-Fine, 2008). La señalización bioquímica de estas citocinas resulta crucial para el desarrollo, modulación y regulación a la baja de la respuesta inmune, y por tanto influye decisivamente en la iniciación y evolución de la respuesta anti-AChR en la miastenia grave. Estas citocinas están implicadas en el crecimiento y diferenciación de los linfocitos T CD4+, así como en la producción de nuevas citocinas.

¹ Clasificación internacional de enfermedades, 10ª edición, de la Organización Mundial de la Salud.

² El timo es un órgano que forma parte del sistema linfático y está anatómicamente ubicado en el tórax, por detrás del esternón.

³ MuSK, muscle-specific tyrosine kinase.

Una enfermedad rara

La miastenia grave es considerada como una *enfermedad rara*⁴. Afecta aproximadamente a 5 de cada 100.000 habitantes, aunque en el norte de Europa la prevalencia puede ser hasta tres veces superior. Las formas de la enfermedad sin timoma alcanzan dos máximos de incidencia, uno entre los 10 y los 30 años de edad y otro entre los 60 y los 70.

Las formas asociadas a timoma tienen su mayor incidencia entre los 40 y los 50 años de edad. Por género, las mujeres son afectadas más frecuentemente que los hombres en edades inferiores a los 40 años, situación que se invierte por encima de éstas. Aproximadamente, un 10% de los casos se manifiestan durante la infancia.

La miastenia grave se asocia con alguna frecuencia a otras patologías de origen autoinmune, tales como la artritis reumatoide, hipertiroidismo (enfermedad de Grave), hipotiroidismo, polimiositis, lupus sistémico eritematoso, síndrome de Sjogren, pénfigo o la anemia perniciosa (falciforme), entre otras. También existe una asociación positiva con el antígeno HLA-B8.

La miastenia gravis se asocia en el 70% de los casos a hiperplasia - desarrollo excesivo de los tejidos - del timo, la cual es debida a un timoma en el 10-15% de los casos y a enfermedades tiroideas - hiper o hipotiroidismo - en el 5% de los pacientes.

Existe una forma neonatal de miastenia grave que afecta transitoriamente al recién nacido, observándose en el 10-15% de los recién nacidos de madres miasténicas.

Esta alteración se manifiesta como debilidad para chupar (pecho o biberón) y llorar, y suele resolverse en menos de un mes mediante intubación y alimentación nasogástrica, así como con el correspondiente tratamiento farmacológico con agentes anticolinesterasa, como se verá más adelante. Solo en caso muy excepcionales, los anticuerpos anti-receptor colinérgico pueden llegar a provocar una *artrogriposis múltiple congénita*, una grave patología que provoca múltiples deformidades.

Algunos fármacos son capaces de producir, de forma muy rara, determinados *síndromes miasténicos*. Entre ellos, la *penicilamina* es reconocida como posible causa de una auténtica miastenia grave con anticuerpos anti-receptor colinérgico detectables. Normalmente, los pacientes afectados se recuperan tras esta reacción adversa tras la suspensión del tratamiento, aunque pueden requerirse varios meses para ello.

Aunque no se trata de auténticos cuadros de miastenia grave, hay varios grupos de *medicamentos* susceptibles de interferir con la transmisión neuromuscular, provocando la inhibición presináptica del potencial de acción nervioso debido al blo-

⁴ Se define oficialmente como una *enfermedad rara* aquella que tiene una baja frecuencia o aparece o raramente en la población y, concretamente en Europa es de menos de **1 caso por cada 2.000 ciudadanos** (*EC Regulation on Orphan Medicinal Products*).

⁵ El HLB-B8 es un antígeno de superficie de histocompatibilidad (HLA) que es codificado por el *loci B* del cromosoma 6 humano. Se le ha relacionado, además de la miastenia grave, con la dermatitis herpetiforme y la enfermedad celíaca.

queo del flujo de calcio a través de la membrana, a bloqueos de los receptores colinérgicos mediante agentes curarizantes o similares, o incluso inhibir el flujo iónico a través de la membrana muscular. Entre estos medicamentos potencialmente relacionados con cuadros masténicos iatrógenos se puede destacar a:

- Antibióticos, especialmente aminoglucósidos; aunque también se han observado casos con tetraciclinas e incluso algunas fluoroquinolonas, como ciprofloxacino.
- Quinina y quinidina.
- Beta-bloqueantes.
- Sales de litio.
- Fenotiazinas
- Fenitoína.

El *síndrome de Lambert-Eaton* o síndrome miasténico es otra enfermedad rara autoinmune cuyos síntomas son similares a los de la miastenia grave. La enfermedad se debe a una anomalía de la liberación de acetilcolina en la sinapsis neuromuscular debida a un ataque autoinmune a los canales de calcio operados por voltaje del terminal presináptico, en particular de los canales P/Q. La inactivación del canal de calcio previene la migración de las vesículas sinápticas llenas de acetilcolina hacia la hendidura sináptica y, como consecuencia, la liberación del neurotransmisor.

A diferencia de la miastenia grave, la debilidad muscular asociada al síndrome de Lambert-Eaton suele aparecer más comúnmente en los muslos y las rodillas y raramente afecta los músculos oculares. Cuando la enfermedad progresa, la debilidad se extiende pero la cara, los ojos y la garganta no son tan afectados como en el caso de la miastenia grave. También, a diferencia de la miastenia grave, la debilidad mejora después de un breve ejercicio. El síndrome de Lambert-Eaton afecta algunas funciones involuntarias del organismo ocasionando hipotensión postural e impotencia en los hombres. En el 40% de los pacientes se detectan cuadros neoplásicos, siendo los más comunes los de células pequeñas de pulmón. Las manifestaciones clínicas del síndrome de Lambert-Eaton preceden al desarrollo del cáncer que es descubierto en virtualmente todos los pacientes al cabo de los 2-4 años.

