

a la luz del sol radiante. Muchos pacientes creen que las gafas de sol reducen la diplopia y ocultan los párpados caídos. La debilidad de los músculos de la mandíbula empeora durante la masticación prolongada, en especial de alimentos correosos, fibrosos o duros.

Una cuidadosa anamnesis revela a menudo pruebas de manifestaciones miasténicas anteriores no reconocidas, como la frecuente adquisición de nuevas gafas de sol para corregir la visión borrosa, evitar alimentos que se han vuelto difíciles de masticar o de tragar y la interrupción de actividades que requieren el uso prolongado de músculos específicos, como firmar. Los amigos pueden haber notado un aspecto de la cara somnoliento o triste producido por la ptosis o la debilidad facial.

La evolución de la enfermedad es variable, pero suele ser progresiva. En nuestra experiencia, la debilidad queda limitada a los músculos oculares en aproximadamente el 10% de los casos (*miastenia ocular*), aunque otros han descrito que la enfermedad no se generaliza en más del 40% de los casos. En el resto, la debilidad progresa durante los primeros 2 años y acaba afectando a los músculos orofaríngeos y de los miembros (*miastenia generalizada*). La máxima debilidad se produce durante el primer año en dos tercios de los pacientes. Antes de la utilización de los corticosteroides en el tratamiento, casi un tercio de los pacientes mejoraba de forma espontánea, un tercio empeoraba y un tercio fallecía a causa de la enfermedad. Al principio puede producirse una mejoría, incluso una *remisión*, pero pocas veces es permanente (es decir, se produce una *recada* posterior). Habitualmente, los síntomas fluctúan durante un período de tiempo bastante breve y después se vuelven más intensos (*estadio activo*). Si no se trata, al estadio activo le sigue otro inactivo, en el que aún se producen fluctuaciones de la fuerza que se atribuyen al cansancio, a enfermedades intercurrentes o a otros factores identificables. Tras 15 o 20 años, la debilidad no tratada se hace fija y los músculos afectados de manera más grave son frecuentemente atrofíeos (*estadio de desgaste*). Los factores que empeoran los síntomas miasténicos son el estrés emocional, las enfermedades sistémicas (en especial las enfermedades respiratorias virales), el hipotiroidismo o el hipertiroidismo, el embarazo, el ciclo menstrual, los fármacos que afectan a la transmisión neuromuscular (v. más adelante «Fármacos que afectan de manera adversa a la miastenia gravis y al síndrome de Lambert-Eaton») y la fiebre.

El retraso del diagnóstico es, con frecuencia, de meses o incluso de años. La distribución poco común y los síntomas fluctuantes llevan a menudo a un diagnóstico erróneo de enfermedad psiquiátrica. A la inversa, la ptosis, la diplopia y los síntomas orofaríngeos indican una enfermedad intracraneal y conducen a menudo a la realización de estudios de imagen o de arteriografías innecesarios. Los pacientes con una MG con anticuerpos contra la tirosinasa muscular específica (MuSK) pueden tener debilidad focal o regional y atrofia muscular, que son más indicativas de enfermedad de la neurona motora o de miopatía (v. más adelante el apartado «Miastenia gravis con anticuerpos anti-MuSK»).

Hallazgos físicos en la miastenia gravis

Se debe realizar la exploración de manera que detecte la debilidad variable de grupos musculares específicos. Se debe evaluar la fuerza de forma repetitiva durante el máximo esfuerzo y, de nuevo, después del reposo. Los resultados de esas pruebas fluctúan en enfermedades distintas de la MG, en especial si la exploración produce dolor. Los músculos oculares y orofaríngeos, que tienen una menor probabilidad de verse afectados por el esfuerzo, por el dolor y por otros factores, reflejan mejor las fluctuaciones de la fuerza en la MG. Sin embargo, los síntomas de la MG no siempre varían, lo que puede dificultar el diagnóstico.

Músculos oculares

La mayoría de los pacientes con MG presentan debilidad de los músculos oculares (v. **Vídeo 82.1**, disponible en www.ncip.com) (Tabla 82.1). Es habitual la debilidad asimétrica de varios músculos de ambos ojos. El patrón de la debilidad no es característico de lesiones de uno o más nervios, y las respuestas pupilares son normales. La debilidad es más frecuente y suele ser más intensa en los músculos rectos internos. La ptosis suele ser asimétrica (Fig. 82.1) y varía durante la actividad mantenida. Para compensar la ptosis, el músculo frontal está siempre contraído, lo que produce un aspecto de preocupación o de sorpresa. La contracción frontal unilateral es una clave de que los elevadores de los párpados están débiles en ese lado (v. Fig. 82.1). Éste también puede ser el único signo visible de debilidad facial. El cierre de los párpados suele ser débil en la MG, incluso cuando la fuerza de los demás músculos faciales es normal, y puede ser la única debilidad residual en los

TABLA 82.1	
Hallazgos oculares en la miastenia gravis	
La debilidad suele afectar a uno o más músculos oculares sin anomalías pupilares francas	
La debilidad es habitualmente variable, flucfuante y fatigosa	
La ptosis que cambia de un ojo al otro es prácticamente patognomónica de la MG	
Con una excursión ocular limitada, las sacudidas son superrápidas, produciendo un «estremecimiento» ocular	
Después de la mirada hacia abajo, la mirada hacia arriba produce «temblor del párpado»	
Oftalmoplejíaseudointernuclear: aducción limitada, con sacudidas nistagmoides en el ojo abductor	
En la ptosis asimétrica, cubrir el ojo que tiene ptosis palpebral puede relajar la contracción del frontal opuesto	
La elevación pasiva de un párpado ptósico puede provocar la caída del párpado contrario (Vídeo 82.2 , disponible en www.nlcip.com)	
El edrofonio puede mejorar sólo alguno de los varios músculos oculares debilitados; otros pueden debilitarse más	
El edrofonio puede aliviar la ptosis asimétrica y producir la retracción del párpado opuesto de la contracción del frontal	
El párpado opuesto puede bajar aún más a medida que el párpado más afectado mejora con el edrofonio	
La aplicación de frío en el ojo puede mejorar la ptosis palpebral	



FIGURA 82.1 Fades miasténica habitual. En reposo (izquierda), se observa una ligera ptosis palpebral bilateral, compensada en parte por la contracción asimétrica del músculo frontal, elevando la ceja derecha. Durante un intento de sonrisa (derecha), se contrae la parte medial de labio superior y se contraen horizontalmente las esquinas de la boca sin el natural ascenso, lo que produce una expresión «desdeñosa».

pacientes que presentan una remisión, por lo demás, completa. Suele ser asintomático, a menos que sea lo suficientemente grave como para permitir que entre jabón o agua en los ojos durante el baño. Con una debilidad moderada de esos músculos, el paciente no «entierra» las pestañas durante el cierre forzado del ojo (Fig. 82.2). La fatiga de estos músculos puede producir una ligera apertura involuntaria de los ojos a medida que el paciente intenta mantener los ojos cerrados, el denominado *signo del cucú* (*peek sign*) (v. Fig. 82.2).

Músculos orofaríngeos

La debilidad de los músculos orofaríngeos produce cambios de la voz, dificultad para masticar y tragar, mantenimiento inadecuado de las vías aéreas superiores y alteración del aspecto facial. La voz puede ser nasal, sobre todo después de hablar de manera prolongada, y los líquidos se pueden escapar por la nariz al tragar a causa de la debilidad de los músculos del paladar. La debilidad de los músculos laríngeos produce ronquera. Esto puede demostrarse al pedirle al paciente que emita un sonido «eeeeee» de tono agudo. La dificultad de tragar la pone de manifiesto unos antecedentes de atragantamientos frecuentes o de aclararse la garganta o de toser después de comer. La disfunción respiratoria pocas veces es el primer síntoma de MG, con la excepción de algunos pacientes con MG con anticuerpos anti-MuSK (v. más adelante «Miastenia gravis con anticuerpos anti-MuSK»). La disfagia aislada rara vez es el síntoma inicial de la MG (Llabres et al. 2005).

Los pacientes miasténicos pueden presentar un aspecto facial característico. En reposo, las esquinas de la boca se caen a menudo hacia abajo, lo que da un aspecto «deprimido». Los intentos de sonreír producen a menudo la contracción de las comisuras de la boca sin el natural ascenso, lo que da el aspecto de «desdén» (el «gruñido miasténico») (v. Fig. 82.1).

En la apertura manual de la mandíbula contrarresistencia se observa la debilidad de la mandíbula; esto no es posible de realizar en personas no afectadas. El paciente puede sostener la mandíbula (y el cuello) débil con el pulgar debajo del mentón, el dedo medio curvado bajo la nariz o el labio inferior y el dedo índice extendido por la mejilla, produciendo un aspecto estudioso o atento.



FIGURA 82.2 Signo «del cucú» en la miastenia gravis. Durante el cierre forzado mantenido de las pestañas el sujeto no puede enterrar las pestañas (izquierda) y, después de 30 segundos no puede mantener los párpados totalmente cerrados (derecha). (Reproducido con permiso de: Sanders, D. B. y Massey, J. M., «Clinical features of myasthenia gravis», en *Neuromuscular Junction Disorders*, ed., A. G. Engel, Elsevier, New York, en prensa, Fig. 5.)

Músculos de los miembros

La debilidad comienza en los músculos axiales o de los miembros en alrededor del 20% de los pacientes con MG (Kuks y Oosterhuis, 2004). Cualquier músculo del tronco o de los miembros puede encontrarse débil, pero algunos se ven afectados con mayor frecuencia que otros. Los flexores del cuello suelen ser más débiles que los extensores del cuello, y el deltoides, el tríceps y los extensores de la muñeca y de los dedos y los dorsiflexores del tobillo están, con frecuencia, más débiles que otros músculos de las extremidades.

Herencia de la miastenia gravis

La transmisión de la MG no es por herencia mendeliana, pero los familiares de los pacientes poseen una probabilidad 1.000 veces superior que la población general de presentar la enfermedad; este fenómeno es un tanto similar en otras enfermedades autoinmunitarias. Se produce un incremento del *jitter* en el 33-45% de los familiares de primer grado asintomáticos y los anticuerpos contra los receptores de la acetilcolina están ligeramente elevados en hasta el 50%. Estas observaciones indican que existe una predisposición determinada genéticamente a presentar MG.

El complejo antigénico leucocitario humano (HLA) ocupa una gran región del cromosoma 6p21 y está dividido en tres regiones o clases: las clases I y II contienen genes que codifican moléculas unidas a la membrana que presentan epítopos antigénicos a las células linfoides. Los genes HLA-A1 y HLA-B8 de la clase I y el DRB3 de la clase II están íntimamente asociados y forman el haplotipo HLA mejor conservado en sujetos de etnia blanca. Se ha asociado esta combinación de genes con un gran número de enfermedades autoinmunitarias y relacionadas con la inmunidad. Sin embargo, debido a su tamaño se asocia con un gran número de alelos que pueden no estar relacionados con una enfermedad con la cual se asocia.

Algunos tipos de HLA (HLA-DR2, -DR3, -B8 y -DR1) predisponen a la MG, mientras que otros pueden proporcionar resistencia a la enfermedad. Los tipos HLA-B8, -DR2 y -DR3 se dan con mayor frecuencia en pacientes con enfermedad de inicio temprano, HLA-B7 y -DR2 en los de inicio tardío y HLA-DR1 en la miastenia ocular. La MG con anticuerpos anti-MuSK se asocia con HLA-DR14-DQ5.

Inmunopatología de la miastenia gravis

La liberación del transmisor neuromuscular acetilcolina (ACh) desde el terminal del nervio motor se produce en pequeños paquetes (denominados cuantos). La ACh cruza después la hendidura sináptica y se une a los receptores (AChR) de los pliegues de la membrana de la placa terminal del músculo. La contracción muscular se produce cuando la unión ACh-AChR despolariza la región de la placa terminal y, luego, la membrana muscular.

En alrededor del 80% de los pacientes con MG, la debilidad es el resultado de los efectos de los anticuerpos circulantes anti-AChR. Estos anticuerpos se unen al AChR en las expansiones terminales de los pliegues de unión (Fig. 82.3) y producen una destrucción de los pliegues mediada por el complemento, así como la internalización y destrucción aceleradas de los AChR y, en algunos casos, bloquean la unión ACh-AChR. La destrucción de los pliegues de unión produce la distorsión y la simplificación de la región postsináptica (v. Fig. 82.3).

