

ENFERMEDADES DE LA PLACA NEUROMUSCULAR

Dr Jesús Rodríguez Quintana, Md, Neurólogo – Neurofisiólogo, Jefe del programa Neurología Clínica, Universidad del Rosario – Fundación Cardio Infantil – Instituto de Cardiología
Dr Álvaro Pedroza Rojas, Md, Residente III año Neurología Clínica, Universidad del Rosario, Fundación Cardio Infantil – Instituto de Cardiología

La unidad neuromuscular constituye la base fisiológica mediante la cual ocurre la sinapsis neuro - muscular. Los componentes de la unidad neuromuscular son: la motoneurona inferior localizada en las astas anteriores de la médula espinal o en su defecto en los núcleos motores de los pares craneales; el axón de la motoneurona inferior que se encuentra recorriendo el nervio periférico; las terminales presinápticas que constituyen el botón axónico amielínico que se pone en contacto directo con el órgano efector; la hendidura sináptica y finalmente la terminal postsináptica formada por la membrana celular de las fibras musculares estriadas esqueléticas. El neurotransmisor por excelencia de la conducción neuromuscular es la acetilcolina.

El proceso mediante el cual ocurre la contracción muscular, comienza con una señal eléctrica a nivel de la motoneurona inferior, la cual se transmite por flujo axoplásmico hasta la terminal presináptica en donde facilita la ejecución de un cambio microestructural a nivel citoplasmático, lo cual se va a manifestar mediante la activación de canales de calcio voltaje dependientes.

La apertura de estos canales, facilita la entrada masiva del calcio a la terminal presináptica, permitiendo así que las vesículas sinápticas que contienen acetilcolina se adhieran a la membrana presináptica, finalmente liberándose mediante exocitosis.

Una vez en la hendidura sináptica la acetilcolina liberada va a ejercer su acción sobre los receptores de la terminal postsináptica los cuales se clasifican como receptores nicotínicos Nn. Estos receptores ionotrópicos, permiten no solo la entrada de acetilcolina sino también la entrada masiva de sodio al interior de la fibra muscular. De esta forma un potencial inicialmente eléctrico en la terminal presináptica permite el acople de la terminal postsináptica mediante la activación en paralelo de los canales de sodio generando así un potencial de acción muscular.

La activación del potencial de acción muscular se va a transmitir a través de los túbulos T de la fibra muscular lo cual va a disparar la apertura masiva de canales de calcio. Esta entrada masiva de calcio al citoplasma de la fibra muscular, va a causar la activación de proteínas dependientes de calcio como la actina, miosina, titina y rianodina, entre otras, permitiendo así la contracción muscular.

Por otra parte la acetilcolina restante que queda en la hendidura sináptica, es degradada por la enzima acetilcolinesterasa hacia acetato y colina permitiendo así que retorne el potencial de reposo de la membrana postsináptica. El acetato y la colina productos de la degradación de la acetilcolina, son recaptados por la terminal presináptica como sustrato metabólico para la formación de nuevas moléculas de acetilcolina.

De acuerdo con la explicación fisiológica previa, se puede decir que las patologías inherentes al compromiso de la unión neuromuscular, pueden comprometer la terminal presináptica como es el caso del botulismo, la hipermagnesemia y el síndrome miasteniforme de Lambert Eaton; o la terminal postsináptica como es el caso de la miastenia gravis, los síndromes miasteniformes congénitos, los relajantes musculares, la alfa- bugarotoxina y la intoxicación por organofosforados.

Miastenia Gravis

Epidemiología:

La miastenia gravis es la enfermedad neuromuscular por excelencia. Constituye el 80% de los casos de enfermedad neuromuscular. Su prevalencia se ha descrito en 20/100.000 habitantes en la población general (1). La mayoría de casos son esporádicos, sin embargo hasta en un 10% de los casos se ha establecido predisposición genética en relación con ciertos haplotipos del complejo mayor de histocompatibilidad como el HLA – DR1, DR2, DR3, B7, B8, entre otros (1). En estos pacientes con predisposición genética se ha descrito un incremento del riesgo hasta mil veces mayor de padecerla con respecto a la población general (1), (6), (7).