La unión neuromuscular

La unión neuromuscular consiste básicamente en un complejo formado por un axón neuronal – procedente de una neurona de origen motriz que utiliza acetilcolina como neurotransmisor – y una fibra muscular estriada. Este complejo adopta una forma ovalada de poco más de 30 micras (μ) de tamaño.

La zona específicamente conectada con el axón neuronal es *placa motora* o *neuromotriz*, una zona de la membrana celular de la fibra muscular estriada que forma una depresión con pliegues adaptándose a la terminación nerviosa, disponiéndose en pliegues, lo que aumenta notablemente su superficie. Entre axón y placa se sitúa la *hendidura sináptica* o *espacio sináptico*.

La acetilcolina liberada por la terminación nerviosa en esta hendidura llega hasta la placa motora, donde interacciona con unos receptores colinérgicos específicos dando lugar a una modificación del potencial de acción de membrana hasta con-

seguir uno suficiente como para ser transmitido a toda la membrana muscular. Es decir, el impulso químico provocado por la liberación de acetilcolina por la terminación nerviosa y posterior activación del receptor colinérgico, se transforma en un impulso eléctrico.

Sin embargo, la acetilcolina liberada a la hendidura sináptica ha de ser rápidamente eliminada de esta localización, para evitar una estimulación continua de la placa motora. Para ello se dispone de un enzima – la *acetilcolinesterasa* o, simplemente, *colinesterasa* – que actúa degradando la acetilcolina “sobrante”.

En realidad, existen dos tipos de receptores colinérgicos en la placa motora, con diferente afinidad hacia la acetilcolina. Lo importante de este hecho es que, para que se produzca la activación muscular, ambos tipos de receptores deben ser activados al mismo tiempo, para formar una estructura en forma de canal, que facilite el flujo iónico entre el exterior y el interior de la membrana de la célula muscular. Este flujo es, precisamente, el responsable de la modificación del potencial de acción.

La apertura de dicho canal iónico responde al conocido fenómeno bioquímico de “todo o nada”; es decir, el potencial de acción solo se desencadena cuando un número suficiente de receptores colinérgicos de la placa motora están ocupados con acetilcolina.

Una enfermedad autoinmune

Anteriormente se indicó que la miastenia grave es una enfermedad autoinmune. Este tipo de enfermedades son producidas por alteraciones en los elementos que forman el sistema inmunitario, y sus lesiones son debidas, asimismo, a elementos del sistema inmune. El mecanismo fisiopatológico esencial en ellas es la autoinmunización, y los procesos efectores que acaban dando lugar a la enfermedad pueden ser mediados por cada uno de los componentes del sistema inmunitario, esto es células de inmunidad innata – fagocitos principalmente – y adaptativa – linfocitos T y B –, o por los elementos solubles o humorales del sistema – anticuerpos, factores del complemento y citocinas –.

Hasta el presente no se ha podido demostrar que un único gen o factor ambiental o una única alteración del sistema inmunitario sean por sí mismos causa de alguna enfermedad autoinmune. En consecuencia, se piensa que la susceptibilidad a la autoinmunización procede de la concurrencia de múltiples factores, alguno de ellos genéticos.

Si inicialmente se consideraban como relevantes para el desarrollo de enfermedad autoinmune solamente algunos genes del sistema principal de histocompatibilidad, la investigación sobre las bases genéticas de los procesos autoinmunes ha evidenciado la participación de genes no codificados por este sistema. Las funciones de estos genes afectan, entre otros aspectos fundamentales, al control de muerte celular programada de los linfocitos. Han sido localizados, además, otros genes de los que aún no se conocen sus funciones precisas.

Algunos factores ambientales, como virus, bacterias y ciertos componentes de la dieta, se han sugerido como probables coadyuvantes al desarrollo de autoinmuni-

zación. Por último, el hecho de que una relativa mayoría de los pacientes afectados por una enfermedad autoinmune sean mujeres hace pensar en factores hormonales como facilitadores o promotores de susceptibilidad a la autoinmunización. De esta forma, existiría una máxima susceptibilidad cuando los factores genéticos interaccionan con factores ambientales.

En la actualidad se acepta que una enfermedad autoinmune es la que se produce como resultado de un proceso activo de inmunización a elementos constituyentes del organismo, es decir, a lo propio, y cuyas lesiones son consecuencia de una respuesta inmune frente a constituyentes propios.

Sea como fuere, por el momento desconocemos los mecanismos patológicos por los que el organismo ataca – mediante anticuerpos neutralizantes – a los receptores colinérgicos de la placa neuromotriz en los pacientes con miastenia grave.

Aspectos clínicos de la enfermedad

La miastenia grave no es una enfermedad cuyos síntomas sean homogéneos en todos los pacientes. De hecho, se distinguen hasta cuatro formas de presentación clínica:

- Grupo I: *Miastenia grave ocular*, cuando los síntomas están restringidos a la musculatura de los ojos.
- Grupo II: *Miastenia grave generalizada*, subdividida en A – leve – o B – moderada – según la gravedad del cuadro.
- Grupo III: Forma grave y de presentación aguda, con afectación la musculatura respiratoria.
- Grupo IV: Forma crónica, en la que pueden verse implicados los músculos de zona pélvica y de las extremidades inferiores.

Una de las características de la miastenia grave es que la debilidad de los grupos musculares no es a menudo simétrica, especialmente en las extremidades donde un lado suele estar más débil que el otro. La enfermedad evoluciona por brotes, alternando periodos sintomáticos con periodos de mejoría y remisión espontánea de los síntomas.