Los autoanticuerpos contra los AChR son dependientes de las células T. Los linfocitos T también poseen un papel fundamental en el inicio y en el mantenimiento de la respuesta autoinmunitaria contra el comple-

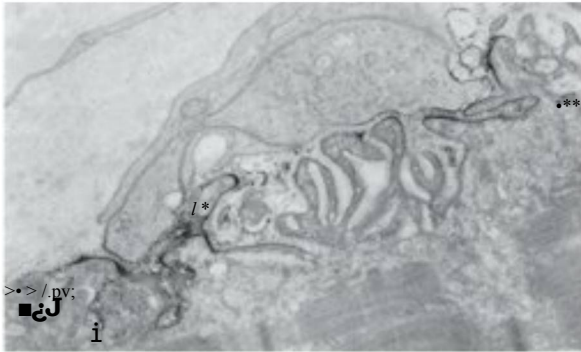


FIGURA 82.3 Localización de la inmunoglobulina G en una unión neuromuscular en la miastenia gravis adquirida. Los depósitos inmunes aparecen en los segmentos cortos de algunos pliegues de la unión y sobre material degenerado en el espacio sináptico. (Reproducido con permiso de: Engel, A. G., Lambert, E. H., Howard, F. M., et al. 1977, «Immune complexes (IgG and C3) at the motor endplate in myasthenia gravis: ultrastructural and light microscopic localization and electrophysiologic correlation», *Mayo Clin Proc* 1977; vol. 52, págs. 267-280, Fig. 6.)

jo AChR, aunque la comprensión de los mecanismos precisos por los que esto ocurre es incompleta. La activación de las células T se produce mediante el receptor de la célula T por las moléculas MHC (complejo mayor de histocompatibilidad) de clase II unidas al péptido antigénico.

Los pacientes con MG tienen un aumento de número de células T CD4⁺, que regulan la producción de anticuerpo anti-AChR. La subunidad α del AChR contiene la mayoría de los sitios de reconocimiento de las células T. Estos sitios de reconocimiento también son diferentes de los de la región inmunógena principal que reconocen los anticuerpos de unión. La sensibilización a las células T CD4⁺ se extiende a través del complejo AChR con el curso de la enfermedad. Esta extensión del epítipo es responsable del gran y variado repertorio de anticuerpos del paciente miasténico. La mayoría de los pacientes con MG expresan epítopos universales en el complejo AChR, que reconocen grandes cantidades de células T CD4⁺. Éstos inducen la síntesis de anticuerpos anti-AChR (Conti-Fine et al, 1997).

Aproximadamente el 10% de los pacientes con MG poseen anticuerpos circulantes contra MuSK; aún está por determinar el papel fisiopatológico de esos anticuerpos. El resto de los pacientes, los denominados «seronegativos», no tienen anticuerpos conocidos.

El timo en la miastenia gravis

El timo es anormal en la mayoría de los pacientes con MG: el 70% tienen hiperplasia de los folículos linfoides y más del 10% presentan un timoma. Las alteraciones morfológicas de los timos hiperplásicos indican una respuesta inmunitaria en marcha. Estas glándulas tienen más células T maduras (CD4⁺ CD8⁻ o CD4⁺ CD8⁺) y menos células T inmaduras (CD4⁺ CD8⁺) que el timo normal. El timo contiene los elementos necesarios para la patogenia de la MG: células mioides que expresan transcritos que codifican subunidades de AChR, células presentadoras de antígenos y células T inmunocompetentes. Las subunidades de AChR derivadas del timo pueden servir como un antígeno para la autosensibilización contra el AChR.

La mayoría de los tumores del timo presentes en pacientes con MG son benignos, bien diferenciados y encapsulados. Son completamente extirpables mediante una intervención quirúrgica (v. más adelante «Timectomía»).

Procedimientos diagnósticos en la miastenia gravis

Prueba del cloruro de edrofonio

El edrofonio y otros inhibidores de la colinesterasa (ChE) impiden la degradación de la ACh al inhibir la acción de la acetilcolinesterasa, lo que permite que la ACh se difunda más ampliamente a través de la hendidura sináptica y tener una interacción más prolongada con el AChR en la membrana muscular postsináptica. Esto facilita la interacción repetida de la ACh con el reducido número de AChR y produce una mayor despolarización de la placa terminal. La debilidad resultante de la anomalía de la transmisión neuromuscular mejora, de manera característica, tras la administración de inhibidores de la ChE, y ésta es la base de la prueba diagnóstica del edrofonio.

La evaluación del efecto del edrofonio sobre la mayoría de los músculos depende de que el paciente ejerza el máximo esfuerzo antes y después de la administración del fármaco. La prueba del edrofonio es más fiable cuando produce una mejoría espectacular de la ptosis palpebral, de la debilidad de los músculos oculares o de la disartria, porque la función observada de estos músculos es en gran parte independiente del esfuerzo voluntario (Fig. 82.4). Se deben interpretar con cautela los cambios de la fuerza de otros músculos, sobre todo si el paciente es sugestionable.

Según se ha comunicado, el resultado de la prueba del edrofonio es positivo en el 60-95% de los pacientes con miastenia ocular y en el 72-95% de los pacientes con MG generalizada (Pascuzzi, 2003). La mejoría tras la administración de edrofonio no es exclusiva de la MG y también puede observarse en síndromes miasténicos congénitos, síndrome de Lambert-Eaton (SLE), aneurismas intracraneales, lesiones del tronco encefálico, tumores del seno cavernoso, nefropatía terminal y miopatías que afectan a los músculos oculares.

La dosis óptima de edrofonio varía con los pacientes y no puede determinarse. En un estudio sobre miastenia ocular, la dosis media



FIGURA 82.4 Prueba del edrofonio en la miastenia gravis.

Antes de la prueba (izquierda) existen una importante ptosis del párpado izquierdo y una desviación lateral del ojo izquierdo, y la mandíbula debe ser sostenida. En los 5 segundos siguientes a la inyección de 0,1 mg de edrofonio (derecha), mejoran la función de ambos párpados y del recto medial izquierdo. (Reproducido de: Sanders, D. B. y Massey, J. M., «Clinical features of myasthenia gravis», en *Neuromuscular Junction Disorders*, ed. A. G. Engel, Elsevier, New York, en prensa, Fig. 10.)

de edrofonio que condujo a una respuesta positiva fue de 3,3 mg para la ptosis y de 2,6 mg para la disfunción de los músculos oculares (Kupersmith et al, 2003). Puede determinarse la menor dosis eficaz inyectando pequeñas dosis de manera creciente hasta un máximo total de 10 mg. Se inyecta una dosis inicial de prueba de 2 mg y se observa la respuesta durante 60 segundos. Pueden administrarse después inyecciones de 3 y 5 mg, pero si se observa una clara mejoría en los 60 segundos posteriores a cualquiera de las dosis, el resultado de la prueba es positivo y no se necesitan más inyecciones (v. **Vídeo 82.1**). La debilidad que aparece o que empeora tras la inyección de una dosis de 10 mg o menos también indica la presencia de un defecto de la transmisión neuromuscular, ya que dicha dosis no debilita el músculo no afectado.

Algunos pacientes que no responden al edrofonio por vía intravenosa pueden mejorar tras la inyección parenteral de metilsulfato de neostigmina, a dosis de 0,5 mg por vía intramuscular o subcutánea, que tiene una duración de acción más prolongada. El comienzo de la acción tras la inyección intramuscular es de 5-15 minutos. La mayor duración de la acción en comparación con el edrofonio es muy útil en niños. Una prueba terapéutica de piridostigmina o neostigmina por vía oral durante varios días puede producir una mejoría como la respuesta a una sola dosis de edrofonio o de neostigmina, pero más prolongada. Deben interpretarse los resultados con precaución si la principal medida de la respuesta son las descripciones subjetivas del paciente.

Efectos secundarios frecuentes del edrofonio son un aumento de la salivación y de la sudoración, náuseas, retortijones y fasciculaciones. Sólo se han descrito complicaciones graves (bradiarritmia o síncope) en el 0,16% de las pruebas de edrofonio (Ing et al, 2005). Estos síntomas suelen desaparecer con el reposo en decúbito supino. Debe disponerse de atropina (0,4-2 mg) para su inyección intravenosa en el caso de que la bradicardia sea grave. El médico debe valorar el riesgo de estas raras complicaciones frente a la posible información diagnóstica que sólo la prueba del edrofonio puede proporcionar.

Muchos pacientes con MG y anticuerpos anti-MuSK (v. más adelante «Miastenia gravis con anticuerpos anti-MuSK») no mejoran e incluso pueden empeorar al administrar el edrofonio o la piridostigmina, que produce a menudo fasciculaciones profusas en estos pacientes (Hatanaka et al, 2005).

Entre las técnicas que pueden demostrar un efecto más objetivo de los inhibidores de la ChE sobre los músculos oculares se incluyen la electromiografía (EMG) de los músculos oculares, la tonometría, la oculografía y las pruebas azul-rojo de movilidad ocular de Lancaster. Estas pruebas aumentan la sensibilidad, pero son inespecíficas y pueden producir resultados falsamente positivos.

Autoanticuerpos en la miastenia gravis

Anticuerpos antimúsculo estriado. Los anticuerpos contra el músculo estriado (StrAbs), que reaccionan con los elementos contráctiles del músculo esquelético, fueron los primeros autoanticuerpos que se descubrieron en la MG. No son patógenos (más del 90% de los pacientes con MG con timoma y un tercio de los pacientes con timoma que no presentan MG tienen StrAbs). Un tercio de los pacientes con MG sin timoma también poseen estos anticuerpos; son más frecuentes en pacientes de edad avanzada y en los casos en los que la enfermedad es más grave. También puede haber StrAbs elevados en casos de hepatopatía autoinmunitaria, con poca frecuencia en el SLE y en el cáncer de pulmón primario.

Si no hay anticuerpos anti-AChR, raramente están elevados los StrAbs en la MG, si es que lo están alguna vez, y, por tanto, tienen un valor limitado para confirmar el diagnóstico. El principal valor

clínico de los StrAbs es para la predicción del timoma: el 60% de los pacientes con MG que comienza antes de los 50 años y que tienen StrAbs elevados presentan un timoma.

Anticuerpos contra el receptor de la acetilcolina. El estudio de los anticuerpos anti-AChR es una prueba diagnóstica esencial de la MG. El análisis que se realiza con mayor frecuencia mide la unión a AChR purificado de músculo esquelético humano marcado con a-bungarotoxina radioyodada. La sensibilidad descrita de este análisis de unión es del 70-95% para la MG generalizada y del 50-75% para la miastenia ocular. En un estudio de pruebas diagnósticas que se realizó en 550 pacientes con MG no tratados se encontraron anticuerpos de unión elevados en el 80% de los pacientes con MG generalizada y en el 55% de los que tenían enfermedad puramente ocular.

Otra prueba de anticuerpos anti-AChR mide la inhibición de la unión de a-bungarotoxina radioyodada al AChR. Esta técnica mide el anticuerpo dirigido contra el sitio de unión de la ACh sobre la subunidad α del AChR. En la mayoría de los pacientes, relativamente pocos de los anticuerpos circulantes reconocen dicho sitio, lo que da como resultado una baja sensibilidad de esta prueba. Estos anticuerpos bloqueadores se producen en menos del 1% de los pacientes con MG que no tienen anticuerpos de unión medibles y, por tanto, poseen un valor diagnóstico limitado.

Los anticuerpos anti-AChR se entrecruzan con el AChR de la membrana y aumentan su ritmo de degradación. El análisis del anticuerpo modulador AChR mide el ritmo de pérdida de AChR marcado de miotubos humanos cultivados. Existen anticuerpos moduladores AChR en cerca del 10% de los pacientes con MG que no tienen anticuerpos de unión elevados.

El hallazgo de anticuerpos anti-AChR elevados en un paciente con características clínicas compatibles confirma, esencialmente, el diagnóstico de MG, pero el resultado normal de las mediciones de anticuerpos no excluye la presencia de la enfermedad. El estudio de anticuerpos anti-AChR puede ser normal al comenzar los síntomas y alterarse más adelante; por consiguiente, es adecuado repetir los análisis cuando los valores obtenidos los primeros 6-12 meses del comienzo de los síntomas hayan sido normales.

Prácticamente todos los pacientes con MG y timoma presentan anticuerpos anti-AChR de unión elevados y muchos de ellos también tienen concentraciones elevadas de anticuerpos moduladores AChR-, bloqueadores AChR- y antimúsculo estriado.

