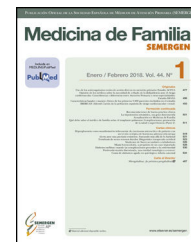




Medicina de Familia SEMERGEN

www.elsevier.es/semergen



FORMACIÓN CONTINUADA - RECOMENDACIONES DE BUENA PRÁCTICA CLÍNICA

Puesta al día en la miastenia gravis



S. Martínez Torre*, I. Gómez Molinero y R. Martínez Girón

Centro de Salud Ciudad de los Periodistas, Madrid, España

Recibido el 17 de julio de 2017; aceptado el 9 de enero de 2018

Disponible en Internet el 17 de marzo de 2018

PALABRAS CLAVE

Miastenia gravis;
Autoanticuerpos;
Acetilcolina;
Debilidad muscular

Resumen La miastenia gravis es el trastorno más común dentro de las enfermedades que afectan a la transmisión neuromuscular. Actualmente es uno de los trastornos autoinmunes mejor definidos y entendidos. Esta se caracteriza por debilidad y fatiga de forma fluctuante y en combinación variable de los músculos oculares, funciones bulbares, de las extremidades y de los músculos respiratorios. Estos síntomas son el resultado de un ataque inmunológico contra la membrana postsináptica de la unión neuromuscular.

El diagnóstico de la miastenia gravis depende tanto de pruebas clínicas como serológicas. Es una enfermedad que puede ser controlada de forma efectiva con las distintas líneas terapéuticas actuales, incluso logrando la remisión de esta. A continuación, presentamos una actualización de esta interesante enfermedad.

© 2018 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Myasthenia gravis;
Autoantibodies;
Acetylcholine;
Muscle weakness

An update on myasthenia gravis

Abstract Myasthenia gravis is one of the most common disorders that affect neuromuscular transmission. It is currently one of the most understood and characterised autoimmune disorders. Its typical symptoms are fluctuating weakness and fatigue that affects a combination of ocular muscles, bulbar functions, as well as limb and respiratory muscles, which are due to an immune attack against the postsynaptic membrane of the neuromuscular junction. The diagnosis of myasthenia gravis is based on clinical and serological test. It is a disease that can be effectively controlled with the current therapeutic lines, even achieving a complete remission. An update of this interesting disorder is now presented.

© 2018 Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN). Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: santiagomtorre@gmail.com (S. Martínez Torre).

Epidemiología

La miastenia gravis (MG) es una enfermedad que podría catalogarse de poco frecuente, que afecta en torno a 10.000 personas en total en España. Cada año se diagnostican unos 700 casos nuevos aproximadamente, según la Sociedad Española de Neurología. La prevalencia de la enfermedad ha ido en aumento debido a los avances en su diagnóstico y la mejor esperanza de vida.

La MG puede manifestarse a cualquier edad, aunque suele tener dos picos: uno temprano en la segunda-tercera década (de predominio femenino) y otro tardío en la octava década (de predominio masculino).

Actualmente se sabe que la MG puede asociarse con otras enfermedades autoinmunes como la neuromielitis óptica, la enfermedad tiroidea autoinmune, la artritis reumatoide o el lupus eritematoso sistémico¹.

Patogenia

La MG es una enfermedad autoinmune mediada por autoanticuerpos que causa debilidad de los músculos esqueléticos al alterar la unión neuromuscular. Los síntomas aparecen principalmente en la adolescencia y la edad adulta, siendo mayoritariamente un trastorno adquirido. La aparición en recién nacidos y en la infancia se conoce como miastenia congénita.

El principal autoanticuerpo causante de la MG es contra el receptor de acetilcolina (AChR), aunque recientemente se conoce que los autoanticuerpos dirigidos contra la tirosina quinasa del receptor específico de músculo (MuSK) tienen un papel destacado en su desarrollo. Los autoanticuerpos están presentes en el 80% de los pacientes afectados de MG. Existen diferencias entre las manifestaciones clínicas de la MG en función del autoanticuerpo causante o la acción de ambos^{2,3}.

Los linfocitos T también son importantes en la MG, ya que pueden atacar al receptor de acetilcolina al estimular la secreción de anticuerpos por parte de las células B⁴.

Incluso se conoce una forma de MG seronegativa o MG anticuerpo negativa para ambos anticuerpos (AChR y MuSK). Pese a ello la MG seronegativa tiene prácticamente las mismas características clínicas que las formas seropositivas⁵.

Actualmente el timo se propone como el origen de los antígenos causantes de la autoinmunidad en la miastenia, al presentar la mayoría de los pacientes seropositivos anomalías en este órgano. Además, la enfermedad a menudo remite después de la timectomía^{2,3}.

La MG es por tanto un trastorno que cumple todos los criterios para considerarse una enfermedad autoinmune mediada por autoanticuerpos.