Las manifestaciones clínicas más comunes consisten en debilidad de los músculos oculares externos, siendo esta la afectación inicial más común, ya que está presente en el 65% o más de los pacientes en los que se manifiesta como primeros síntomas de la enfermedad, aunque acabarán estando afectados el 90% de los pacientes. Los síntomas más comunes son *ptosis palpebral* (párpados caídos) y *diplopia* (visión doble). Apenas un 15% de los pacientes crónicos mantienen exclusivamente síntomas oculares.

También es característica la debilidad de las piernas, típicamente incrementada durante el ejercicio físico; de ahí que los pacientes se fatiguen rápidamente ante un mínimo paseo. Asimismo, los hombros pueden verse afectados hasta el punto de que el paciente tiene dificultades para levantar los brazos por encima de su cabeza o incluso peinarse.

La capacidad para flexionar los brazos es mayor que para realizar el ejercicio contrario – la extensión – y el tono es normal y los reflejos se mantienen activos. En primera instancia, las piernas no suelen estar afectadas pero en las formas crónicas no es infrecuente encontrar una pérdida de masa muscular.

Otra manifestación clínica característica es la afectación bulbar, aunque menos común que la ocular, que determina la pérdida de expresión facial, impidiendo o dificultando en gran medida a los pacientes expresiones como la sonrisa o haciendo que ésta aparezca como un gruñido. Tampoco pueden silbar y su capacidad de hablar está parcialmente afectada, arrastrando las palabras y dificultando su pronunciación correcta. Estos pacientes también muestran dificultades para masticar y para salivar y la debilidad de los músculos del cuello puede dar lugar a que el paciente requiera sujetar su mandíbula.

Finalmente, la afectación de la musculatura respiratoria – habitualmente en formas crónicas de la enfermedad – conduce a una respiración rápida y superficial, e incluso a cuadros de insuficiencia respiratoria. También puede afectar a la deglución.

El agravamiento agudo de la debilidad de la musculatura respiratoria puede conducir a una *crisis miasténica*, que puede ser desencadenada por múltiples causas: cirugía, infecciones, crisis emocionales, traumatismos, embarazo o por un inadecuado tratamiento farmacológico. Normalmente, esta crisis suele comenzar a manifestarse por una intensificación de la dificultad para hablar, masticar, tragar, así como para respirar. Estas crisis requieren un tratamiento hospitalario especializado, con especial énfasis en los que se refiere al soporte respiratorio, crítico en estos pacientes.

Diagnóstico de la miastenia grave

El diagnóstico médico de la enfermedad se realiza tanto a través de una completa anamnesis⁶, incluyendo signos y síntomas clínicos, como mediante pruebas bioquímicas específicas. El diagnóstico puede ser confirmado mediante la observación de la respuesta a la administración de edrofonio (*Anticlude®*), un fármaco anticolinérgico de acción corta. A esta prueba se la conoce como *Test Tensilon*⁷. No obstante, el test no es específico para la miastenia grave, ya que dan resultados similares el síndrome de Lambert-Eaton y la miastenia congénita.

Por su parte, la realización de una electromiografía puede revelar que la estimulación nerviosa repetitiva a bajas frecuencias (3 Hz) da lugar a una anormal reducción gradual del potencial muscular compuesto debido al bloqueo de la transmisión a las fibras musculares individuales.

En cualquier caso, se detectan anticuerpos anti-receptor colinérgico en el 85% de los pacientes (“seropositivos”), un 75% en aquellos solo con síntomas oculares y más del 90% en los pacientes afectados por la enfermedad sistémica. A nivel individual – para la evolución de cada paciente – existe una buena correlación entre el título

⁶ Examen clínico de los antecedentes patológicos del enfermo.

⁷ Denominación comercial en del edrofonio en Estados Unidos.

de anticuerpos y la gravedad de la enfermedad, pero no puede decirse esto mismo a nivel interindividual, donde existe una marcada heterogeneidad.

Los pacientes que den resultados negativos al test de anticuerpos anti-receptor colinérgico pero que presenten una sintomatología sugerente de la enfermedad se les suele practicar un test para anticuerpos frente a otros elementos determinantes de la función de la placa motora.

En los cuadros en los que existe timoma, se suele requerir la utilización de TAC (tomografía axial computadorizada) y/o RMN (resonancia magnética nuclear). También en estos pacientes se suelen detectar anticuerpos anti-músculo estriado; estos anticuerpos son detectables en más del 90% de los pacientes con miastenia grave y timoma, así como en el 30% de aquellos que no tienen timoma, pero sí miastenia. La ausencia de uno u otro tipo de anticuerpos sugiere que el paciente no tiene un timoma.

Tratamiento

El objetivo terapéutico de los fármacos anticolinesterásicos – inhibidores de la *acetilcolinesterasa* – es incrementar la concentración y la duración de la presencia de la acetilcolina en la hendidura sináptica, con el fin de potenciar su efecto sobre los receptores colinérgicos de la placa motora que se mantengan funcionales. Por su parte, el empleo de agentes inmunosupresores – corticosteroides y/o inmunomoduladores específicos – está destinado a reducir la respuesta autoinmune, impidiendo o limitando la producción de nuevos anticuerpos anti-receptor colinérgico de la placa motora. Adicionalmente, se aplican otras terapias complementarias según las condiciones específicas de cada paciente.

La administración de anticolinesterásicos, que en asociación con corticoides, resultan útiles en todas las formas de la enfermedad, dando lugar a una clara mejoría clínica a las pocas semanas en prácticamente todos los pacientes. Por el contrario, no hay datos contrastados (Benatar, 2008) sobre el impacto de cualquier forma de tratamiento sobre el riesgo de progresión de una miastenia ocular hasta la forma grave generalizada, aunque algunos estudios parecen sugerir que los corticosteroides y la azatioprina podrían ser beneficiosos para reducir el riesgo de progresión.