En cuanto a la distribución de presentación por género, la prevalencia es mayor en mujeres guardando una relación que va desde 2:1 hasta 5:1 con respecto a los hombres. El debut de la enfermedad tiene una presentación bimodal dependiendo del género, de esta forma, es más frecuente entre la segunda y tercera década en mujeres mientras que en hombres es más frecuente entre la quinta y sexta década de la vida (1).

Se han descrito algunos factores de riesgo como son: género femenino, edad menor de 40 años, predisposición genética, raza negra y enfermedades sistémicas (hasta el 5% tienen patología sistémica, predominando para el hipotiroidismo (40%), enfermedades del colágeno, vasculitis, entre otros) (7).

Fisiopatología:

En cuanto a la instauración de la miastenia gravis, se ha descrito una base autoinmune mediante un mecanismo de reactividad celular por expansión clonal de LT, secundaria al mimetismo molecular que tienen las células mioides del timo (1), (3), (10). Sin embargo, existen variables genéticas relacionadas con los haplotipos del HLA previamente mencionados que predisponen a la instauración de la misma (1).

Varios autores han señalado que durante el proceso de maduración tímica y a través de la presentación antigénica, los LT – CD4 reaccionan contra las células mioides tímicas, generando así una cascada inflamatoria autoreactiva, con la posterior activación de LB facilitando la producción de anticuerpos de tipo IgG. Estos anticuerpos de tipo IgG que se forman mediante una expresión policlonal de LB, a través de la circulación van a reaccionar contra el antígeno específico, que en el caso de la miastenia gravis, va a corresponder a los receptores postsinápticos de acetilcolina Nn, específicamente su subunidad alfa. Se han descrito otros blancos antigénicos como la proteína quinasa muscular específica (Musk), la fibra muscular estriada esquelética (actina, miosina, titina y rianodina), la ácido glutámico decarboxilasa, canales de potasio voltaje dependientes, colapsina, membrana mitocondrial externa, entre otros (1), (3), (7), (10).

El 80% de los pacientes con miastenia gravis tienen anticuerpos circulantes contra el receptor postsináptico Nn de acetilcolina y hasta un 10% se consideran como seronegativos. De este 10%, hasta el 40% tienen anticuerpos positivos anti – Musk y solo un 10% son completamente seronegativos (7), (10).

Epidemiológicamente, se ha establecido que hasta el 65% de los pacientes con miastenia gravis tienen alteraciones tímicas. De estos pacientes el 75% presentan una hiperplasia tímica y entre 15 – 20% presentan timoma. La totalidad de los pacientes con alteraciones tímicas tienen anticuerpos circulantes contra el receptor postsináptico Nn de acetilcolina, sin embargo aquellos que padecen timoma, tienen

concomitantemente positivos los anticuerpos anti – fibra muscular estriada esquelética, constituyendo éste un hallazgo casi patognomónico (7), (10).

En cuanto a la instauración fisiopatológica, la unión de los autoanticuerpos con el antígeno específico genera un proceso que inicia con el bloqueo de los receptores postsinápticos de acetilcolina con la posterior instauración de una cascada inflamatoria mediada por el depósito de complemento C3 y C4 en la membrana postsináptica, lo cual va a llevar a que los receptores sean endocitados y mediante marcadores de eliminación celular como la ubicuitina sean degradados en el citoplasma. Esta pérdida de receptores, va a generar un aplanamiento de la membrana postsináptica, de tal forma que ante la presencia de un nuevo estímulo generado por la liberación de acetilcolina, no va a ser posible que se desencadene el potencial de acción motora dado que existe una lesión directa sobre la terminal postsináptica en el órgano efector (1), (7), (10).

Manifestaciones clínicas:

La miastenia gravis se ha descrito como una enfermedad fluctuante en cuanto a presentación sintomática y circadianeidad, en donde los síntomas predominan en ciertos grupos musculares, usualmente iniciando con síntomas de falsa focalización neurológica con tendencia a perpetuarse en el tiempo como exacerbaciones y remisiones alternantes las cuales pueden o no dejar secuelas en el paciente (6), (7).