Son raros los resultados falsos positivos de anticuerpos anti-AChR, pero se han descrito en hepatopatías autoinmunitarias, lupus sistémico, neuropatías inflamatorias, esclerosis lateral amiotrófica, pacientes con artritis reumatoide tratados con penicilamina, pacientes con timoma pero sin MG y familiares en primer grado de pacientes con MG autoinmunitaria adquirida.

Las concentraciones de anticuerpos anti-AChR tienden a ser menores en pacientes con MG ocular o con MG generalizada leve, pero las concentraciones séricas de anticuerpos varían de forma amplia en pacientes con grados de debilidad similares y, por tanto, no pronostican la gravedad de la enfermedad en casos concretos. Las concentraciones de anticuerpos descenden en la mayoría de los pacientes con MG tras realizar un tratamiento inmunosupresor y pueden normalizarse en algunos casos. Sin embargo, la concentración de anticuerpos anti-AChR puede aumentar en algunos pacientes a medida que mejoran los síntomas y, por tanto, no es un marcador fiable de la respuesta al tratamiento.

Anticuerpos anti-MuSK en la miastenia gravis. Los anticuerpos anti-MuSK, un componente de la superficie de la membrana, esencial para el

desarrollo de la UNM, se producen en hasta el 50% de los pacientes con MG que son seronegativos a anticuerpos anti-AChR (v. más adelante «Miastenia gravis positiva a anticuerpos anti-MuSK»).

Otros autoanticuerpos en la miastenia gravis. Los sueros de numerosos pacientes con MG contienen autoanticuerpos dirigidos contra varios antígenos musculares distintos del AChR. La mayoría de estos pacientes presentan un timoma o una MG de comienzo tardío. Estos anticuerpos no son patógenos, pero a menudo están presentes en pacientes con enfermedad más grave, lo que indica que la gravedad de la enfermedad se relaciona con una respuesta humoral más vigorosa contra numerosos antígenos (Romi et al, 2005).

La titina es un antígeno muscular grande y es, como mínimo, parcialmente responsable de la unión del StrAbs. Se encuentran anticuerpos antititina en pacientes con enfermedad de inicio tardío o con timoma y, por consiguiente, son un marcador de timoma en pacientes jóvenes con MG (Somnier y Engel, 2002).

El receptor de rianodina (RyR) es un canal de liberación de calcio del retículo sarcoplásmico del músculo esquelético. Los anticuerpos anti-RyR están presentes en el 75% de los pacientes con MG con timoma y en aproximadamente el 10-20% de los casos de MG de inicio tardío sin timomas. Se ha descrito que el análisis de anticuerpos anti-RyR posee una sensibilidad y una especificidad del 70% para la detección de timomas en pacientes con MG (Romi et al, 2000).

Pruebas electrodiagnósticas en la miastenia gravis

A continuación se exponen las recomendaciones prácticas de la American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine referentes al empleo del electrodiagnóstico en la MG (AAEM Quality Assurance Committee, 2001).

Debe realizarse la estimulación nerviosa repetitiva (ENR) de un nervio que inerva a un músculo sintomático. Se considera que una anomalía en MG es una reducción reproducible de la amplitud del 10% cuando se compara el primer estímulo con el cuarto o el quinto, que se encuentra en, al menos, un músculo. No deben administrarse fármacos anti-ChE desde 12 horas antes de la prueba, si se puede hacer con seguridad.

Si la ENR es normal y existe una elevada sospecha de un trastorno de la UNM, debe realizarse una EMG de una sola fibra (SFEMG) de, como mínimo, un músculo sintomático. Si la SFEMG de un músculo es normal y la sospecha clínica de un trastorno de la UNM es elevada, debe estudiarse un segundo músculo.

Si el paciente presenta síntomas leves o sólo oculares y se cree que la ENR será normal, o si las molestias asociadas con la ENR impiden concluir la prueba, debe realizarse una SFEMG como prueba inicial de la UNM. En laboratorios que disponen de SFEMG puede llevarse a cabo ésta como la prueba inicial de los trastornos de transmisión neuromuscular, ya que es más sensible que la ENR. Pueden necesitarse EMG y estudios de conducción nerviosa con aguja sistemáticos para descartar la existencia de trastornos distintos de MG y SLE.

La respuesta decreciente a ENR se produce con mayor frecuencia en los músculos proximales, como músculos faciales, bíceps, deltoides y trapecio, que en los músculos de la mano.

La SFEMG (v. Capítulo 35B) es la prueba clínica de transmisión neuromuscular más sensible y en ella se observa un aumento del *jitter* en algunos músculos en casi todos los pacientes con MG. El *jitter* es mayor en músculos débiles, pero suele ser anormal incluso en músculos con fuerza normal.

En la miastenia ocular, el *jitter* es anormal en un músculo de una extremidad en el 60% de los pacientes, pero esto no pronostica la posterior

aparición de una miastenia generalizada. Cuando existe algún grado de debilidad de un músculo no ocular, el *jitter* está aumentado en el extensor común de los dedos, en el antebrazo, en casi el 90% de los pacientes.

En el raro paciente que tiene debilidad sólo en unos pocos músculos de las extremidades, sólo uno de los músculos débiles puede tener un *jitter* anormal. Esto es especialmente cierto en algunos pacientes con MG con anticuerpos anti-MuSK (Stickler et al, 2005) (v. más adelante «Miastenia gravis positiva a anticuerpos anti-MuSK»).

El aumento del *jitter* es un signo inespecífico de anomalía de la transmisión neuromuscular y puede estar presente en otras enfermedades de la unidad motora. Por consiguiente, cuando el *jitter* está aumentado, debe realizarse una EMG para descartar neuronopatías, neuropatías y miopatías. Un *jitter* normal en un músculo débil excluye la existencia de una anomalía de la transmisión neuromuscular como causa de la debilidad.

Enfriamiento ocular o test del frío

La debilidad miasténica mejora, de forma habitual, con el enfriamiento de los músculos. Ésta es la base de la prueba de la «bolsa de hielo», en la que el enfriamiento de un párpado ptótico mejora la elevación del párpado. Se debe colocar una bolsa de hielo sobre el párpado ptótico, habitualmente durante 2 minutos, y después se evalúa la mejoría de la ptosis. Pueden producirse respuestas positivas incluso cuando los resultados de la prueba del edrofonio son negativos. En un metaanálisis de seis estudios se demostró que esta prueba poseía una sensibilidad del 89% y una elevada especificidad en la MG, lo que indica que puede ser útil en pacientes con ptosis palpebral, en especial si la prueba del edrofonio es negativa o está contraindicada (Larner, 2004).

Comparación de las técnicas diagnósticas en la miastenia gravis

La prueba del edrofonio es a menudo diagnóstica en pacientes con ptosis u oftalmoparesia, pero es menos útil para la evaluación de otros músculos. La presencia de anticuerpos anti-AChR o anti-MuSK en suero prácticamente confirma el diagnóstico, pero su ausencia no lo excluye. La ENR confirma la alteración de la transmisión neuromuscular, pero es normal, con frecuencia, en la enfermedad leve o sólo ocular. La SFEMG demuestra un aumento del *jitter* en casi todos los pacientes con MG y un *jitter* normal en un músculo débil excluye la MG como causa de la debilidad. Ninguna prueba electrodiagnóstica es específica de la MG porque se produce un aumento del *jitter*, incluso una ENR anormal, cuando otros trastornos de la unidad motora alteran la transmisión neuromuscular.

Otros procedimientos diagnósticos en la miastenia gravis

Los pacientes diagnosticados de MG deben hacerse pruebas de función tiroidea y un estudio torácico por imagen (tomografía computarizada o resonancia magnética) para valorar la presencia de un posible timoma. Si se plantea la utilización de inmunosupresión es necesaria una prueba cutánea de tuberculosis.

Tratamiento de la miastenia gravis

Son infrecuentes los estudios clínicos controlados sobre cualquier tratamiento de la MG. Todos los regímenes recomendados son empíricos y los expertos no coinciden en los tratamientos de elección. Las decisio-

nes terapéuticas se basan en el conocimiento del curso previsto de la enfermedad en cada paciente y en la respuesta prevista a un tratamiento específico. Deben individualizarse los objetivos del tratamiento teniendo en cuenta la gravedad de la enfermedad, la edad del paciente y el grado de alteración funcional. El tratamiento con éxito de la MG requiere una estrecha supervisión médica y un seguimiento a largo plazo. El regreso de la debilidad tras un período de mejoría puede anunciar una nueva progresión que requiera la reevaluación del tratamiento actual y la búsqueda de una enfermedad sistémica o de un timoma subyacentes.

Inhibidores de la colinesterasa

Los inhibidores de la ChE retrasan la hidrólisis enzimática de la ACh en las sinapsis colinérgicas, de manera que se acumula ACh en la UNM con efecto prolongado. Los inhibidores de la ChE producen una considerable mejoría en algunos pacientes y poca o ninguna en otros. Tienen un papel fundamental como prueba diagnóstica y como un tratamiento inicial, sintomático, en la mayoría de los pacientes. Son parte de la terapia en la mayoría de los pacientes que van a ser sometidos a tratamiento definitivo. Los inhibidores de la ChE solos pueden ser un tratamiento crónico adecuado en algunos pacientes, pero la respuesta frecuentemente disminuye con su empleo prolongado.

El bromuro de piridostigmina y el bromuro de neostigmina son los inhibidores de la ChE utilizados con mayor frecuencia. Se suele preferir la piridostigmina porque tiene una menor frecuencia de efectos secundarios gastrointestinales y una mayor duración de acción. La dosis oral inicial en adultos es de 30-60 mg cada 4-8 horas. La dosis equivalente de neostigmina es de 7,5-15 mg. En niños, la dosis oral inicial de piridostigmina es de 1 mg/kg y la de neostigmina 0,3 mg/kg (Tabla 82.2). La piridostigmina se encuentra disponible en forma de jarabe (60 mg/5 mi) para niños o para su administración por sonda nasogástrica en pacientes con alteraciones de la deglución. En pacientes que están demasiado débiles para tragar por la mañana, es útil un comprimido de piridostigmina (180 mg) de liberación mantenida al acostarse. Su absorción es errática, puede producir sobredosificación o infradosificación, y no es útil durante las horas de vigilia. Incluso por la noche, a veces es preferible para el paciente despertarse con el intervalo de dosificación adecuado y tomar el comprimido habitual. Se dispone de la administración de neostigmina y piridostigmina mediante pulverizador o nebulizador nasal para pacientes que no pueden tolerar o tragar los fármacos administrados por vía oral.

No existe ninguna pauta de dosificación fija que sea adecuada para todos los pacientes. Las necesidades de inhibidores de ChE varían día a día y durante el mismo día. Diferentes músculos responden de forma diferente (con cualquier dosis algunos músculos se fortalecen, otros no cambian y otros se debilitan). Debe ajustarse la pauta de

dosificación para producir una respuesta óptima en los músculos que producen mayor discapacidad. Los pacientes con debilidad orofaríngea necesitan dosis programadas para ofrecer una fuerza óptima durante las comidas. De manera ideal, el efecto de cada dosis debe durar hasta el momento de la siguiente, sin infradosificación ni sobredosificación significativas en ningún momento. Con frecuencia, en la práctica esto no es posible. Los intentos de eliminar toda la debilidad incrementando la dosis o acortando el intervalo pueden causar una sobredosis en el momento de máximo efecto. Se pretende una dosis que proporcione una clara mejoría en los grupos musculares más importantes en 30-45 minutos y se atenúe antes de la siguiente dosis. Esto minimiza la posibilidad de que la dosis se incremente hasta el punto de causar una debilidad colinérgica. Es peligroso administrar edrofonio en el momento en el que la piridostigmina tiene su efecto máximo para determinar si el paciente responderá a dosis mayores de inhibidores de la ChE. La sobredosificación aguda puede causar debilidad colinérgica de los músculos respiratorios y apnea.

Los efectos adversos de los inhibidores de la ChE son el resultado de la acumulación de ACh en los receptores muscarínicos del músculo liso y en las glándulas autónomas y en los receptores nicotínicos del músculo esquelético. Los efectos secundarios sobre el sistema nervioso central son infrecuentes con las dosis que se emplean en el tratamiento de la MG. Los síntomas gastrointestinales son frecuentes: sensación de mareo, náuseas, vómitos, retortijones, heces blandas y diarrea. El aumento de las secreciones bronquiales y orales puede ser un problema importante en pacientes con insuficiencia respiratoria o deglutoria. Estos síntomas de sobredosis muscarínica pueden indicar que también se está produciendo una sobredosis nicotínica (debilidad). Entre los fármacos que suprimen los efectos secundarios gastrointestinales se incluyen clorhidrato de loperamida, bromuro de propantelina, glicopirrolato y clorhidrato de difenoxilato con atropina. Algunos de estos fármacos producen, por sí mismos, debilidad si se administran a dosis elevadas.