Anticolinesterásicos

El empleo de los agentes *anticolinesterásicos* da lugar a una mejoría de los síntomas en la mayoría de los pacientes. Producen un marcado beneficio en aquellos con síntomas leves, corrigiendo completamente la debilidad muscular en estos casos o amortiguando la de los casos moderadamente intensos. En España los fármacos disponibles son **neostigmina** (*Neostigmina Braum®*, *Prostigmine®*) **edrofonio** (*Anticude®*), utilizados principalmente en el diagnóstico de la enfermedad, y **piridostigmina** (*Mestinon®*), la forma principal de tratamiento anticolinesterásico crónico, administrada por vía oral.

Todos ellos actúan inhibiendo la hidrólisis de la acetilcolina al competir con ésta frente al ataque de la *acetilcolinesterasa*, enzima encargada del metabolismo e inactivación de la acetilcolina. De esta manera se consigue un incremento en la persistencia de la acetilcolina endógena que ejercerá sus efectos activadores sobre

los receptores nicotínicos y muscarínicos con sus acciones típicas (bradicardia, vasodilatación, aumento del peristaltismo, broncoconstricción, miosis, etc).

Las remisiones espontáneas de la enfermedad en pacientes únicamente tratados con fármacos anticolinesterásicos no son frecuentes – en torno al 20% – y, por ello, es muy común el empleo de terapias combinadas.

A pesar de que el espectro de efectos adversos de este tipo de medicamentos no es pequeño, el principal problema derivado de su uso es la dificultad de encontrar el punto de equilibrio adecuado entre el bloqueo miasténico – por falta de estímulo colinérgico – y el bloqueo colinérgico, resultante de una actividad excesiva sobre la placa motora debido al empleo de dosis excesivas de fármacos anticolinesterásicos. En este último caso, la administración continuada de este tipo de fármacos podría llegar a provocar una parálisis respiratoria, en lo que se conoce como una *crisis colinérgica*, que podría requerir la utilización de ventilación asistida y agentes anticolinérgicos, como la atropia, o incluso plasmaféresis.

Afortunadamente, los síntomas característicos de las crisis colinérgicas pueden ser fácilmente detectados por el propio paciente, permitiéndole la adopción de medidas correctivas y el ingreso hospitalario por propia decisión. Los síntomas más característicos son temblores y contracturas musculares repetidas, sudoración y salivación profusas, y miosis (contracción de las pupilas).

Por el contrario, si la dosificación de agentes anticolinesterásicos es inferior a la necesaria, o si la propia enfermedad sufre un proceso de agravamiento, se puede llegar a producir una *crisis miasténica*, en la cual también el paciente es incapaz de mantener el flujo respiratorio por medios propios y requiere ventilación asistida. Estas crisis pueden aparecer también tras la realización de ejercicio físico intenso o durante el curso de procesos infecciosos agudos, sin olvidar asimismo la posible co-participación de fármacos contraindicados en miastenia. Se suele recurrir a la plasmaféresis, retirándose el tratamiento anticolinesterásico que estuviese recibiendo el paciente, que solo será reintroducido una vez que la crisis miasténica haya sido superada.

Inmunosupresores

El empleo de agentes inmunosupresores, como corticosteroides y/o agentes citotóxicos da lugar a excelentes resultados induciendo remisiones de la enfermedad y puede ser necesario en aquellos casos donde sea precisa la cirugía en pacientes con formas graves de miastenia.

Los corticosteroides son eficaces tanto en las formas oculares como en las generalizadas de la enfermedad. Se suele comenzar con dosis pequeñas, incrementándolas lentamente para evitar la aparición de síntomas de toxicidad y, especialmente, el riesgo de exacerbación de la debilidad inducida por los propios corticosteroides⁸. En este sentido, es común emplear una estrategia posológica de una administración cada dos días.

⁸ Este efecto no parece ocurrir en los pacientes con síndrome de Lambert-Eaton, siendo este criterio de valor diagnóstico.

Los pacientes con formas generalizadas o sistémicas de miastenia grave normalmente requieren ser hospitalizados para iniciar la terapia inmunosupresora, debido a que es previsible un deterioro temporal pero marcado – en especial en cuanto a deterioro de la condición respiratoria – al iniciarse el tratamiento inmunosupresor. Se suele iniciar con una dosis de 5 mg de prednisolona – o dosis equipotente de otro glucocorticosteroide –, incrementándose la pauta posológica a un ritmo de 5-10 mg por semana hasta un control completo de los síntomas o hasta alcanzar una dosis máxima de 1,5 mg/kg o 100 mg en días alternos. Una vez que la miastenia está controlada, se suele proceder a reducir gradualmente la dosis, en torno a 5 mg/mes de prednisolona o dosis equipotente de otro corticosteroide.

A pesar de sus efectos secundarios, los corticosteroides se pueden emplear en la mayoría de enfermos, aunque no hay que olvidar que en pacientes hipertensos, diabéticos, con cataratas o con problemas psiquiátricos, pueden empeorar la enfermedad de base.

Aunque se acepta ampliamente el empleo de corticosteroide como un tratamiento inmunosupresor adecuado en la miastenia grave, la eficacia del tratamiento se ha probado en muy pocas ocasiones en estudios controlados. En cualquier caso, los datos apuntan a que el tratamiento con corticosteroides ofrece un beneficio significativo a corto plazo en la miastenia grave, en comparación con placebo (Schneider-Gold, 2008). Las pruebas limitadas a partir de los ensayos controlados aleatorios no muestran diferencias en cuanto a la eficacia entre los corticosteroides y la azatioprina o la inmunoglobulina intravenosa.