En cuanto a la manifestación sintomática, se ha establecido que el 55% de los pacientes debutan como miastenia ocular, 10% con síntomas bulbares, 10% con síntomas confinados a las extremidades y el 25% restante como miastenia generalizada. El 90% de los pacientes que debutan como miastenia ocular hacen compromiso generalizado en el transcurso del 1 – 2 año después del diagnóstico (7).

El síntoma cardinal de la miastenia gravis es la fatigabilidad muscular, es de predominio proximal, empeora con el ejercicio, los cambios de temperatura y durante el transcurso del día siendo más incapacitante durante la tarde, la cual puede causar síntomas tanto oculares como extraoculares (1), (5), (6), (7).

Con respecto al compromiso ocular, típicamente causa una ptosis asimétrica que luego puede progresar a un compromiso bilateral asociado a diplopía, usualmente secundaria al compromiso preferente sobre el músculo recto medial, causando así una pseudoftalmoplejia internuclear. Existen algunos signos típicos del compromiso neuromuscular ocular como son el signo de Cogan y el signo de Von Graefe. Otros hallazgos son la hipercontracción del frontalis, la facies depresiva, la hipercontracción del orbicularis ori y del mirtiforme durante la apertura oral y el signo de Peek por debilidad del orbicularis oculi durante una contracción forzada y sostenida del mismo. (5), (6), (7).

En cuanto al compromiso de musculatura bulbar, los síntomas predominantes son la disartria flácida, la disfagia inicialmente para líquidos que luego progresa para sólidos, la disfonía y la regurgitación. En casos de crisis miasténica, se ha descrito también disnea e incluso falla ventilatoria por compromiso de la musculatura diafragmática y torácica, (6), (7).

A nivel axial y apendicular, la fatigabilidad predomina en ciertos grupos musculares, a saber: flexores del cuello, abductores del brazo, extensores del carpo y de los dedos, flexores de la cadera y dorsiflexores del pie. Existen algunas maniobras en el examen físico para elucidar la fatiga muscular como son: hacer una supravversión sostenida de la mirada por lo menos durante 60 segundos, mantener los brazos en abducción durante 120 segundos, mantener las piernas elevadas mientras se encuentra en decúbito supino durante 90 segundos, hacer por lo menos 20 repeticiones de levantarse y sentarse en

una silla sin ayuda de los brazos, hacer una inspiración profunda y contar hasta 50, entre otros (1), (6), (7).

Típicamente, la miastenia gravis no cursa con paresia propiamente dicha, no altera los reflejos osteotendinosos, no compromete el tono muscular y cursa con hipotrofia pero hasta estadíos tardíos de la enfermedad.

De acuerdo con la severidad sintomática y las manifestaciones clínicas, la miastenia gravis se puede clasificar según la escala de Osserman en:

CLASIFICACIÓN	DESCRIPCIÓN
I	Miastenia ocular
II A	Miastenia generalizada subaguda leve – moderada, puede haber compromiso bulbar sin compromiso respiratorio
II B	Miastenia generalizada subaguda moderada – severa, puede haber compromiso bulbar sin compromiso respiratorio
III	Miastenia aguda fulminante
IV	Grave tardía

Crisis miasténica:

Se describe como crisis miasténica al compromiso muscular generalizado y el compromiso de musculatura respiratoria. La mayoría de pacientes con miastenia gravis desarrollan la primera crisis entre el 2 – 3 año después del diagnóstico, requiriendo intubación orotraqueal y manejo en unidad de cuidado intensivo hasta en el 70% de los casos. Se han descrito como factores precipitantes algunos estresores emocionales, infecciones de tracto respiratorio superior o gastrointestinales, la descompensación de patologías sistémicas de base, fiebre, algunos medicamentos, embarazo, ciclo menstrual, entre otros (7), (12).