El bromismo, que se presenta como una psicosis aguda, es una rara complicación de la administración de dosis elevadas de bromuro de piridostigmina. El diagnóstico se confirma mediante la medición de la concentración sérica de bromuro. Algunos pacientes son alérgicos a éste y desarrollan una erupción cutánea incluso cuando se les administra a pequeñas dosis; en estos pacientes, puede sustituirse por cloruro de ambenonio.

Timectomía

La timectomía es ampliamente utilizada como tratamiento de la MG autoinmunitaria, pero nunca se ha demostrado su eficacia en un estudio controlado prospectivo. Basándose en la revisión de los estudios existentes, el Quality Standards Subcommittee de la American Aca-

TABLA 82.2 Dosis equivalentes de anticolinesterásicos		VÍA Y DOSIS (mg)			
		ORAL	INTRAMUSCULAR	INTRAVENOSA	JARABE
Bromuro de neostigmina (bromuro de prostigmina)	15				
Metilsulfato de neostigmina (metilsulfato de prostigmina)			1,5	0,5	
Bromuro de piridostigmina (bromuro de mestinon)	60		2	0,7	60 mg/5 mi
Mestinon timespan	90-180				
Cloruro de ambenonio (cloruro de mitelasa)	5				

Nota: Estos valores sólo son aproximaciones. Las dosis apropiadas se deben determinar para cada paciente basándose en la respuesta

clínica.

demy of Neurology llegó a la conclusión de que los pacientes con MG que son sometidos a timectomía presentan el doble de probabilidades de conseguir una remisión sin fármacos, 1,6 veces de quedarse asintomáticos y 1,7 veces de mejorar (Gronseth y Barohn, 2000). A continuación se exponen sus recomendaciones prácticas:

Se recomienda la timectomía en pacientes con MG autoinmunitaria no timomatosa como una opción para aumentar la probabilidad de remisión o de mejoría.

Recomendamos la timectomía en la mayoría de pacientes con MG cuyos síntomas empiezan antes de los 60 años. La respuesta a la timectomía es imprevisible y puede continuar una considerable mejoría durante meses o años después de la intervención, incluso en pacientes que acaban mejorando. Las mejores respuestas a la timectomía se producen en jóvenes, sobre todo en mujeres, al principio de la enfermedad, pero puede producirse la mejoría incluso después de muchos años de presentar síntomas. Según nuestra experiencia, los pacientes cuya enfermedad comienza después de los 60 años pocas veces tienen una mejoría importante con la timectomía; otros investigadores, sin embargo, han descrito una mejoría después de la timectomía incluso en pacientes mayores. Según nuestra experiencia, los pacientes con timomas no responden a la timectomía tan bien como los que no los presentan; otros autores han descrito buenas respuestas en ambos y graves recaídas tras la extirpación del tumor junto con el timo (Schrager et al, 2002). Aunque, en general, no se recomienda la timectomía en pacientes con miastenia puramente ocular, estos pacientes también pueden responder bien después de la timectomía (Schrager et al, 2002) y la recomendamos en ciertas circunstancias, en particular en jóvenes con miastenia de comienzo relativamente reciente. La principal ventaja de la timectomía es la posibilidad de producir una remisión mantenida, sin fármacos. Otra es descartar o extirpar un timoma.

Nuestro abordaje quirúrgico preferido es transtorácico; la sección del esternón permite realizar una amplia exploración del mediastino anterior. Con los abordajes transcervical y endoscópico se produce una menor morbilidad postoperatoria, pero no ofrecen la exposición suficiente para la extirpación total del timo y no se recomiendan cuando hay un timoma. Sin embargo, no existen pruebas de que la extensión de la extirpación del timo determine el desenlace y, hasta que se disponga de un estudio prospectivo que compare las diferentes técnicas de timectomía, continuará sin esclarecerse el valor de los distintos abordajes quirúrgicos. Según nuestra experiencia, la timectomía transtorácica posee una baja morbilidad operatoria en pacientes preparados de forma óptima con plasmaféresis o inmunosupresión y con un tratamiento postoperatorio especializado. La extubación se lleva a cabo horas después de la intervención y la mayoría de los pacientes son dados de alta al segundo o tercer día.

La timectomía de repetición puede proporcionar una importante mejoría en algunos pacientes. Nos planteamos repetir la timectomía cuando preocupa que la extirpación de tejido tímico sea incompleta en la intervención previa y cuando se produce una recaída tras una buena respuesta a la intervención original. La RM con sincronización cardíaca adecuada puede servir para identificar el tejido tímico residual, aunque muchos investigadores creen que la sospecha clínica debe ser la base sobre la que se plantee la repetición de la intervención (Jaretzki, 2003).

Incluso pacientes seronegativos pueden mejorar después de la timectomía, algunos hasta el punto de la remisión. Por tanto, no basamos la decisión de realizar una timectomía en la presencia o en la concentración de anticuerpos anti-AChR. Aún no se ha determinado el papel de la timectomía en la MG con anticuerpos anti-MuSK (v. más adelante «Miastenia gravis positiva a anticuerpos anti-MuSK»),

Corticoesteroides

La prednisona produce una importante mejoría o un alivio completo de los síntomas en más del 75% de los pacientes con MG y alguna mejoría en la mayoría del resto de casos. Gran parte de ella se produce en las primeras 6-8 semanas, pero la fuerza puede aumentar hasta la remisión total en los meses siguientes. Las mejores respuestas se producen en pacientes en quienes los síntomas han comenzado recientemente, pero también pueden responder los que tienen una enfermedad crónica. La gravedad de la enfermedad no predice la mejoría final. Los pacientes con un timoma suelen responder bien a la prednisona, antes o después de la extirpación del tumor.

Hemos hallado que la respuesta más previsible a la prednisona se produce cuando el tratamiento comienza con una dosis de 1,5-2 mg/kg/día. Se administra esta dosis hasta que se consigue una mejoría mantenida, lo que suele suceder en 2 semanas. Después se reduce la dosis a lo largo de varios meses hasta emplear la menor cantidad necesaria para mantener la mejoría, que es, de forma ideal, menos de 20 mg a días alternos. Debe individualizarse el ritmo de la disminución (los pacientes con una respuesta inicial rápida pueden reducir la dosis a días alternos 20 mg cada mes hasta 60 mg a días alternos). En los que presentan una respuesta inicial menos espectacular, es preferible cambiar a una dosis de 100-200 mg a días alternos y reducirla 20 mg cada mes hasta llegar a 60 mg a días alternos. Posteriormente, se puede reducir la dosis de forma más lenta hasta una dosis objetivo de 10 mg a días alternos siempre que se mantenga la mejoría. Si durante la reducción de la dosis el paciente vuelve a tener alguna debilidad, debe aumentarse la dosis, añadir otro inmunosupresor o ambas cosas, para prevenir que presente un mayor empeoramiento. La interrupción del fármaco lleva de manera invariable a debilidad, pero una dosis muy baja (5-10 mg a días alternos) puede ser suficiente para mantener una mejoría adecuada en muchos pacientes. Por esta razón, no debe reducirse más la dosis a menos que se utilice otro inmunosupresor.

Aproximadamente un tercio de los pacientes presenta una exacerbación temporal después de iniciar el tratamiento con la prednisona; suele comenzar los primeros 7-10 días con dosis elevadas de prednisona y dura varios días. En casos leves, pueden emplearse inhibidores de la ChE para tratar dicha exacerbación. En pacientes con afectación orofaríngea o respiratoria, puede llevarse a cabo una plasmaféresis antes de comenzar con la prednisona para evitar o reducir la intensidad de las exacerbaciones provocadas por los corticoesteroides y para producir una respuesta más rápida. Una vez comienza la mejoría, son infrecuentes las posteriores exacerbaciones provocadas por los corticoesteroides.

Un método alternativo que propugnan algunos investigadores es empezar la prednisona a dosis de 20 mg/día y aumentarla 10 mg cada semana, o cada 2 semanas, hasta que empieza la mejoría. Se mantiene la dosis hasta que la mejoría es máxima y después se ajusta como ya se ha descrito. Con este protocolo también pueden producirse exacerbaciones, pero el comienzo de este empeoramiento y la respuesta terapéutica son menos previsibles. Una pauta de dosificación similar es frecuente en la miastenia sólo ocular. Muchos pacientes con miastenia ocular consiguen una resolución completa de los síntomas oculares después del tratamiento con prednisona, que también puede prevenir la aparición de MG generalizada (Kupersmith, 2004).

Los principales inconvenientes del tratamiento prolongado con corticoesteroides son los efectos secundarios. Se produce hipercorticismismo en casi la mitad de los pacientes tratados con dosis elevadas. La intensidad y la frecuencia de los efectos secundarios aumentan cuando se mantiene el tratamiento con dosis elevadas durante más de un mes. Afortunadamente, esto pocas veces es necesario, sobre todo si se empieza la

plasmaféresis al mismo tiempo que la administración de prednisona. La mayoría de los efectos secundarios mejoran con la reducción de la dosis y se hacen mínimos con menos de 20 mg a días alternos. Una dieta hiposódica y baja en grasas y los suplementos de calcio minimizan los efectos secundarios. Las mujeres posmenopáusicas también deben tomar suplementos de vitamina D. Los pacientes con úlcera péptica o con síntomas de gastritis necesitan antagonistas H_2 . Nunca debe administrarse prednisona a pacientes con una tuberculosis no tratada.

Cuando se administra prednisona con azatioprina, ciclosporina, micofenolato o con otros inmunosupresores, puede producir más beneficio que cualquiera de los fármacos por separado (v. «Inmunosupresores»).

Hemos visto mejorar a varios pacientes tratados con prednisolona cuando dosis equivalentes de prednisona no producían mejoría o efectos secundarios.

Inmunosupresores

Según se ha documentado, varios inmunosupresores son eficaces en el tratamiento de la MG (Tabla 82.3). La azatioprina es la que se emplea con mayor frecuencia. Mejora la debilidad en la mayoría de los pacientes, pero el beneficio puede no hacerse evidente hasta después de 4-8 meses. La dosis inicial es de 50 mg/día, que se incrementa 50 mg/día cada 7 días hasta un total de 150-200 mg/día. La mejoría continuará mientras se administre el fármaco, pero la recurrencia sigue a la interrupción o a la reducción por debajo de la mínima dosis eficaz. Los pacientes pueden responder mejor y con mayor rapidez cuando se empieza a administrar prednisona de forma simultánea. El ajuste de esta última ya se ha descrito y es posible interrumpir su administración después de que la azatioprina sea eficaz.

En un estudio prospectivo aleatorizado se demostró que añadir azatioprina a la prednisolona reduce de forma considerable la dosis de prednisolona necesaria para mantener la remisión, así como el número de fallos del tratamiento (Palace et al, 1988).

En el 15-20% de los pacientes se produce una reacción idiosincrásica «de tipo gripal» de 10-14 días después de iniciar el tratamiento con azatioprina. Esta reacción requiere la interrupción de la adminis-

tración del fármaco. La irritación intestinal puede minimizarse con dosis divididas después de las comidas o reduciendo la dosis. En cualquier momento durante el tratamiento puede producirse leucopenia e incluso pancitopenia, pero no son frecuentes. Para evitarlo, debe vigilarse el hemograma cada semana durante el primer mes, cada 1-3 meses durante un año y cada 3-6 meses posteriormente. Debe reducirse la dosis si el recuento de leucocitos en sangre periférica desciende por debajo de 3.500 células/mm³ y, después, aumentarla de manera gradual hasta que se incremente el recuento de leucocitos. Debe interrumpirse de forma temporal la toma del fármaco si los recuentos descienden por debajo de 1.000 leucocitos/mm³. Para prevenir la hepatotoxicidad, se interrumpe el tratamiento si las concentraciones de transaminasas exceden el doble del límite superior normal y se reinicia a dosis menores después de que se hayan normalizado los valores. De manera infrecuente, se han descrito casos de pancreatitis provocada por azatioprina, pero no se ha establecido el rendimiento de la vigilancia de las concentraciones séricas de amilasa. Se desconoce la seguridad de la azatioprina durante el embarazo.