Cuando la dosis de corticosteroide resulte excesiva, puede ser aconsejable el empleo de otros agentes inmunosupresores que permitan reducir la dosis de corticosteroide. En este sentido, la azatioprina fue la primera opción utilizada durante años aunque actualmente es frecuente recurrir a agentes tales como metotrexato, ciclosporina o micofenolato de mofetilo. Sin embargo, la evaluación de los ensayos clínicos realizados para determinar la eficacia de los agentes inmunosupresores en pacientes con miastenia grave es complejo debido a las diferencias metodológicas existentes entre ellos (Hart, 2008).

No obstante, la enfermedad parece mejorar significativamente con ciclosporina (sola o en combinación con corticosteroides) o ciclofosfamida (en combinación con corticosteroides) en comparación con placebo. Sin embargo, no existen pruebas claras de beneficio en los estudios controlados para azatioprina (sola o en combinación con corticosteroides), micofenolato (monoterapia o en combinación con corticosteroides o ciclosporina) o tacrolimús (en combinación con corticosteroides o recambio plasmático o ambos). No se encontró ningún ensayo controlado aleatorio de metotrexato. Igualmente se echa en falta la realización de estudios a largo plazo de los efectos tóxicos potencialmente graves de todos estos fármacos en la miastenia grave y no se dispone de ningún ensayo controlado o prospectivo del tratamiento inmunosupresor en miastenia grave ocular o en niños o adolescentes.

Timectomía

La extirpación quirúrgica del timo⁹ – timectomía – es el tratamiento habitual de los pacientes con miastenia grave que presenten un timoma, con el fin de prevenir el riesgo de infiltración local. De hecho, la primera vez que se reportó la posible relación entre miastenia grave y el timo fue en 1901. De hecho, la timectomía fue el primer tratamiento eficaz empleado en la miastenia grave, siendo practicada por primera vez con éxito en 1912 por Sauerbruch.

Como se ha indicado, el timo es una glándula situada detrás del esternón, en el mediastino anterior, que ejerce un importante papel en el sistema inmunitario, incluso antes del nacimiento. El timo sufre una atrofia progresiva durante las primeras décadas de vida, quedando finalmente sustituido por tejido graso.

Los pacientes miasténicos presentan frecuentemente alteraciones en la glándula tímica: un 15% tienen un timoma y un 65% presentan un tejido tímico anormal (hiperplasia de centros germinales y presencia de corpúsculos de Hassall). Algunas evidencias apuntan hacia que estas anomalías podrían estar relacionadas la etiología de la enfermedad, desencadenando la producción de anticuerpos anti-receptor colinérgico.

Actualmente, cada vez es más común realizar una timectomía en el momento del diagnóstico en pacientes con miastenia generalizada y altos títulos de anticuerpos pero sin timoma, siempre que sean menores de 40 años y no respondan adecuadamente al tratamiento con anticolinesterásicos.

En los pacientes menores de 40 años con hiperplasia del timo, la extirpación de éste facilita la remisión de la miastenia en el 25% de los pacientes, con otro 50% adicional que experimentan una mejoría significativa. Tal mejoría es especialmente marcada durante el primer año tras la intervención, aunque los beneficios pueden perdurar durante varios años. En el caso de timomas malignos, es frecuente recurrir a la radioterapia.

Pese a que no siempre se obtiene una remisión completa de los síntomas, en la mayoría de casos la timectomía estabiliza la enfermedad, reduce las necesidades terapéuticas y disminuye la incidencia de crisis miasténicas.

Por el contrario, los pacientes miasténicos con sintomatología exclusivamente ocular, aquellos seronegativos o de desarrollo tardío de la enfermedad, raramente obtienen ningún beneficio con la timectomía.

Plasmaféresis

La plasmaféresis o recambio del plasma es un procedimiento mediante el cual se separan ciertas células del plasma sanguíneo mediante un dispositivo, retornándose a continuación solo las células al paciente. Es una técnica habitualmente empleada para extraer el exceso de anticuerpos presentes en la sangre.

⁹ Actualmente, se tiende a emplear una técnica de esternotomía (corte del esternón) en lugar de técnicas quirúrgicas anteriores, que hacían una aproximación transcervical.

El recambio plasmático fue introducido en 1976 como una terapia a corto plazo para las exacerbaciones agudas. En una reciente revisión (Gajdos, 2008) se indica que la tasa de mejoría lograda se sitúa en torno al 75%. Su eficacia en la miastenia grave no es superior a la conseguida mediante terapia inmunosupresora, pero permite actuar rápidamente en pacientes que experimentan una crisis miasténica, así como en la preparación de pacientes que vayan a ser sometidos a timectomía, tanto pre- como posquirúrgicamente, a fin de evitar el riesgo de debilidad extrema que podría producirse con el empleo de dosis elevadas de corticosteroides.

La duración de los efectos beneficiosos de la plasmaféresis en miastenia grave es de 3 a 5 semanas, aunque puede aplicarse el procedimiento de forma repetida en pacientes afectados con debilidad muscular crónica grave cuando los inmunosupresores no estén indicados o no produzcan el resultado deseado.

Inmunoglobulinas

La infusión intravenosa (IV) de inmunoglobulinas permite neutralizar los anticuerpos anti-receptor colinérgico. Los datos clínicos disponibles indican mejoría en los síntomas en el 65% de los pacientes, aunque suelen requerirse entre una o dos semanas para alcanzar algún grado de mejoría, pudiendo variar de un paciente a otro, y la duración de la mejoría se limita generalmente a unas pocas semanas o a unos pocos meses.