Dentro de los medicamentos descritos como promotores de una crisis miasténica, están: D – penicilamina, toxina botulínica, bloqueadores de canales de calcio, relajantes musculares, interferón alfa, antiarrítmicos como procainamida, lidocaína, quinina, quinidina antibióticos como tetraciclinas, aminoglucósidos, quinolonas, macrólidos, lincosamidas, sulfas, sales de magnesio, levotiroxina, betabloqueadores, carbonato de litio, esteroides, estatinas, anticonvulsivantes como fenitoína y carbamazepina y medios de contraste ionizados (1).

Es indispensable que en todo paciente con sospecha de crisis miasténica, se realice medición de pico flujo, valoración de capacidad vital (CV), presión de inspiración mínima (PIM), presión de espiración máxima (PEM) y de volumen corriente (VC). Ante niveles de CV < 20 ml/Kg, PIM < 30 cm H₂O y PEM < 40 cm H₂O con un VC < 4 L/min siempre se debe realizar intubación orotraqueal e iniciar ventilación mecánica invasiva mediante modo asistido por presión soporte. Se recomiendan volúmenes corrientes de 10 ml/Kg y frecuencias bajas de 4 – 6/minuto, para mantener una PaCO₂ entre 35 – 40 mmHg y para prevenir atelectasias se recomiendan PEEP de 5 – 10 cm H₂O. En pacientes con VC > 10 ml/Kg, pueden utilizarse dispositivos de ventilación mecánica no invasiva como el BiPAP, en caso tal de que exista PaO₂ < 60 mmHg o PaCO₂ ≥ 50 mmHG, el uso de estos dispositivos debe evitarse prefiriendo la intubación orotraqueal y el uso de ventilador como mecanismo definitivo de ventilación (12).

Se han descrito algunos factores de riesgo para predecir intubación prolongada como son: edad mayor de 50 años, clasificación Osserman III o IV, capacidad vital máxima de 25 ml/Kg entre los días 1 a 6 postintubación y bicarbonato sérico preintubación mayor de 30 mg/dl (12).

Usualmente, los pacientes con miastenia gravis son extubados entre la primera y segunda semana después del inicio de la crisis, pacientes que requieran más de 10 – 15 días de intubación deben ser llevados a traqueostomía; los principales criterios para extubar son: PaO₂ > 60 mmHg con FiO₂ < 50%, PaCO₂ < 40 mmHg, CV > 25 ml/Kg, frecuencia respiratoria espontánea menor de 25/minuto y D(A-a)O₂ < 200 mmHg, esfuerzo inspiratorio negativo > 20 cmH₂O, reflejos protectores presentes, ausencia de alteración del estado de conciencia, patrón ventilatorio regular y estabilidad hemodinámica. Siempre que los pacientes sean extubados, deben tener una transición con dispositivos de ventilación mecánica no invasiva, preferiblemente CPAP antes de que se permita la ventilación espontánea (7), (12).

Miastenia seronegativa:

Se considera miastenia seronegativa, aquella que no tiene anticuerpos circulantes contra el receptor postsináptico de acetilcolina. De estos pacientes entre 40 – 50% tienen anticuerpos anti – Musk. Esta variable es más frecuente en mujeres jóvenes, usualmente debutan con síntomas bulbares y luego hacen compromiso generalizado. Típicamente las pruebas electrodiagnósticas y la biopsia tímica son negativas, suelen empeorar con el tratamiento con inhibidores de la acetilcolinesterasa y tienen buena respuesta a la plasmaféresis e inmunoglobulina. Un 10% de los pacientes son completamente seronegativos, siendo más frecuente en la miastenia gravis juvenil prepuberal (1), (7).

Miastenia gravis juvenil y síndromes miasteniformes congénitos:

Se describe como miastenia juvenil aquella que debuta antes de los 20 años de edad. Usualmente la de inicio prepuberal suele ser seronegativa, mientras que la postpuberal se comporta como una miastenia generalizada temprana. Los casos congénitos, suelen presentarse por déficit de receptores de acetilcolina o déficit de la enzima acetiltransferasa o asociarse al paso transplacentario de anticuerpos provenientes de la madre, los cuales pueden circular hasta durante 1 mes en el recién nacido. Los métodos diagnósticos y el tratamiento son similares a la de la miastenia generalizada de la edad adulta, (1), (7), (13).