Manifestaciones clínicas

Hay dos formas clínicas de la miastenia gravis:

- MG ocular: la debilidad se limita a los párpados y los músculos extraoculares.
- MG generalizada: la debilidad afecta tanto a los músculos oculares como a las funciones bulbares (masticación, disartria, disfagia...), de los miembros o los músculos respiratorios.

Pese a que más de la mitad de los pacientes presentan síntomas oculares como ptosis y / o diplopía, alrededor del 50% de estos desarrollarán la forma generalizada. De la manera inversa, muchos pacientes que se presentan sin manifestaciones oculares la desarrollarán con los años⁶.

Respecto a la debilidad o fatiga esta se caracteriza por el empeoramiento de la fuerza contráctil de los músculos, no por una sensación de cansancio. La presencia de cansancio muscular sin debilidad muscular no es característica de la MG. La característica principal de los pacientes que la sufren es la debilidad fluctuante de los músculos afectados, pudiendo aparecer a lo largo del día, siendo más común al final del día o la noche, o después del ejercicio. Al inicio de la enfermedad pueden encontrarse asintomáticos a lo largo del día. Los síntomas pueden incluso remitir de forma espontánea durante semanas o más tiempo⁷.

Actualmente se reconocen tres etapas en la enfermedad marcadas por la respuesta al tratamiento, aunque estas se han alterado por la inmunoterapia moderna⁷.

- Primera fase: fase activa con mayor fluctuación y sintomatología, ocurriendo la mayoría de las crisis miasténicas en este período de inicio.
- Segunda fase: los síntomas son más estables, pero la sintomatología es aún persistente, pudiendo empeorar por desencadenantes como una infección o cambios en el tratamiento.
- Tercera fase: fase de remisión. El paciente puede estar incluso libre de síntomas sin tratamiento.

Hacer una especial mención a la crisis miasténica causada por una debilidad bulbar grave que produce disfagia intensa e insuficiencia respiratoria neuromuscular, siendo una condición que amenaza la vida del paciente. Esta puede aparecer en cualquiera de las tres fases anteriores. En ocasiones se puede presentar como un aumento de la debilidad generalizada, siendo una advertencia de una rápida instauración de insuficiencia respiratoria⁸.

Como mencionamos anteriormente, el timo está íntimamente relacionado con la patogénesis de la MG, pudiendo asociar la enfermedad tumores tímicos y otros trastornos autoinmunes.

En aquellos pacientes con patología tímica o hiperplasia tímica, el tumor predominante es el timoma, presente en hasta un 15%. Aun así se han descrito formas de tumores tímicos invasivos, así como la asociación de estos con otras neoplasias fuera del órgano (cáncer de pulmón o linfomas). Por tanto las pruebas de imagen son un componente importante en la evaluación de cualquier paciente afecto de MG⁹.

La comorbilidad con otros trastornos autoinmunes se presenta en un 10% de los pacientes, como la enfermedad tiroidea autoinmune, el lupus eritematoso sistémico o la artritis reumatoide⁹.

Diagnóstico

El diagnóstico de la miastenia gravis se basa tanto en las manifestaciones clínicas como en las pruebas serológicas para autoanticuerpos y los estudios electrofisiológicos.

Otras pruebas como la prueba del Tensilon y la prueba del paquete de hielo, pese a ser fáciles de realizar y ser sensibles, presentan limitaciones debido al exceso de resultados falsos positivos. Actualmente son consideradas un elemento complementario a la exploración neurológica antes que una prueba diagnóstica¹⁰.

Las pruebas serológicas^{11,12}

La demostración de los anticuerpos AChR y/o MuSK, presentes en aproximadamente el 90% de los pacientes con enfermedad generalizada, proporciona la confirmación de laboratorio de la miastenia gravis.

En aquellos con enfermedad puramente ocular, la sensibilidad de las pruebas para determinar los autoanticuerpos es considerablemente menor, ya que solo aparecen aproximadamente en la mitad de los pacientes.

Como mencionamos anteriormente existe una variante seronegativa de la MG, presente en el 6-12% de los pacientes. El diagnóstico se alcanza gracias a la clínica junto con las pruebas electrofisiológicas. Estos son más propensos a presentar la enfermedad puramente ocular y responder mejor al tratamiento.

Las pruebas electrofisiológicas^{12,13}

Estas son la estimulación nerviosa repetitiva y la electromiografía de fibra única, siendo un complemento importante de las pruebas serológicas para confirmar el diagnóstico.