La ciclosporina (Cs) es un potente inmunosupresor que se une a la proteína citosólica ciclofilina (immunofilina) de los linfocitos inmunocompetentes, en especial de los linfocitos T. Este complejo de Cs y ciclofilina inhibe la calcineurina, que activa la transcripción de la interleucina-2. También inhibe la producción de linfocinas y la liberación de interleucina y da lugar a una reducción de la función de las células T efectoras. Análisis retrospectivos han descrito una mejoría en la mayoría de los pacientes con MG que toman Cs, con corticoesteroides o sin ellos (Ciafaloni et al, 2000). La nefrotoxicidad y la hipertensión son las reacciones adversas importantes de la Cs. Muchos fármacos presentan interacciones con la Cs, y se debe evitar su empleo, o utilizarlos con prudencia.

Iniciamos la administración de Cs con una dosis diaria de 5-6 mg/kg, en dos dosis divididas con 12 horas de diferencia. Se deben medir las concentraciones séricas mínimas de Cs después de un mes, cuando los tejidos están saturados. Después debe ajustarse la dosis para producir una concentración sérica mínima de Cs de 75-150 ng/ml. Debe medirse cada mes la creatinina sérica y ajustar la dosis para mantener la creatinina en valores inferiores al 150% de los previos al tratamiento. Una vez logrado este objetivo, debe medirse la concentración sérica de creatinina al menos cada 2-3 meses. Añadir un nuevo fármaco requiere mediciones más frecuentes de la creatinina sérica. Debe controlarse la presión arterial, al menos cada mes, hasta que se haya determinado la dosis de mantenimiento de la Cs.

En la mayoría de los pacientes, la mejoría empieza en 2-3 meses y conseguir la mejoría máxima requiere 6 meses o más. Como en el caso de la azatioprina, una opción es empezar de forma simultánea a administrar prednisona, y se reduce la dosis, o se suspende, cuando la Cs sea eficaz. La dosis de Cs debe reducirse de manera gradual, tras conseguir la respuesta máxima, hasta la dosis mínima eficaz, que puede ser de hasta 50 mg/día en algunos pacientes.

Se ha utilizado ciclofosfamida (CF) por vía intravenosa en dosis mensuales pulsadas en MG grave, generalizada, que es refractaria a otros tratamientos (De Feo et al, 2002; Drachman et al, 2002). La CF por vía oral también es una alternativa, 150-200 mg/día según sea necesario para aliviar los síntomas. Con esta pauta el principal efecto secundario es la alopecia. Con menor frecuencia se producen cistitis, leucopenia, náuseas, vómitos, anorexia y pigmentación de las uñas y de la piel, y el cáncer de vejiga es una problema importante.

El micofenolato de mofetilo (MMF) inhibe selectivamente la proliferación de los linfocitos B y T activados. También suprime la formación de anticuerpos activos en la lisis dependiente del complemento

TABLA 82.3

Inmunosupresores utilizados para la miastenia gravis

AZATIOPRINA

Comienzo de la acción: 4-8 meses

Efectos secundarios frecuentes: reacción alérgica («síndromeseudogripal»)

Efectos secundarios menos frecuentes: hepatotoxicidad, leucopenia

CICLOSPORINA A

Comienzo de la acción: 2-3 meses

Efectos secundarios frecuentes: nefrotoxicidad, hipertensión, posibilidad de múltiples Interacciones farmacológicas

CICLOFOSFAMIDA

Comienzo de la acción: variable

Efectos secundarios frecuentes: leucopenia, pérdida de pelo, cistitis

MICOFENOLATO DE MOFETILO

Comienzo de la acción: 2-4 meses

Efectos secundarios frecuentes: diarrea, leucopenia leve

y de la citotoxicidad celular, dependiente de anticuerpos. Casos clínicos, estudios piloto y series retrospectivas han comunicado un posible papel del MMF como un fármaco ahorrador de corticoesteroides y como tratamiento primario o complementario de la MG refractaria (Meriggioli et al, 2003). La dosis que se utiliza de forma habitual es de 2 g/día en dosis divididas, tomadas con 12 horas de diferencia. En los pacientes que responden, la mejoría suele producirse en 2-3 meses. El efecto secundario más frecuente es la diarrea, que suele controlarse alterando la pauta de dosificación. El riesgo de leucopenia requiere la realización de hemogramas periódicos, sobre todo después de empezar el tratamiento. Se están realizando estudios controlados para establecer la eficacia en la MG. En la actualidad nos planteamos emplear el MMF en el tratamiento de la MG refractaria, como fármaco ahorrador de corticoesteroides, cuando la azatioprina ha producido efectos secundarios intolerables o no ha sido eficaz, o cuando se necesita una respuesta más rápida de la que se puede esperar con azatioprina.

El empleo eficaz de inmunosupresores en la MG requiere un compromiso prolongado (pocos pacientes mantienen la mejoría a menos que continúen con dosis eficaces). No se ha establecido el riesgo de cáncer a largo plazo, pero no existen informes de un aumento de la incidencia de cáncer en pacientes con MG que reciben inmunosupresión.

Plasmaféresis

La aféresis terapéutica mejora de manera temporal la debilidad miasténica en casi todos los pacientes. Su valor incluye la utilización como intervención a corto plazo en pacientes con empeoramiento repentino de los síntomas miasténicos, por cualquier motivo, para mejorar rápidamente la fuerza antes de una intervención quirúrgica, para prevenir las exacerbaciones producidas por corticoesteroides y como tratamiento crónico intermitente en pacientes refractarios a todos los demás tratamientos. Los objetivos y la respuesta clínica en cada paciente determinan la necesidad y la frecuencia de la plasmaféresis.

En un protocolo de plasmaféresis habitual deben extraerse 2-3 litros de plasma tres veces por semana hasta que la mejoría se estabilice, en general después de cinco o seis intercambios. La mejoría suele comenzar en la primera semana. En la mayoría de los pacientes, la mejoría causada por la plasmaféresis dura hasta 3 meses. Posteriormente se pierde el efecto a menos que se repita el intercambio o que vaya seguido de timectomía o de un tratamiento inmunosupresor. La mayoría de los pacientes que respondieron a la primera tanda responden de nuevo en tandas sucesivas. La repetición de los intercambios no posee un beneficio acumulativo y no se emplea la plasmaféresis como tratamiento crónico de mantenimiento a menos que fallen o estén contraindicados otros tratamientos.

Entre las reacciones adversas a la plasmaféresis se incluyen arritmias cardíacas transitorias, náuseas, mareos, escalofríos, visión borrosa y edema maleolar. Las principales complicaciones se relacionan con la vía de acceso. Siempre que sea posible debe utilizarse una punción venosa periférica. Entre los riesgos de las vías subclavas, de las derivaciones arteriovenosas o de los injertos para acceso venoso se incluyen trombosis, tromboflebitis y endocarditis bacteriana subaguda, así como neumotorax y lesión del plexo braquial.

Inmunoglobulina intravenosa

En el 50-100% de los pacientes con MG se produce una mejoría después de la infusión de dosis elevadas de inmunoglobulina intravenosa (IVIG), habitualmente dosis de 2 g/kg administradas en 2 a 5 días. La mejoría suele empezar en el plazo de una semana y dura varias

semanas o meses. Un ensayo controlado ha demostrado la eficacia de 2 g/kg en pacientes con debilidad creciente debida a MG (Zinman et al, 2007). Se ha descrito que una sola dosis de 1 g/kg es tan eficaz como 2 g/kg en el tratamiento de la crisis miasténica (Gajdos et al, 2006).

Se desconoce el mecanismo de acción preciso en la MG, pero la IVIG parece modular las vías inhibitorias con una reducción de la inmunorreactividad celular y humoral AChR-específica.

Los efectos adversos frecuentes de la IVIG se relacionan con el ritmo de infusión e incluyen cefaleas, escalofríos y fiebre. Las tasas de reacción son menores con la administración simultánea de paracetamol o ácido acetilsalicílico con difenhidramina antes de cada infusión. Las cefaleas de tipo vascular pueden ser lo suficientemente intensas como para limitar la utilización de IVIG. Las cefaleas pueden tratarse con 1 g de paracetamol y 600 mg de ibuprofeno, por vía oral, o de dihidroergotamina por vía intravenosa, antes e inmediatamente después de la infusión de IVIG.

Son raras las reacciones graves a ésta. Puede producirse una insuficiencia renal en pacientes con alteración de la función renal. Se han referido casos de infartos cerebrales y miocárdicos, pero se desconoce el mecanismo. No está claro si el motivo es la velocidad de infusión, la concentración de inmunoglobulina, productos terceros o la osmolalidad de la preparación. La arteriosclerosis preexistente parece ser un requisito previo para que se produzcan ictus o ataques cardíacos. La explicación se relaciona probablemente con el aumento de la viscosidad sanguínea que produce la IVIG y que causa problemas de perfusión en arterias cerebrales o cardíacas ya estenóticas. También se han referido otros efectos adversos menos graves como alopecia, meningitis séptica, leucopenia y necrosis retiniana.

Los pacientes con deficiencia selectiva de inmunoglobulina A (IgA) pueden presentar anafilaxia a la IgA de los preparados de IVIG; por consiguiente, deben medirse las concentraciones de IgA en todos los pacientes antes de la infusión inicial de IVIG para detectar esta entidad. Sin embargo, las concentraciones bajas de IgA parecen ser sólo una característica de algunos trastornos autoinmunitarios de la infancia, y muchos centros han abandonado su comprobación en adultos. No se produce la transmisión del virus de la inmunodeficiencia humana por medio de la IVIG, pero se produjo la transmisión de hepatitis C antes de que se reconociera el problema. En la actualidad, sólo se prepara IVIG a partir de donantes libres de esas infecciones virales y los preparados son sometidos a pasteurización. Aunque se ha producido la contaminación de hemoderivados humanos por donantes con la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, no se han descrito casos de transmisión de esta enfermedad por hemoderivados.

La IVIG es una alternativa terapéutica a la plasmaféresis y tiene las mismas indicaciones. Es especialmente útil en niños y en pacientes con mal acceso vascular. Como en el caso de la plasmaféresis, la IVIG no es un tratamiento crónico, a menos que otros tratamientos estén contraindicados o no hayan resultado eficaces.

Tratamientos diversos

Se ha utilizado efedrina en pacientes con miastenia congénita y en pacientes con miastenia adquirida en quienes no son eficaces los inhibidores de la ChE solos. Hoy día no se encuentra disponible en Estados Unidos. La terbutalina, un agonista (3-adrenérgico, tiene usos similares. Estos fármacos poseen un riesgo importante de causar arritmias, hipotensión y edema pulmonar, y deben emplearse sólo con grandes precauciones.

Se han descrito casos aislados que indican que los pacientes con MG pueden mejorar después de tratamiento con rituximab, un anti-

cuerpo monoclonal quimérico que reacciona con el antígeno CD20 (Gajra et al, 2004). Se desconoce su mecanismo de acción en la MG.

El tacrolimus, un macrólido que inhibe la calcineurina, inhibiendo a su vez la transducción de la señal de las células T y la transcripción de la interleucina-2 (IL-2), mejora la debilidad miasténica en dosis de 2-8 mg/día. Aunque similar a Cs, es más potente a dosis equivalentes. Casos clínicos y estudios retrospectivos han indicado su posible valor en el tratamiento de la MG (Evoli et al, 2002; Ponsed et al, 2005).

En una serie de casos se han comunicado mejorías de la MG después del tratamiento con etanercept (receptor de TNF humano recombinante:Fc) (Tuzun et al, 2005). Respondieron mejor los pacientes con concentraciones plasmáticas bajas, previas al tratamiento, de IL-6 y de interferón γ . Se desconoce el mecanismo de acción en la MG y aún no se ha probado su papel en el tratamiento.

Un caso clínico ha indicado la utilidad del trasplante de hemocitos humanos en la MG (Pringle y Atkins, 2005), pero en este momento sigue sin conocerse el papel de este procedimiento, con depleción de células T o sin ella, en la MG y en otros trastornos autoinmunitarios.