Diagnóstico:

Ante una sospecha establecida por los hallazgos clínicos y semiológicos descritos previamente, se deben realizar varios test para poder llegar al diagnóstico definitivo de la miastenia gravis. Actualmente contamos con: test farmacológicos, estudios neurofisiológicos y medición de anticuerpos en suero (1), (7).

En cuanto a los test farmacológicos, el más utilizado es el test de Tensilon, el cual se debe realizar siempre bajo supervisión por un experto y preferiblemente en una unidad de cuidado intensivo en donde se pueda contar con todo el material e indumentaria para asistir al paciente. Este consiste en la administración de edrofonio o neostigmina para evaluar la respuesta a los mismos. La sensibilidad es mayor en pacientes con miastenia ocular (95%), comparada con pacientes con miastenia generalizada. Se debe administrar inicialmente 2 mg I.V de edrofonio y cada minuto ir evaluando la respuesta, hasta una dosis máxima de 10 mg. Este medicamento comienza a actuar entre los 30 y 60 segundos después del suministro y tiene una duración de efecto de 5 a 10 minutos aproximadamente. Cabe destacar que otras patologías de placa neuromuscular, así como la insuficiencia renal y la trombosis de senos venosos constituyen falsos positivos en su resultado (1), (7).

Por otra parte contamos con los test neurofisiológicos, en donde el test de estímulo repetitivo y el test de fibra única constituyen el patrón de oro en el diagnóstico neurofisiológico de las enfermedades de placa neuromuscular. Independientemente del tiempo de evolución sintomática, siempre se tiene que

realizar estudio de electromiografía y neuroconducción en todo paciente con miastenia gravis para descartar causas secundarias de compromiso miopático o neuropático que simulen una enfermedad de placa neuromuscular. El test de estímulo repetitivo consiste en suministrar un estímulo eléctrico a bajas (2 – 3 Hz) y a altas (5 – 10 Hz) frecuencias con el fin de evaluar la respuesta y la conducción nerviosa. Lo ideal es realizarlo en un músculo sintomático, usualmente se prefiere sobre el extensor común de los dedos. La sensibilidad y especificidad de este test es mayor para pacientes con miastenia generalizada (94%) con respecto a pacientes con miastenia ocular. El hallazgo típico en pacientes con miastenia gravis es una respuesta decremental de la amplitud del potencial de acción motora tanto a bajas como a altas frecuencias. Una disminución mayor del 10% se considera como una respuesta anormal (7), (8), (9).

En aquellos pacientes en quienes se encuentre un test de estímulo repetitivo anormal, debe realizarse el test de fibra única, el cual consiste en evaluar la conducción nerviosa sobre una sola fibra muscular. En este test lo que se busca es medir el jitter es decir la variabilidad que existe en el intervalo de tiempo de inicio de dos potenciales de acción motora de una misma unidad motora, es decir la variabilidad de la latencia entre dos potenciales de acción motora como respuesta al estímulo eléctrico sobre una misma fibra muscular. En pacientes con miastenia gravis, es criterio diagnóstico una respuesta incremental (> 10%) del jitter. Ante un test de fibra única normal, se descarta enfermedad de placa neuromuscular, (7), (8), (9).

Finalmente, se encuentra la medición de anticuerpos en suero, principalmente anticuerpos anti – receptor Nn de acetilcolina y anti – Musk, (7).

Tratamiento:

El tratamiento de la miastenia gravis debe individualizarse de acuerdo con el grado de discapacidad del paciente, las comorbilidades sistémicas que presenta, la edad y el hallazgo de patología tímica (1), (2), (7), (11).