El uso de la IgIV puede ser justificado en lugar de la plasmaféresis, en pacientes en los que la enfermedad empeoró gravemente, en la preparación de pacientes débiles para la timectomía y como adyuvante en el tratamiento inmunosupresor, para disminuir los efectos secundarios a largo plazo (Gajdos, 2008). Sin embargo, no parece existir unanimidad en este aspecto, ya que hay autores que solo recomiendan el uso de inmunoglobulina IV como segunda línea si el recambio plasmático no ha logrado mejorar la enfermedad. En cualquier caso, todavía no parece haberse establecido cuál es el régimen óptimo con respecto a los beneficios clínicos. Se han propuesto una dosis diaria única de 0,8 g/kg o una dosis diaria de 0,5 g/kg o de 1,0 g/kg durante dos días.

Se considera que el uso de inmunoglobulina IV es más fácil que el recambio plasmático y su administración se asocia en general con una tasa de menos del 5% de eventos adversos leves y autolimitados.

Se ha demostrado la eficacia para tratar las exacerbaciones de la miastenia gravis, aunque no parece que existan diferencias significativas entre la inmunoglobulina intravenosa y el recambio plasmático. Para la miastenia gravis moderada o grave no hay ninguna prueba de los ensayos controlados aleatorios ni de otros ensayos para determinar si la inmunoglobulina IV mejora la función o reduce la necesidad de esteroides, ni de que sea mejor que los corticosteroides en las exacerbaciones moderadas.

Pronóstico de la miastenia grave

Aunque el pronóstico es muy variable, las mejoras obtenidas con los tratamientos inmunosupresores y otras prácticas terapéuticas han permitido mejorarlo notablemente. En general, el nivel más grave de debilidad y la tasa mayor de mortalidad se registran durante los dos primeros años desde las primeras manifestaciones de la enfermedad.

Transcurrido este periodo, la mayoría de los pacientes experimentan mejorías (Grob, 2008); de hecho, se alcanzan remisiones o notables mejorías en más del 80% de los pacientes y, en el caso de aquellos con timomas, la supervivencia a cinco años alcanza el 30%. También el pronóstico de las peligrosas crisis miasténicas ha mejorado notablemente en la actualidad (Bershad, 2008), cifrándose la mortalidad en un 4-8%.

El papel del farmacéutico en la miastenia grave

La miastenia grave es una importante condición patológica que requiere un diagnóstico médico preciso, seguido del oportuno tratamiento. Habida cuenta de la excelente tasa de respuesta terapéutica que se espera razonablemente para la mayoría de los pacientes, el farmacéutico puede ejercer importantes labores, básicamente centradas en tres aspectos determinantes:

- Detección de pacientes no diagnosticados, para ser remitidos a la consulta médica para su adecuado diagnóstico y, si procede, tratamiento.
- Seguimiento farmacoterapéutico, para optimizar los resultados del tratamiento farmacológico, a través de una intervención personalizada sobre el paciente de forma coordinada con las instrucciones específicas realizadas por el médico especialista.
- Adecuación y mantenimiento de hábitos de vida saludables específicamente relacionados con la miastenia grave.

Detección de enfermos ocultos

La oficina de farmacia constituye un observatorio sanitario privilegiado para la detección de pacientes no diagnosticados previamente, que podrían obtener importantes beneficios para su salud por la realización de un diagnóstico y un tratamiento precoces.

Para ello, es importante que el farmacéutico conozca cuáles son los síntomas más comunes y característicos de la miastenia grave, hasta el punto que pueda recomendar al posible paciente la remisión a la consulta médica.

En este sentido, es preciso recordar que la enfermedad se caracteriza por debilidad y fatiga muscular que remite con el descanso y empeora con el ejercicio. Puede afectar a todos los músculos esqueléticos, aunque los músculos de manos, extremidades, cabeza y nuca son los afectados con mayor frecuencia. Los cuadros permanentes o repetitivos de ptosis (párpados caídos) son un sugerente signo en miastenia, así como la debilidad muscular en las extremidades, o la dificultad para hablar o para tragar. En algunos enfermos especialmente graves puede estar alte-

rada la respiración, aunque es improbable que este tipo de pacientes no haya recibido atención sanitaria previamente.

La debilidad muscular característica de la miastenia grave se manifiesta de múltiples formas, como se ha indicado anteriormente. Conviene, en cualquier caso, no confundir la debilidad muscular con la limitación de movimientos impuesta por otras patologías osteomusculares o neurológicas: artrosis, artritis, parkinson, etc.

Es también importante saber si tales síntomas son agravados coincidiendo con determinadas circunstancias (procesos infecciosos, embarazo, cirugía, crisis emocionales, traumatismos, etc.).

Especialmente importante es para el farmacéutico conocer si el empleo de ciertos medicamentos agrava la debilidad muscular del paciente. Así, entre los medicamentos que se consideran contraindicados o de uso precautorio en miastenia grave, generalmente por potenciar la debilidad muscular o por agravar la condición respiratoria del paciente encuentran los detallados a continuación; una respuesta debilitante exagerada podría sugerir la posibilidad de miastenia grave en el paciente:

- Benzodiazepinas (diazepam, lorazepam, etc.) y otros ansiolíticos relacionados (zolpidem, etc.).
- Analgésicos opiáceos: morfina, buprenororfina, etc.
- Anticolinérgicos
 - o Antiespasmódicos: atropina, escopolamina y derivados.
 - o Agentes para incontinencia urinaria: tolterodina, solifenacina, oxibutinina, etc.
 - o Antidepresivos tricíclicos: imipramina, clomipramina, etc.
 - o Antiparkinsonianos anticolinérgicos: biperideno, etc.
 - o Antihistamínicos con propiedades anticolinérgicas: clemastina, difenhidramina, dimenhidrinato, doxilamina, etc.
 - o Broncodilatadores: tiotropio, ipratropio, etc.
- Cloroquina e hidroxicloroquina.
- Colistina y otros antibióticos polipeptídicos (en uso sistémico)
- Sales de magnesio (en dosis elevadas o uso IV)
- Telitromicina (y otros antibióticos macrólidos)
- Toxina botulínica
- Beta-bloqueantes (timolol, etc.) en uso sistémico.
- Fenotiazinas (clorpromazina, etc.).
- Antibióticos aminoglucósidos (gentamicina, etc.).
- Antibióticos flouroquinolónicos: ciprofloxacino, etc.
- Corticosteroides (prednisolona, etc.)
- Miorrelajantes de acción central (pancuronio, rocuronio, etc.)