Asociación de la miastenia gravis con otras enfermedades

La MG se asocia a menudo con otras enfermedades de origen inmunitario, en especial hipertiroidismo y artritis reumatoide. En niños con MG se producen convulsiones con mayor frecuencia. Una quinta parte de nuestros pacientes con MG presentan otra enfermedad; el 7% tiene diabetes antes del tratamiento con corticosteroides, el 6% enfermedad tiroidea, el 3% neoplasia extratímica y menos del 2% artritis reumatoide. Informes de casos de MG relacionados con el virus de la inmunodeficiencia humana y después de un al trasplante de médula ósea indican que existe una relación más que de coincidencia. Se ha descrito que los cánceres extratímicos son frecuentes en pacientes con MG, en especial en el grupo de edad avanzada, debido, posiblemente, a un trasfondo común de disregulación inmunitaria (Levin et al, 2005).

Tratamiento de las enfermedades asociadas

Es importante reconocer el efecto de las enfermedades concomitantes y de su tratamiento sobre los síntomas miasténicos. Las enfermedades tiroideas necesitan un tratamiento energético ya que tanto el hipotiroidismo como el hipertiroidismo pueden afectar de manera adversa a la debilidad miasténica. Las infecciones intercurrentes requieren atención inmediata porque agravan la MG y pueden poner en peligro la vida en pacientes inmunosuprimidos.

Deben utilizarse con cuidado los fármacos que producen bloqueo neuromuscular (v. más adelante «Fármacos que empeoran la miastenia gravis y el síndrome de Lambert-Eaton»). Numerosos antibióticos pueden ser incluidos en este grupo. Los preparados oftálmicos de betabloqueantes y antibióticos aminoglucósidos pueden empeorar los síntomas oculares. No debe emplearse la D-penicilamina porque puede provocar o empeorar la MG. Cuando se utilizan corticosteroides para tratar enfermedades concomitantes, deben preverse y explicarse al paciente los posibles efectos adversos y beneficiosos sobre la MG.

La MG puede presentarse en pacientes durante tratamiento con interferón alfa-2b para cánceres y hepatitis C crónica activa. En algunos casos, la presentación de la MG ha sido fulminante, con crisis miasténicas. Se desconoce el mecanismo, pero la expresión del interferón gamma en las placas terminales motoras de ratones transgénicos produce debilidad y anomalías funcionales de la UNM que mejoran con la administración

de inhibidores de la ChE. Esto indica una respuesta autoinmunitaria humoral, similar a lo que sucede en la MG en seres humanos.

La administración de inyecciones de toxina botulínica a pacientes con enfermedades neuromusculares, como la MG o el SLE, implica el riesgo de efectos secundarios sistémicos, como disfagia y compromiso respiratorio. Sólo deben administrarse con extremo cuidado.

Se recomienda la vacunación anual contra la gripe en la mayoría de los pacientes con MG. También se recomienda la vacunación contra el neumococo en pacientes de alto riesgo antes de comenzar tratamiento con prednisona o con otros inmunosupresores. Sin embargo, como las inmunizaciones pueden causar empeoramientos de la MG, debe valorarse el riesgo de infección de cada paciente. La vacuna contra la polio con virus vivos atenuados por vía oral ya no está disponible en Estados Unidos, pero supondría un problema en niños que tienen contactos domésticos con individuos inmunocomprometidos. Los Centers for Disease Control and Prevention han comunicado que los pacientes que toman menos de 2 mg/kg/día de prednisona o prednisona a días alternos no corren riesgos. Los pacientes con antecedentes de tiectomía no deben recibir la vacuna contra la fiebre amarilla.

Plan terapéutico para la miastenia gravis

Utilizamos los protocolos que se exponen a continuación para tratar a los pacientes con MG.

Miastenia ocular

La mayoría de los pacientes comienzan el tratamiento con inhibidores de la ChE. Si la respuesta es insatisfactoria, puede añadirse prednisona a dosis crecientes o elevadas diarias. Puede plantearse la realización de una tiectomía en pacientes jóvenes cuando continúa la debilidad ocular a pesar del tratamiento con los inhibidores de la ChE. La aparición de debilidad en músculos distintos de los oculares o perioculares hace que los pacientes con miastenia ocular pasen a formar parte del protocolo de miastenia generalizada. [Nota del editor: muchos centros utilizan en contadas ocasiones corticosteroides para tratar una MG puramente ocular y sólo realizan tiectomía si se ha demostrado la presencia de un timoma.]

Miastenia generalizada con inicio antes de los 60 años

Debe recomendarse la tiectomía en todos los pacientes. Debe emplearse inmunosupresión con prednisona y otros fármacos y/o plasmáferesis preoperatoriamente en pacientes con afectación orofaríngea o respiratoria para minimizar los riesgos de la intervención. Recomendamos la inmunosupresión si la debilidad discapacitante después de la tiectomía recurre o persiste, o si no se ha producido una mejoría 12 meses después de la intervención (v. apartados anteriores «Corticosteroides» e «Inmunosupresores»),

Miastenia generalizada con inicio después de los 60 años

La esperanza de vida y las enfermedades concomitantes son consideraciones importantes para trazar un plan de tratamiento en este grupo de edad. Inicialmente, deben emplearse inhibidores de la ChE. Si la respuesta no es satisfactoria, se añade azatioprina en pacientes que pueden tolerar el retraso previsto antes de responder. Si el tratamiento con azatioprina es insatisfactorio, puede añadirse prednisona

o puede sustituirse la azatioprina por micofenolato de mofetilo. Cuando se necesita una respuesta rápida, se emplea prednisona como primer fármaco, con plasmáfesis o IVIG, o sin ellos. Al comenzar de manera simultánea la administración de azatioprina y micofenolato de mofetilo, debe reducirse la dosis de prednisona, o suspenderla, después de obtener la máxima respuesta.

Timomas

Prácticamente todos los pacientes con timomas necesitan timectomía con extirpación de todo el tejido tímico identificable. Se debe realizar un tratamiento previo con inmunosupresión, con plasmáfesis o sin ella, hasta lograr la mejoría más notable.

Debe emplearse radioterapia posterior a la intervención si la resección del tumor es incompleta o si el tumor se ha extendido más allá de la cápsula del timo. Después, el tratamiento médico es el mismo que para los pacientes sin timomas.

A los pacientes mayores que tienen tumores pequeños y un riesgo quirúrgico importante se les debe tratar médicamente mientras se controla mediante pruebas radiológicas el tamaño del tumor.

Miastenia gravis juvenil

El comienzo de la MG de origen inmunitario antes de los 20 años se denomina *MG juvenil* (Andrews y Sanders, 2002). La fisiopatología es la misma que en adultos.

El 20% de los niños con MG juvenil y casi el 50% de aquellos en los que comienza antes de la pubertad son seronegativos (v. más adelante «Miastenia gravis seronegativa»). Muchos niños que son seronegativos al principio desarrollan después anticuerpos anti-AChR (Anlar et al, 2005). La proporción mujer:hombre en niños es de 3:1, en comparación con casi 1:1 en la MG de inicio adulto. Los timomas son infrecuentes en este grupo de edad, pero los pocos que hemos visto eran malignos.

Cuando la miastenia comienza en la infancia, es importante determinar si el paciente tiene MG autoinmunitaria adquirida o una forma genética, ya que esta última no responde a la inmunoterapia (v. más adelante «Síndromes miasténicos congénitos»). Como la ausencia de anticuerpos anti-AChR o anti-MuSK no diferencia esas condiciones, debe plantearse una prueba terapéutica con plasmáfesis o IVIG (los pacientes que mejoren claramente son candidatos a que se les realice una timectomía o a que se les administre inmunoterapia, aunque no respondan no excluye que exista una MG autoinmune).

Las decisiones terapéuticas en niños con MG autoinmune son más difíciles porque la tasa de remisión espontánea es elevada. Recomendamos la administración de inhibidores de la ChE solos en niños pre-púberes que no presenten una discapacidad a causa de la debilidad. También creemos que la timectomía es adecuada si continúa la discapacidad o progresa la debilidad.

Los niños en quienes la enfermedad comienza en la etapa posterior a la pubertad deben ser tratados igual que los adultos.

Miastenia gravis en el anciano

En algunas publicaciones se ha indicado que los pacientes con MG de inicio tardío presentan una enfermedad más grave y es más probable que tengan un timoma o que sean seronegativos, pero no ha sido esta nuestra experiencia. En un estudio se encontró una prevalencia elevada de anticuerpos anti-AChR desconocidos previamente en sujetos seleccionados al azar mayores de 75 años, lo que indica que la MG puede

estar considerablemente infradiagnosticada en personas de edad avanzada (Vincent et al, 2003). En este grupo de edad, en particular, los síntomas de MG se pueden atribuir al principio a enfermedades cerebrovasculares o neurodegenerativas. A medida que continúa envejeciendo la población, podemos esperar ver aún más pacientes con MG que vivirán más tiempo con su enfermedad, serán progresivamente mayores y necesitarán tratamiento durante más tiempo.

Miastenia gravis positiva a anticuerpos anti-MuSK

Se han descrito anticuerpos contra MuSK en el 40-50% de pacientes con MG generalizada que carecen de anticuerpos anti-AChR (Evoli et al, 2003; McConville et al, 2004; Sanders et al, 2003; Vincent et al, 2004). Más recientemente, también se han descrito dichos anticuerpos en la miastenia ocular (Caress et al, 2005). La MG con anticuerpos anti-MuSK (MMG) afecta sobre todo a mujeres y empieza desde la infancia hasta la mediana edad. Los hallazgos clínicos pueden ser indistinguibles de la MG MuSK-negativa, con debilidad ocular, bulbar y de los miembros fluctuante. Sin embargo, muchos pacientes presentan una debilidad predominante en los músculos craneales y bulbares, con frecuencia con atrofia importante de dichos músculos (Evoli et al, 2003; Farrugia et al, 2006) (Fig. 82.5). Otros casos tienen debilidad importante en cuello, hombros y respiratoria, con escasa o nula afectación de los músculos oculares o bulbares (Sanders et al, 2003).

Numerosos pacientes con MMG no mejoran al administrárseles inhibidores de la ChE (algunos incluso empeoran y muchos presentan fasciculaciones importantes con estos fármacos). La mayoría de ellos mejoran de manera espectacular con plasmáfesis o corticoesteroides, pero la respuesta a otros inmunosupresores es variable (Sanders et al, 2003). Los cambios tónicos son mínimos o no se observan

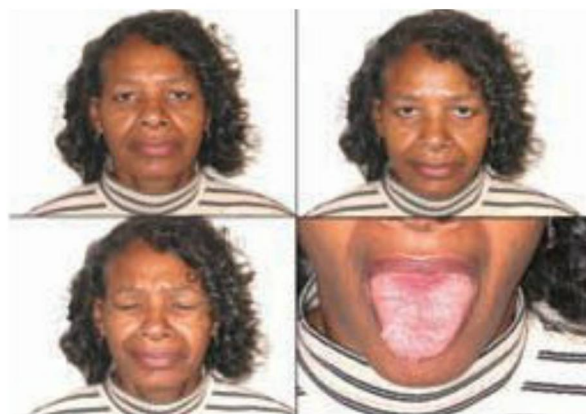


FIGURA 82.5 Miastenia gravis con anticuerpos anti-MuSK con importante debilidad y atrofia de los músculos faciales superiores. En reposo (*superior izquierda*), se observa una ligera ptosis palpebral bilateral. No hay contracción visible (ni palpable) del músculo frontal al intentar elevar las cejas (*superior derecha*) y la paciente no entierra las pestañas durante el cierre forzado de los párpados (*inferior izquierda*). La lengua está muy atrófica (*inferior derecha*). (Reproducido de: Sanders, D. B. y Massey, J. M., «Clinical features of myasthenia gravis», en *Neuromuscular Junction Disorders*, ed. A. G. Engel, Elsevier, New York, en prensa, Fig. 10.)

(Lauriola et al, 2005; Leite et al, 2005) y aún no está claro el papel de la timectomía en la MMG (Lavmic et al, 2005; Sanders et al, 2003).

Las anomalías electrodiagnósticas pueden no ser tan difusas como en otras formas de MG y puede ser necesario explorar diferentes músculos para demostrar la anomalía de la transmisión neuromuscular (Stickler et al, 2005). La distribución potencialmente más limitada de las anomalías fisiológicas también puede limitar la interpretación de los estudios microfisiológicos e histológicos en la MMG, ya que los músculos que se suelen biopsiar para estos estudios pueden ser normales.

El diagnóstico de la MMG puede ser elusivo cuando las características clínicas, los hallazgos electrodiagnósticos y la respuesta a los inhibidores de la ChE son diferentes de los de la MG habitual.