El pilar del tratamiento sintomático son los inhibidores de la acetilcolinesterasa, siendo la piridostigmina el más utilizado. Estos medicamentos no modifican el curso natural de la enfermedad. La dosis inicial de piridostigmina suele ser de 30 – 60 mg V.O 3 veces al día pudiendo llegar incluso hasta 90 mg V.O cada 3 – 4 horas de acuerdo con la respuesta del paciente. Los efectos adversos radican en la acción sobre los receptores nicotínicos y muscarínicos, siendo más frecuentes la sialorrea, diarrea, visión borrosa, incontinencia, calambres, entre otros. La respuesta farmacológica se presenta entre los 30 a 45 minutos después de cada dosis, con una duración de aproximadamente 1 a 2 horas. Estos medicamentos tienen el inconveniente de presentar tolerancia farmacológica. Otros medicamentos utilizados son la neostigmina y el cloruro de amebonio (1), (2), (7), (11).

En cuanto a la terapia inmunomoduladora, los medicamentos de primera elección son los corticoides. Idealmente se debe iniciar con prednisona 60 - 80 mg V.O cada día durante 10 a 15 días y luego mantener una dosis de sostén de 100 y 120 mg V.O interdiario por lo menos durante 6 meses a 1 año. Al cabo de este tiempo puede iniciarse un descenso progresivo de la dosis hasta llegar a dosis de sostén mínima de 20 – 30 mg V.O día. La mejoría de síntomas se presenta en el 90% de los pacientes y comienza a verse entre la sexta a octava semana después del inicio del tratamiento. La respuesta es mayor en aquellos pacientes timectomizados y cuando se suministra concomitantemente con otro inmunosupresor. Las principales ventajas de estos medicamentos son la rápida recuperación sintomática, la predicción del tiempo de inicio de efecto farmacológico, la fácil administración y la reducción de la morbimortalidad de la timectomía, mientras que como desventajas presentan los efectos adversos sistémicos conocidos como hipertensión arterial, osteoporosis, síndrome de Cushing, entre

otros. Estos síntomas disminuyen cuando al inicio del tratamiento se realiza en forma simultánea ciclos de plasmaféresis o inmunoglobulina (1), (2), (7), (11).

Otros medicamentos inmunosupresores son los inhibidores de la síntesis de purinas como la azatioprina y el micofenolato; los inhibidores de la calcineurina e interleuquina 2 como la ciclosporina y el tacrolimus; los inhibidores de la presentación antigénica como la ciclofosfamida y los inhibidores del receptor CD 20 de LB como el rituximab. El uso de estos medicamentos tiene mayor eficacia cuando se suministra concomitantemente con corticoides. Lo ideal es iniciar en el orden previamente descrito y dejar como último recurso el rituximab ante falla terapéutica a los otros inmunosupresores. Estos medicamentos se consideran como modificadores del curso natural de la enfermedad, sin embargo, su efecto farmacológico tarda en presentarse oscilando usualmente entre el sexto mes hasta incluso un año después del inicio del tratamiento. Los principales efectos adversos descritos para cada uno de ellos son: para la azatioprina el síndrome pseudo – gripal, la hepatotoxicidad, la leucopenia y la anemia macrocítica; para el micofenolato la relación causal con la leucoencefalopatía multifocal progresiva por reactivación de focos de virus JC; para el tacrolimus la mayor predisposición para desarrollar infecciones micóticas principalmente por *criptococo, spp*; para la ciclosporina la aplasia medular, hirsutismo, hiperplasia intestinal, temblor, linfoma y melanoma – like y para la ciclofosfamida la cistitis hemorrágica, las neoplasias uroteliales y la alopecia (1), (2), (7), (11).

La plasmaféresis y la inmunoglobulina deben realizarse en todo paciente con crisis miasténica, pacientes que van a ser llevados a timentomía y pacientes en quienes se va a iniciar terapia con corticoides para disminuir el riesgo de efectos adversos por los mismos. La plasmaféresis consiste en el recambio del volumen sanguíneo para eliminar de esta forma los autoanticuerpos circulantes, la tasa de recambio es de 20 – 50 ml/Kg usualmente llevando a un recambio total de 2,5 – 3 L durante cada recambio, generalmente se utilizan 5 a 7 recambios. La dosis de inmunoglobulina es 400 mg/Kg/día llevando a 5 días de recambio. Cada procedimiento se puede repetir en un lapso de 2 a 3 meses. Actualmente no existen estudios que demuestren superioridad de uno sobre el otro en cuanto a mejoría sintomática o disminución de morbimortalidad (1), (2), (7), (11).