- La estimulación nerviosa repetitiva: es la prueba de electrodiagnóstico utilizada con mayor frecuencia. La prueba se realiza colocando un electrodo de registro en el músculo que deseamos estudiar, que detecta la estimulación que realizamos sobre el nervio motor que lo inerva. El estudio se considera anormal si la intensidad de la señal decae tras realizar alrededor de 10 repeticiones, siendo lo normal que esta señal siempre fuese la misma. Destacar que esta respuesta decreciente no es específica de la MG, pudiéndose ver en otras enfermedades de la motoneurona y la transmisión neuromuscular.
- Electromiografía de fibra única: es una técnica más exigente y sensible que la estimulación nerviosa repetitiva, pero está menos disponible. Esta técnica compara los potenciales de acción de dos fibras musculares inervadas por el mismo axón motor. El retraso de conducción de la una con la otra se conoce como «jitter».

Tratamiento de la miastenia^{14,15}

Actualmente existen cuatro líneas de tratamiento básicas para la MG:

1. Tratamientos sintomáticos: agentes anticolinesterasa.
2. Tratamientos inmunomoduladores crónicos: glucocorticoides y otros fármacos inmunosupresores.
3. Tratamientos inmunomoduladores rápidos: plasmaféresis e inmunoglobulinas intravenosas.
4. Tratamiento quirúrgico: timectomía.

El tratamiento con inhibidores de la acetilcolinesterasa se considera la primera línea de tratamiento de la MG sintomática, siendo la piridostigmina (Mestinon®) el fármaco de elección. Algunos de los pacientes logran el control de la enfermedad con esta única línea de tratamiento.

Los inhibidores de la acetilcolinesterasa solo proporcionan una terapia sintomática y por lo general no son suficientes para la MG generalizada. Cuando estos no logran el alivio sintomático total o solo logran una respuesta temporal, se recomienda agregar inmunoterapia al tratamiento. La mayoría de los pacientes con MG necesitarán algún tipo de inmunoterapia.

Los fármacos inmunológicos que se utilizan más comúnmente en la MG son los glucocorticoides, la azatioprina, la ciclosporina o el micofenolato mofetil. En otras circunstancias como la MG de mal control se pueden emplear otros fármacos o técnicas como el rituximab, el tacrolimus, la administración periódica de inmunoglobulinas o la plasmaféresis.

Recomendaciones para el tratamiento de la MG

1. Los agentes anticolinesterasa como la piridostigmina son la primera línea de tratamiento de la MG. No existe una dosis fija de este fármaco, por lo que la dosis debe ser cuidadosamente individualizada para conseguir alivio sintomático frente a la aparición de efectos secundarios colinérgicos¹⁶.
2. Ante la persistencia significativa de los síntomas o su reaparición a pesar de dosis suficientes de piridostigmina, o cuando los efectos secundarios impiden la dosificación eficaz, es necesaria la inmunoterapia.
3. Los glucocorticoides orales como la prednisona son el fármaco inicial para la mayoría de los pacientes con MG que requieren la utilización de inmunoterapia. Dosis moderadas de glucocorticoides logran una remisión total de los síntomas en un 30% de los pacientes y una marcada mejoría en hasta un 50%¹⁷.
4. En aquellos pacientes que no responden o toleran la terapia inmunológica con glucocorticoides, se sugiere el uso de fármacos ahorradores como azatioprina o micofenolato. Ciclosporina o tacrolimus son alternativas razonables a los anteriores. La elección de uno u otro dependerá de las características del paciente¹⁸.
5. Una pequeña proporción de pacientes con MG son refractarios a los fármacos mencionados o están limitados por sus efectos tóxicos. En estos pacientes refractarios puede ser beneficioso el uso de rituximab o de inmunoglobulina intravenosa mensual¹⁶.
6. La plasmaféresis y la inmunoglobulina intravenosa actúan rápidamente tras la administración, pero su efecto es de corta duración. Es por eso por lo que están reservadas para determinadas situaciones: crisis miasténica, antes de cirugías como la timectomía o como terapia «puente» hasta el inicio del efecto de inmunoterapias. También se emplea en la miastenia refractaria como terapia coadyuvante a otros tratamientos¹⁸.
7. La necesidad de timectomía queda sujeta, por un lado a la aparición de timoma, donde claramente se necesita tratamiento quirúrgico, y por otro al fracaso del tratamiento farmacológico. Esta debe plantearse en paralelo

al tratamiento sintomático y agentes inmunoterápicos para la MG, debido a su potencial beneficio a largo plazo¹⁹.

Recomendaciones ante el paciente con MG en Atención Primaria

Los pacientes que sufren de MG son considerados pacientes crónicos e inmunodeprimidos. Por ello tienen mayor riesgo de exacerbaciones miasténicas y compromiso vital durante cualquier tipo de infección.

Como médicos de Atención Primaria debemos recomendar la vacunación antigripal anual y la vacuna antineumocócica para todos los pacientes. Las vacunas vivas atenuadas deben evitarse. De la misma forma debemos de realizar tratamiento antibiótico precoz ante cualquier sospecha de infección²⁰.