Miastenia gravis seronegativa

El 10% de los pacientes con MG adquirida, presumiblemente de origen inmunitario, no tienen anticuerpos séricos detectables frente a AChR ni frente a MuSK (Chan et al, 2006; Sanders et al, 1997). En estos pacientes seronegativos, la base del diagnóstico es la presentación clínica, la respuesta a los inhibidores de la ChE y los hallazgos EMG. Se debe pensar en la miastenia genética en toda MG seronegativa que comienza en la infancia. Por lo demás, el tratamiento de estos pacientes es el mismo que el de los que tienen anticuerpos anti-AChR.

Situaciones especiales

Crisis miasténica o colinérgica

La crisis miasténica es la insuficiencia respiratoria por debilidad miasténica. En la mayoría de los episodios de crisis puede identificarse un acontecimiento precipitante, como infección, aspiración, cirugía o cambios de medicación. La crisis colinérgica es la insuficiencia respiratoria por sobredosis de inhibidores de la ChE y era más frecuente antes de la introducción del tratamiento con inmunosupresores, cuando la utilización de dosis muy elevadas de inhibidores de la ChE era habitual.

En pacientes con MG con síntomas respiratorios progresivos, ningún factor aislado determina la necesidad de apoyo ventilatorio. Lo más seguro es ingresar al paciente en una unidad de cuidados intensivos y observar de manera estrecha una insuficiencia respiratoria inminente. Las mediciones seriadas de la fuerza inspiratoria negativa (NIF) proporcionan la mejor medición del deterioro de la función respiratoria en la MG. Se necesita asistencia respiratoria cuando la NIF es inferior a -20 cmH₂O, cuando el volumen corriente es menor de 4-5 ml/kg de peso corporal y la capacidad respiratoria máxima es menor de tres veces el volumen corriente, o cuando la capacidad vital forzada es menor de 15 ml/kg de peso corporal. Deben emplearse de forma aguda una máscara y una bolsa respiratoria. La ventilación mecánica no invasiva con ventilación con presión positiva binivel puede evitar la necesidad de intubar a pacientes con una crisis sin hipercapnia (Rabinstein y Wijdicks, 2002). En pacientes con P_{CO2} superior a 50 mmHg, la intubación traqueal debe llevarse a cabo con un tubo traqueal de baja presión y con una elevada compliancia con manguito. Es preferible un respirador con control de regulado para proporcionar volúmenes corrientes de 400-500 ml y suspiro automático cada 10-15 minutos. Debe comprobarse con frecuencia la presión del manguito del tubo y debe verificarse la posición del tubo a diario mediante radiografías torácicas. La respiración asistida debe utilizarse siempre que sea posible, de manera que los propios esfuerzos respiratorios del paciente pongan en marcha el respirador. Sólo

debe emplearse una atmósfera rica en oxígeno cuando los valores de éste en sangre arterial desciendan a valores inferiores a 70 mmHg. Debe humidificarse el gas inspirado a, al menos, el 80% a 37 °C para evitar que se reseque el árbol traqueobronquial. Deben eliminarse de forma periódica las secreciones traqueales mediante el empleo de técnicas de aspiración asépticas. Los tubos endotraqueales de baja presión y alta compliancia pueden tolerarse durante largos períodos y suelen evitar que sea necesaria una traqueotomía.

Muchas series de casos describen la utilidad a corto plazo con plasmaféresis y de la IVIG en pacientes con crisis miasténica. Estudios retrospectivos indican que ambas son igual de eficaces para estabilizar la enfermedad (Murthy et al, 2005). Otros investigadores han indicado que la plasmaféresis es superior y que produce una mejoría respiratoria más rápida (Qureshi et al, 1999). Son necesarias más investigaciones que comparen la plasmaféresis con tratamientos alternativos a corto plazo para la crisis miasténica, como la IVIG.

Una vez que el paciente está siendo ventilado, es segura la interrupción de los inhibidores de la ChE. Esto elimina la posibilidad de sobredosis colinérgica y permite determinar la gravedad de la enfermedad. Después de tratar los factores precipitantes que causaron la crisis, pueden añadirse fármacos a dosis bajas y ajustarlos a la dosis óptima. Cuando mejore la fuerza respiratoria puede empezarse a retirar de forma gradual el respirador durante 2-3 minutos cada vez, aumentando dicho período según la tolerancia. Se planteará la extubación cuando el paciente tenga una NIF mayor de -20 cmH₂O y una presión espiratoria superior a 35-40 cmH₂O. El volumen corriente debe ser mayor de 5 ml/kg, que suele corresponder a una capacidad vital de, como mínimo, 1.000 ml. Si el paciente se queja de fatiga o de disnea, se demorará la extubación, incluso si los valores mencionados y la gasometría son normales.

La prevención y el tratamiento agresivo de las complicaciones médicas ofrecen la mejor oportunidad para mejorar los resultados de la crisis miasténica.

Tratamiento anestésico en la miastenia gravis

El estrés de la cirugía y algunos fármacos que se usan perioperatoriamente pueden empeorar la debilidad miasténica. Como norma, se prefiere la anestesia local o la espinal a la anestesia por inhalación. Debe evitarse la utilización de bloqueadores neuromusculares o deben emplearse con moderación. Los anestésicos por inhalación solos proporcionan una relajación muscular apropiada. Las dosis necesarias de bloqueadores despolarizadores pueden ser mayores de las que se necesitan en pacientes no miasténicos, pero dosis bajas de fármacos no despolarizadores pueden producir un bloqueo pronunciado y duradero que necesite una prolongada respiración asistida en el postoperatorio.

Embarazo

La miastenia puede mejorar, empeorar o mantenerse sin cambios durante el embarazo. Es frecuente que los primeros síntomas de la MG empiecen durante el embarazo o en el puerperio. El empeoramiento en el primer trimestre es más frecuente en los primeros embarazos, mientras que el empeoramiento en el tercer trimestre y las exacerbaciones puerperales lo son en embarazos posteriores. La remisión completa puede producirse ya avanzado el embarazo. El estado clínico al comienzo de éste no predice de manera fiable la evolución durante su transcurso. El embarazo es más difícil de tratar al comienzo de la MG y las mujeres con MG deben retrasarlo hasta que la enfermedad se haya estabilizado.

El aborto terapéutico pocas veces es necesario, si es que lo es alguna vez, a causa de la MG. Los inhibidores de la ChE administrados por vía oral son el tratamiento de primera línea durante el embarazo. Los inhibidores de la ChE por vía intravenosa pueden provocar contracciones uterinas y no deben utilizarse. La prednisona es el inmunosupresor de elección. No existen estudios sobre otros inmunosupresores y los estudios llevados a cabo en animales han demostrado la existencia de un riesgo fetal, o no se han realizado. No empleamos inmunosupresores durante el embarazo por los teóricos posibles efectos mutágenos. Sin embargo, otros investigadores creen que la azatioprina, e incluso la Cs, pueden utilizarse de forma segura durante el embarazo (Ferrero et al, 2005). No debe emplearse micofenolato de mofetilo durante el embarazo hasta que se disponga de información respecto a su seguridad en dicho período. Se han usado plasmaféresis o IVIG cuando se necesita una mejoría inmediata, aunque pasajera, durante el embarazo. Se ha descrito un aumento del riesgo de malformaciones fetales cuando los hombres utilizaron azatioprina antes de la concepción (Norgard et al, 2004).

El sulfato de magnesio posee efectos bloqueadores neuromusculares y no se recomienda para el tratamiento de la preeclampsia. Los barbitúricos suelen proporcionar el tratamiento adecuado. La dilatación y el parto suelen ser normales. Sólo se realiza cesárea por indicaciones obstétricas. Se prefiere la anestesia regional para el parto o la cesárea. La MG no afecta al músculo liso uterino y, por lo tanto, no compromete el primer estadio del parto. En el segundo estadio, los músculos voluntarios corren el riesgo de fatigarse fácilmente y puede ser necesaria la extracción con fórceps o ventosa obstétrica.

La debilidad debida al paso transplacentario de autoanticuerpos maternos patógenos puede manifestarse en el feto intraútero como artrogriposis, movimientos fetales débiles, polihidramnios debidos a mala deglución fetal, hipoplasia pulmonar debida a la reducción de los movimientos fetales, hidrops fetal y muerte intraútero. La falta de movimientos fetales es, probablemente, el factor responsable de este fenotipo complejo, también conocido como la *secuencia de deformación por acinesia fetal*. Se produce probablemente cuando anticuerpos específicos de la isoforma fetal de AChR cruzan la placenta y paralizan al feto en el útero. No hay una correlación evidente entre la gravedad de la enfermedad materna y esta condición fetal (Polizzi et al, 2000). Debe considerarse la reducción de movimientos fetales como una posible indicación de plasmaféresis o IVIG. El nacimiento de un niño con artrogriposis debe dar lugar a investigar la presencia de MG en la madre.

También pueden producirse complicaciones del embarazo en la MG por la coincidencia de una enfermedad autoinmune o una disfunción inmunitaria subyacente.

Según nuestra experiencia, la lactancia no es un problema para las madres miasténicas, a pesar del riesgo teórico de introducir en el recién nacido anticuerpos maternos anti-AChR con la leche materna.

Miastenia gravis transitoria neonatal

Una forma pasajera de MG afecta al 10-20% de los recién nacidos cuyas madres presentan MG de origen inmunitario. La intensidad de los síntomas del recién nacido no se relaciona con la intensidad de los síntomas de la madre. La concentración de anticuerpos maternos se correlaciona con la frecuencia y la intensidad de la MG transitoria neonatal (MGTN) y la MGTN sólo presenta pocas veces en hijos de madres seronegativas. Una madre afectada que da a luz a un niño con MGTN es probable que tenga posteriormente hijos afectados de forma similar. Los recién nacidos afectados están hipotónicos y se alimentan mal durante los primeros 3 días. En algunos recién nacidos, los síntomas pueden

demorar 1 o 2 días. Los síntomas suelen durar menos de 2 semanas, pero pueden continuar hasta 12 semanas, lo que se correlaciona con la vida media de los anticuerpos neonatales. No está claro por qué algunos recién nacidos presentan debilidad y otros con concentraciones de anticuerpos igual de elevadas no la tienen. Algunas madres con anticuerpos dirigidos específicamente contra los AChR fetales pueden estar asintomáticas, lo que dificulta el diagnóstico de MGTN.

Se debe explorar con cuidado al nacer a todos los niños de madres miasténicas. La detección de anticuerpos anti-AChR en ellos proporciona una sólida evidencia para el diagnóstico, aunque madres seronegativas han dado a luz a niños seronegativos afectados. La mejoría tras la inyección de 0,1 mg/kg de edrofonio va a favor del diagnóstico de MGTN, pero puede ser difícil de evaluar la respuesta al edrofonio en un recién nacido intubado y ventilado. La mejoría con el edrofonio no distingue la MGTN de algunos síndromes miasténicos congénitos. Una respuesta decreciente a la ENR confirma la anomalía de la transmisión neuromuscular, pero tampoco diferencia la MGTN de numerosos síndromes miasténicos congénitos.

Los recién nacidos afectados necesitan el tratamiento de los síntomas con inhibidores de la ChE si se ven afectada la deglución o la respiración. Debe plantearse una exanguinotransfusión en el caso raro de un recién nacido con debilidad respiratoria.

Miastenia gravis provocada por la D-penicilamina

La D-penicilamina se emplea para el tratamiento de la artritis reumatoide, la enfermedad de Wilson y la cisünuria. Raramente, los pacientes tratados con D-penicilamina durante varios meses desarrollan un síndrome miasténico que desaparece de forma lenta tras interrumpir la toma del fármaco. La miastenia producida por la D-penicilamina suele ser leve y a menudo se limita a los músculos oculares. El diagnóstico suele ser difícil porque la artritis grave puede ocultar la debilidad. La base del diagnóstico es la respuesta a los inhibidores de la ChE, la anomalías EMG características y los anticuerpos séricos anti-AChR. Es probable que la D-penicilamina estimule o aumente una reacción inmunitaria contra la UNM. Los inhibidores de la ChE suelen aliviar los síntomas. La respuesta miasténica provocada por la D-penicilamina suele remitir en un año tras suspender el fármaco. Si los síntomas miasténicos persisten más, debe tratarse al paciente como en el caso de la MG adquirida.