Seguimiento farmacoterapéutico del paciente diagnosticado y tratado

Tan importante como la detección precoz de la miastenia grave es asegurar el debido **cumplimiento** de las especificaciones terapéuticas establecidas por el especialista médico al paciente, con especial relevancia en lo referido al adecuado uso de los medicamentos prescritos.

El ajuste de la dosis de agentes anticolinesterásicos (**neostigmina**: *Neostigmina Braum*[®], *Prostigmine*[®], y **piridostigmina** (*Mestinon*[®]) y su estricto cumplimiento es especialmente importante debido al equilibrio que debe mantenerse entre una activación colinérgica demasiado débil y una demasiado intensa. La primera puede determinar una crisis miasténica y la otra puede conducir a una crisis colinérgica, siendo ambas muy peligrosas al poder comprometer el estatus respiratorio del paciente.

De igual manera, el tratamiento inmunosupresor con corticosteroides debe respetar escrupulosamente la progresión de las dosis y su adecuado cumplimiento, informando al paciente sobre posibles efectos adversos que son previsibles – sin que ello comprometa la eficacia del tratamiento – y aquellos signos que pueden ayudar a identificar otros eventos no deseables. Del mismo modo, la suspensión del tratamiento con corticosteroides debe hacerse gradualmente, informándose al paciente de los riesgos que implica el incumplimiento de tal condición.

También es relevante la información relativa a las **posibles interacciones de los medicamentos** que estén siendo administrados al paciente. En este sentido, conviene recordar que la **piridostigmina** (*Mestinon*[®]) es susceptible de interactuar con:

- Betabloqueantes (propranolol): se ha registrado potenciación de la toxicidad, con presencia de bradicardia e hipotensión, por posible adición de sus efectos inotrópicos negativos.
 - Quinolonas (ciprofloxacino, norfloxacino): posible inhibición del efecto de piridostigmina, por posible antagonismo de sus acciones sobre el bloqueo neuromuscular.
- En el caso de los **corticosteroides**, la lista de interacciones farmacológicas posibles es larga, pudiendo resaltarse como más relevantes las siguientes.
- Anfotericina B: posible aumento de la hipokalemia, con riesgo de toxicidad. Vigilar los niveles plasmáticos de potasio.
 - Anticoagulantes orales: posible aumento o reducción del efecto anticoagulante, haciéndose necesario un control de los índices de coagulación.
 - Anticolinesterasa (neostigmina, piridostigmina): posible reducción del tono muscular. Conviene informar que, aunque esta combinación con corticosteroide es terapéuticamente válida, es posible un incremento de la debilidad muscular durante los primeros días del tratamiento conjunto.
 - Antidiabéticos: los glucocorticoides pueden aumentar los niveles de glucosa. Los pacientes tratados con antidiabéticos pueden precisar un ajuste de la dosis.
 - Antiinflamatorios no esteroídicos (indometacina) y alcohol: posible aumento en la incidencia o incremento de la gravedad de úlceras gastroduodenales.
 - Bloqueantes neuromuscular no despolarizantes: prednisona e hidrocortisona antagonizan el bloqueo neuromuscular en pacientes con insuficiencia corticosuprarrenal tratados con pancuronio.
 - Ciclosporina: posible reducción del metabolismo hepático del corticoide y/o aumento de las concentraciones plasmáticas de ciclosporina. Aunque la asociación de corticoides y ciclosporina es muy frecuente y beneficiosa en determinados casos, es conveniente vigilar posibles signos de toxicidad.
 - Diuréticos eliminadores de potasio: posible potenciación de la toxicidad por aumento de la hipokalemia.

- Estrógenos, anticonceptivos orales: posible potenciación del efecto y/o toxicidad de los corticoides por una inhibición de su metabolismo hepático. Se aconseja vigilancia clínica, sobre todo durante el periodo de reducción de la dosis del corticoide.
- Glucósidos cardiotónicos: Existe riesgo de hipokalemia con aumento de la toxicidad cardíaca.
- Inductores enzimáticos (carbamazepina, antiepilépticos como fenitoína, fenobarbital o primidona, rifampicina, rifabutina): algunos corticoides son metabolizados por el CYP3A4, por lo que los inductores enzimáticos pueden disminuir los niveles plasmáticos de corticoide.
- Inhibidores enzimáticos (ketoconazol): posible aumento de las concentraciones plasmáticas de corticoide.
- Isoniazida: reducción de los niveles plasmáticos de isoniazida, con posible inhibición de su efecto por inducción de su metabolismo hepático.
- Resinas de intercambio iónico (colestiramina, colestipol): posible disminución la absorción oral del corticoide.
- Salicilatos: posible disminución de las concentraciones de salicilato, con pérdida de actividad, por posible aumento de su eliminación. La asociación conjunta de ambos fármacos puede aumentar la incidencia de úlcera gástrica o hemorragia intestinal.
- Ritonavir: posible aumento de las concentraciones plasmáticas de prednisolona, debido a inhibición del CYP3A4. Se han observado algunos casos de síndrome de Cushing en pacientes tratados con corticoides y ritonavir.
- Teofilina: posible alteración de la acción farmacológica de ambos fármacos.
- Toxoides y vacunas: Los corticoides disminuyen la respuesta inmunológica a vacunas y toxoides, también promueven la replicación de los gérmenes de las vacunas vivas atenuadas. La vacunación rutinaria debiera ser diferida en pacientes tratados con corticoides. Si no fuera posible, se aconseja realizar pruebas serológicas para conocer la respuesta inmunológica. La inmunización puede llevarse a cabo en caso de terapia de reemplazo.
- Plantas medicinales: Regaliz, equinácea: posible reducción de los efectos inmunosupresores del corticoide. Evitar el uso conjunto.