Debemos tener especial cuidado con el uso de medicamentos en los pacientes con MG, ya que algunos tratamientos de uso habitual pueden exacerbar la enfermedad, pudiendo causar una crisis miasténica.

Dentro de estos fármacos encontramos antibióticos como fluoroquinolonas, clindamicina, vancomicina, telitromicina o los aminoglucósidos. También aquellos fármacos depresores respiratorios, como las benzodiacepinas. También medicamentos anticonvulsivos como la fenitoína o la gabapentina. Una especial mención al tratamiento con estatinas, que pueden desenmascarar la miastenia o exacerbarla debido a la conocida miotoxicidad²¹.

Como norma general ante cualquier empeoramiento de un paciente con MG buscaremos un origen iatrogénico.

Para el manejo adecuado de esta enfermedad crónica desde Atención Primaria es recomendable:

1. La actualización de conocimientos sobre MG entre los médicos de familia.
2. La educación sanitaria de los pacientes con MG facilitando la información que les permita conocer su enfermedad, su tratamiento y su pronóstico.
3. Poner en contacto a nuestro paciente con asociaciones de pacientes, como por ejemplo Asociación Miastenia de España (AMES)

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. La miastenia gravis afecta en España a unas 10.000 personas. JANO.es Medicine y Humanidades. ELSEVIER.
2. Drachman DB. La miastenia gravis. *N Engl J Med*. 1994;330:1797.
3. Vincent A. Desentrañar la patogénesis de la Miastenia Gravis. *Nat Rev Immunol*. 2002;2:797.
4. Yi Q, Pirkanen R, Lefvert AK. Los receptores de acetilcolina del musculo humano reactivos linfocitos T y B de la sangre periférica de pacientes con miastenia gravis. *J Neuroimmunol*. 1993;42:215.
5. Sanders DB, Andrews PI, Howard JRJF, Massey JM. Miastenia gravis seronegativa. *Neurología*. 1997;48:S40.
6. Oosterhuis J. El curso natural de la miastenia gravis: un seguimiento a largo plazo del estudio. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1989;52:1121.
7. Wermer P, Kiechl S, Loscher W, Poewe W, Willeit J. Miastenia gravis frecuencia y evolución clínica en una ranj serie prospectiva. *Acta Neurol Scan*. 2003;108:209.
8. Bedlack RS, Sanders DB. On the concept of myasthenic crisis. *J Clin Neuromuscul Dis*. 2002;4:40.
9. Thorlacius S, Aarli JA, Riise T, Matre R, Johnsen HJ. Trastornos asociados en la miastenia gravis: enfermedades autoinmunes y su relación con la timectomía. *Acta Neurol Scan*. 1989;80:290.
10. Pascuzzi RM. La prueba de edrofonio. *Semin Neurol*. 2003;23:83.
11. Mahadeva B, Phillips LH segundo, Juev VC. Los trastornos autoinmunes de la transmisión neuromuscular. *Semin Neurol*. 2008;28:212.
12. Meriggioli MN, Sanders DB. Miastenia grave autoinmune: la heterogeneidad clínica y biológica emergente. *The Lancet Neurol*. 2009;8:475.
13. Oh SJ, Kim DE, Kuruoglu R, Bradley RJ, Dwyer D. La sensibilidad diagnóstica de las pruebas de laboratorio en la miastenia gravis. *Muscle Nerve*. 1992;15:720.
14. Skeie GO, Apostolski S, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, Harms L, et al. Directrices para el tratamiento de trastornos neuromusculares de transmisión autoinmunes. *Eur J Neurol*. 2010;17:893.
15. Sussman J, Farrugia ME, Maddison P, Hill M, Leite MI, Hilton-Jones D. Myasthenia gravis: Association of British Neurologists' management guidelines. *Pract Neurol*. 2015;15:199–206, <http://dx.doi.org/10.1136/practneurol-2015-001126>
16. Sander DB, Wolfe GI, Benatar M, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, et al. Orientación consenso internacional para la gestión de la miastenia gravis. *Neurología*. 2016;87:419.
17. Schneider- Gold C, Gajdos P, Toyka KV, Hohlfeld RR. Costicoes- teroides para la miastenia gravis. *Base de datos Cochrane Syst Rev*. 2005;CD002828.
18. Gajdos P, Chevret S, Toyka K. Intercambio de plasma para la miastenia gravis. *Base de datos Cochrane Syst Rev*. 2002;CD002275.
19. Silvestri NJ, Wolfe GI. Myasthenia gravis. *Semin Neurol*. 2012;32:215.
20. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M, et al. 2013 IDSA Guía de práctica clínica para la vacunación de pacientes inmunocomprometidos. *Clin Infect Dis*. 2014;58:e44.
21. Khalid R, Ibad A, Thompson PD. Las estatinas y la miastenia grave. *Muscle Nerve*. 2016;54:509.