SÍNDROMES MIASTÉNICOS CONGÉNITOS

Las formas congénitas de miastenia incluyen un grupo heterogéneo de trastornos genéticamente determinados, sin causa inmunitaria, causados por varias anomalías de la transmisión neuromuscular (Engel, 2007). Son infrecuentes, individual y colectivamente; algunas formas se han descrito en sólo una o dos familias. En la mayoría de las formas los síntomas están presentes en el momento del nacimiento, pero en otras los síntomas pueden no empezar hasta la primera infancia o incluso al principio de la vida adulta. Excepto la MGTN, toda miastenia que comienza en el momento del nacimiento es genética. La miastenia que comienza en la infancia puede ser genética o adquirida.

La herencia autosómica recesiva es responsable de todas las formas genéticas de miastenia, excepto del síndrome del canal lento, que tiene una herencia autosómica dominante. En algunos casos hay hallazgos clínicos o electrodiagnósticos característicos; en muchos, la determinación de la forma específica requiere estudios genéticos o estudios morfológicos y electrofisiológicos especializados del tejido muscular.

En conjunto, existe un predominio masculino de 2:1. En la mayoría de los casos hay oftalmoparesia y ptosis en la infancia. La oftalmoplejía es a menudo incompleta al principio, pero progresa hacia una parálisis completa durante la infancia. Algunos niños presentan fatiga y debilidad generalizadas, pero la debilidad de los miembros suele ser leve si se compara con la oftalmoplejía. La dificultad respiratoria es infrecuente.

Debe sospecharse la presencia de una miastenia congénita en cualquier recién nacido o lactante con ptosis y oftalmoparesia. En el diagnóstico diferencial deben incluirse botulismo infantil, miopatías mitocondriales y miopatía centronuclear. La debilidad que varía de vez en cuando siempre debe hacer plantear la cuestión de la miastenia. En niños mayores, una historia cuidadosa suele revelar síntomas en la lactancia o en la primera infancia y la posible afectación de otros miembros de la familia.

La inyección subcutánea de edrofonio suele producir una mejoría transitoria de la movilidad ocular. En algunos músculos de los miembros se produce una respuesta positiva decreciente a ENR, pero puede ser necesario estudiar músculos proximales o faciales si los músculos de las manos tienen una respuesta normal. La SFEMG muestra un aumento del *jitter*. La combinación de exploración clínica, respuesta a los inhibidores de la ChE y los hallazgos EMG es a menudo suficiente para llevar a cabo un diagnóstico definitivo de miastenia congénita y, en algunos casos, para caracterizar el subtipo.

Los inhibidores de la ChE, a veces a dosis muy altas, mejoran la debilidad muscular de las extremidades en numerosas formas de síndromes miasténicos congénitos y pueden ser eficaces incluso cuando el edrofonio no lo es. La debilidad de los músculos oculares responde menos a los inhibidores de la ChE. En algunos niños la debilidad responde a la 3,4-diaminopiridina (DAP) (Harper y Engel, 2000). La timectomía y la inmunosupresión no son eficaces.

Deficiencia congénita de AChR

La mayoría de los pacientes con miastenia congénita presentan una deficiencia primaria del AChR. Éste es un grupo genéticamente heterogéneo (se han descrito más de 50 mutaciones con un patrón de herencia autosómico recesivo o esporádico; Engel, 2007). La edad de inicio de los síntomas varía desde la infancia a la edad adulta. Entre las manifestaciones clínicas se incluyen hipotonía, insuficiencia respiratoria, debilidad de los músculos oculares y bulbares, y deformidades esqueléticas. Los hallazgos de los estudios electrodiagnósticos son indistinguibles de los de la MG autoinmunitaria.

Deficiencia de acetilcolina transferasa

Esta entidad, denominada tiempo atrás *síndrome miasténico congénito con apnea episódica o miastenia infantil familiar*, tiene rasgos clínicos y electrofisiológicos característicos diferentes de los demás síndromes miasténicos congénitos. En el momento del nacimiento hay hipotonía generalizada y, complicando el curso neonatal, se producen episodios repetidos de apnea potencialmente mortal y dificultades para la alimentación. Puede haber artrogriposis. La función de los músculos oculares suele ser normal. En las semanas posteriores al nacimiento, el niño se hace más fuerte y acaba respirando sin ayuda. Sin embargo, durante la infancia, e incluso durante la vida adulta, se producen episodios repetidos de apnea potencialmente mortal. A menudo hay antecedentes de síndrome de muerte súbita infantil en hermanos. Puede no sospecharse el diagnóstico correcto hasta que nace un segundo niño afectado.

El edrofonio suele mejorar tanto la debilidad como la dificultad respiratoria. Una respuesta decreciente a la ENR suele estar presente

en músculos débiles, pero puede ser demostrable en músculos fuertes sólo después de agotar el músculo con varios minutos de ENR o de contracción voluntaria. La resíntesis y el reempaquetado de ACh en el nervio motor son anormales.

Los inhibidores de la ChE mejoran la fuerza en la mayoría de los niños con deficiencia de acetilcolina transferasa. A medida que envejecen los pacientes, aumenta la fuerza, los ataques de dificultad respiratoria se hacen menos frecuentes y se reduce la necesidad de medicación. Hemos visto mejorías sintomáticas mantenidas en niños de varias familias con este síndrome cuando se administra DAP con piridostigmina.

Síndrome miasténico congénito del canal lento

Este síndrome puede ser difícil de distinguir de la MG adquirida porque los síntomas comienzan después de la lactancia y puede comenzar incluso en la tercera década. El síndrome miasténico congénito del canal lento es infrecuente. La debilidad, lentamente progresiva, afecta de manera selectiva a los músculos de los brazos, de las piernas, del cuello y de la cara. A diferencia de otros síndromes miasténicos congénitos, los músculos sintomáticos se encuentran atrofiados. La transmisión de la enfermedad es por herencia autosómica dominante y a menudo se obtiene una historia familiar de una enfermedad semejante.

La ENR muestra una respuesta decreciente. Después de la estimulación del nervio aparecen descargas repetitivas, similares a las observadas en la toxicidad por inhibidores de la ChE o en la deficiencia congénita de acetilcolinesterasa de la placa terminal. El efecto subyacente es un tiempo de apertura prolongado del canal ACh. El sulfato de quinidina y la fluoxetina pueden mejorar la fuerza en esta enfermedad (Harper et al, 2003).

SÍNDROME DE LAMBERT-EATON

El SLE es una anomalía presináptica de la liberación de ACh. La primera descripción fue en asociación con cáncer, habitualmente un cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC). Es resultado de un ataque de causa inmunitaria contra los canales de calcio regulados por voltaje (VGCC) en los terminales de los nervios motores (Fig. 82.6). El SLE suele comenzar después de los 40 años, pero también puede presentarse en niños. Ambos sexos se ven afectados por igual. Aproximadamente la mitad de pacientes con SLE tienen un cáncer subyacente, y el 80% tienen SCLC. El cáncer puede ser diagnosticado años después o años antes del comienzo de los síntomas.

El principal síntoma del SLE es la debilidad de los músculos proximales, en especial de las piernas. Los músculos débiles pueden doler y, en ocasiones, estar sensibles. Los músculos orofaríngeos y oculares pueden estar algo afectados, pero no hasta el punto observable en la MG. La debilidad que se demuestra en la exploración suele ser relativamente leve si se compara con la intensidad de los síntomas. La fuerza puede mejorar inicialmente después del ejercicio y debilitarse después con el mantenimiento de la actividad. El edrofonio puede mejorar la fuerza, pero no hasta el punto en que lo hace en la MG. La reactividad de la respuesta de los reflejos tendinosos suele disminuir o estar ausente, pero aumenta después de realizar contracciones musculares repetidas o de golpear de manera repetida el tendón. La sequedad de boca es un síntoma frecuente de disfunción autónoma; otros son impotencia e hipotensión postural.

El diagnóstico inicial de SLE puede suceder a una parálisis prolongada tras la utilización de bloqueadores neuromusculares durante una intervención quirúrgica. Se produce un empeoramiento clínico tras la admi-

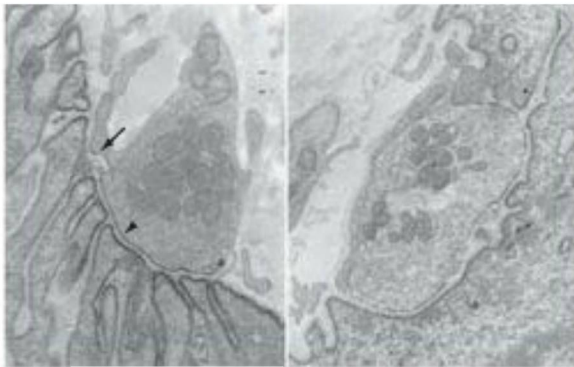


FIGURA 82.6 Localización ultraestructural del AChR en la placa muscular terminal en un sujeto control (**A**) y en un paciente con miastenia gravis generalizada (**B**). La tinción AChR que se observa en **A** está prácticamente ausente en **B**, en la que sólo reaccionan cortos segmentos de membrana postsináptica simplificada. (Reproducido con permiso de: Engel, A. G., Lindstrom, J. M., Lambert, E. H., et al. 1977, «Ultrastructural localization of the acetylcholine receptor in myasthenia gravis and its experimental autoimmune model», *Neurology*, vol. 27, págs. 307-315, Figs. 3A y B.)

nistración de antibióticos aminoglucósidos, bloqueadores de los canales del calcio y de medios de contraste yodados por vía intravenosa.

Aunque SLE y MG son trastornos de la transmisión neuromuscular de causa inmunitaria, sus características clínicas son bastante diferentes. La debilidad del SLE no suele ser potencialmente mortal y es más similar a la caquexia, la polimiositis o a una enfermedad neuromuscular paraneoplásica.

Procedimientos diagnósticos en el síndrome de Lambert-Eaton

La EMG confirma el diagnóstico de SLE (v. Capítulo 35B). Los hallazgos característicos son pequeños potenciales de acción muscular compuestos (CMAP) cuyo tamaño se duplica durante la estimulación nerviosa repetitiva a 20-50 Hz y tras una contracción voluntaria máxima breve. Prácticamente todos los pacientes con SLE tienen una respuesta decreciente a la estimulación de un músculo de la mano o del pie con 3 Hz y casi todos presentan pequeños CMAP en algún músculo (Tim et al., 2000). La duplicación del tamaño de los CMAP después de la activación es más probable en los músculos distales y puede ser necesario explorar varios músculos para demostrar este importante hallazgo.

Cuando SLE y MG son difíciles de distinguir por las características clínicas y la electrofisiología, la presencia de concentraciones elevadas de anticuerpos contra AChR o VGCC o de cáncer de pulmón esclarece el diagnóstico. En algunos pacientes, éste sólo puede definirse por la respuesta al tratamiento o por la evolución de la enfermedad.

Inmunopatología del síndrome de Lambert-Eaton

Las partículas de la zona activa del terminal del nervio motor, que representan el VGCC, están desorganizadas y su número está reducido (Fig. 82.7). En ratones receptores a los que se les inyecta IgG de



FIGURA 82.7 Fotografías de microscopía electrónica por congelación-fractura de las caras P de la membrana presináptica. **Superior**, músculo control. Las zonas activas tienden a estar alineadas a lo largo de un arco (flecha). Algunas zonas muestran menos de cuatro filas de partículas (punta de flecha) (aumento original, X98.000). **Inferior**, músculo del síndrome de Lambert-Eaton. Capa de membrana en la que se observan zonas activas (flechas) y acumulaciones de grandes partículas intramembranas (puntas de flecha) (aumento original x 59,800). (Reproducido con permiso de: Fukunaga, H., Engel, A. G., Osame, M., et al. 1982, «Paucity and disorganization of presynaptic membrane active zones in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome». *Muscle Nerve* vol. 5, págs. 686-697, Figs. 2Ay 4.)

pacientes con SLE se producen cambios similares. El mecanismo es probablemente la formación de puentes transversales de los VGCC con anticuerpos que se encuentran en el suero de casi todos los pacientes con SLE. Los títulos de anticuerpos anti-VGCC no se relacionan con la gravedad de la enfermedad entre individuos, pero pueden descender conforme mejora la enfermedad en pacientes que reciben inmunosupresión.

Las células SCLC son de origen neuroectodérmico y contienen concentraciones elevadas de VGCC. La IgG de SLE inhibe la entrada de calcio en dichas células. Estas observaciones indican que las células del SCLC inducen anticuerpos anti-VGCC que reaccionan con los VGCC de los nervios periféricos y causan el SLE. En pacientes