Alimentación saludable en pacientes con miastenia grave

Deben tenerse en cuenta las dificultades propias de la miastenia en la musculatura que facilita la deglución de alimentos, así como los efectos digestivos y metabólicos relacionados con el tratamiento con agentes anticolinesterásicos y/o corticosteroides. En cualquier caso, debe mantenerse un correcto aporte calórico en el paciente.

Además de ello, existen algunas recomendaciones de carácter general, como hacer las comidas en posición semi-erguida con el fin de reducir el riesgo de atragantamiento. Cuando sufra un ataque de tos durante la comida, el paciente debe inclinarse hacia delante, cerrando la boca e inspirando por la nariz.

Deben programarse las comidas coincidiendo con los momentos en los que el paciente mantiene un mayor tono muscular, siendo recomendable reposar durante 30 minutos antes para reducir el cansancio muscular.

Los bocados deben ser pequeños y la masticación lenta, descansando entre bocado y bocado. Es importante ingerir alimentos de consistencia blanda y conviene

que estén adecuadamente hidratados. En cualquier caso, deben evitarse los alimentos muy secos o pulverulentos. Deben beberse pequeñas cantidades de líquidos entre bocado y bocado, para facilitar la ingestión de estos.

En principio, no existen limitaciones en cuanto a la naturaleza de los alimentos, pero no es recomendable abusar de la fibra para evitar una sobrecarga de la actividad peristáltica intestinal.

Deben evitarse las comidas muy condimentadas. En caso de cuadros diarreicos (como los asociados a agentes anticolinesterásicos), conviene no ingerir mucha fruta para evitar prolongar el cuadro.

El empleo de corticosteroides tiende a incrementar la retención de fluidos y electrolitos, lo que sugiere la conveniencia de evitar la sal en la dieta, así como los alimentos salados (jamón y embutidos, entre otros) y la utilización de comida preparada industrialmente, en la que existe normalmente una elevada concentración de diversas sales.

Finalmente, debe recordarse que en los refrescos la presencia de gas y el alto contenido de azúcar las hace poco recomendables, pudiendo utilizarse como alternativa el té o el agua mineral sin gas. La ingestión de jugos de frutas debe hacerse con moderación, ya que puede haber una sobrecarga de potasio – sobre todo con los cítricos –, algo no recomendable en este tipo de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- **Avellaneda A, Izquierdo M.** Miastenia gravis. Instituto de Enfermedades Raras. http://iier.isciii.es/er/prg/er_bus2.asp?cod_enf=1853 (visitada el 1 de diciembre de 2008)
- **Benatar M, Kaminski H.** Tratamiento médico y quirúrgico para la miastenia ocular (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- **Bershad EM, Feen ES, Suarez JI.** Myasthenia gravis crisis. *South Med J.* 2008; 101(1): 63-9.
- **Bichuetti DB, Barros TM, Oliveira EM, Annes M, Gabbai AA.** Demyelinating disease in patients with myasthenia gravis. *Arq Neuropsiquiatr.* 2008; 66(1): 5-7.
- **BOT PLUS.** Base de datos del conocimiento sanitario. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Madrid, 2008.
- **Conti-Fine BM, Milani M, Wang W.** CD4+ T cells and cytokines in the pathogenesis of acquired myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci.* 2008; 1132: 193-209.
- **Gajdos P, Chevret S, Toyka K.** Inmunoglobulina intravenosa para la miastenia gravis (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- **Grob D, Brunner N, Namba T, Pagala M.** Lifetime course of myasthenia gravis. *Muscle Nerve.* 2008; 37(2): 141-9.
- **Hart IK, Sathasivam S, Sharshar T** Agentes inmunosupresores para la miastenia gravis (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- **Juel VC, Massey JM.** Myasthenia gravis. *Orphanet J Rare Dis.* 2007; 2: 44.
- **Luchanok U, Kaminski HJ.** Ocular myasthenia: diagnostic and treatment recommendations and the evidence base. *Curr Opin Neurol.* 2008; 21(1):8-15.
- **Mahadeva B, Phillips LH 2nd, Juel VC.** Autoimmune disorders of neuromuscular transmission. *Semin Neurol.* 2008; 28(2): 212-27.
- **Pul R, Stangel M.** Using immunoglobulins in muscular disease treatment. *Expert Opin Biol Ther.* 2008; 8(8): 1143-50.
- **Raica M, Cimpean AM, Ribatti D.** Myasthenia gravis and the thymus gland. A historical review. *Clin Exp Med.* 2008; 8(2): 61-4.
- **Schneider-Gold C, Gajdos P, Toyka KV, Hohlfeld RR.** Corticosteroides para la miastenia grave (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- **Sathasivam S.** Steroids and immunosuppressant drugs in myasthenia gravis. *Nat Clin Pract Neurol.* 2008; 4(6): 317-27.
- **Zinman L et al.** IV immunoglobulin in patients with myasthenia gravis: a randomized controlled trial. *Neurology.* 2007; 68(11): 837-41.