La estrategia quirúrgica con la cual contamos es la timentomía, la cual idealmente debe realizarse en todo paciente con lesión tímica, pacientes con miastenia generalizada de inicio temprano (< 60 años) y pacientes con miastenia ocular que no tienen respuesta al tratamiento farmacológico con corticoides e inhibidores de la acetilcolinesterasa. La respuesta oscila entre el 70 – 80% siendo mayor en aquellos pacientes que reciben concomitantemente ciclos de plasmaféresis o inmunoglobulina prequirúrgica (1), (2), (7), (11).

En términos generales y de acuerdo con el tipo de compromiso, el tratamiento se puede resumir en (1), (2), (7), (11), (14):

- Miastenia ocular: iniciar con corticoide V.O y ante la ausencia de respuesta iniciar con inhibidor de la acetilcolinesterasa. Si no hay respuesta realizar timentomía.
- Miastenia generalizada de inicio temprano: iniciar con inhibidor de la acetilcolinesterasa y ante la ausencia de respuesta adicionar corticoide e inmunosupresores V.O. Realizar siempre timentomía.
- Miastenia generalizada de inicio tardío: inhibidor de la acetilcolinesterasa, corticoide e inmunosupresor V.O.
- Crisis miasténica: corticoide I.V, plasmaféresis e inmunoglobulina.

Pronóstico:

La miastenia gravis es una entidad de buen pronóstico neurológico en la medida que haya un adecuado control sintomático mediante la adherencia al tratamiento inmunomodulador. Los predictores de mal pronóstico son el debut con crisis miasténica, clasificación Osserman III o IV, el requerimiento de intubación orotraqueal o traqueostomía precoz, la edad avanzada y el género masculino.

Síndrome de Lambert - Eaton

Epidemiología:

El síndrome de Lambert Eaton constituye una manifestación clínica frecuente como expresión paraneoplásica usualmente de un carcinoma de células pequeñas de pulmón y en general de tumores epiteliales. Se han descrito casos esporádicos de origen no neoplásico, sin embargo su asociación con patología tumoral de base se encuentra hasta en un 80% de los casos. La prevalencia es mayor en hombres con respecto a mujeres, alcanzando una relación de 5:1. El grupo etáreo de mayor riesgo constituye aquel que se encuentra entre la cuarta a sexta década de la vida (3), (7).

Fisiopatología:

En el síndrome de Lambert Eaton se ha descrito una reacción autoinmune inflamatoria sobre la membrana presináptica, específicamente contra los canales de calcio voltaje dependiente del botón sináptico. Al existir una reacción inflamatoria con endocitosis y destrucción de los canales de calcio voltaje dependientes, se genera una alteración en el proceso de adhesión de las vesículas de acetilcolina a la membrana presináptica, desencadenando de esta forma una disminución e incluso inhibición de la liberación de acetilcolina, lo cual va a generar una inhibición de la propagación del potencial de acción motora. La presencia de anticuerpos circulantes anti – canal de calcio voltaje dependiente, comparte base fisiopatológica con algunas entidades paraneoplásicas como la degeneración cerebelosa paraneoplásica, de igual forma el hallazgo concomitante de anticuerpos anti – SOX1, anti – Hu y anti – Jo1 soporta la sospecha diagnóstica de un probable origen tumoral. La presencia de anticuerpos circulantes, no establece ni pronóstico neurológico ni severidad de las manifestaciones clínicas (3), (4), (7).

Manifestaciones clínicas:

El síndrome miasteniforme de Lambert – Eaton, típicamente cursa con una fatigabilidad fluctuante que mejora con el ejercicio a diferencia de la miastenia gravis, la cual va a predominar en músculos proximales de miembros inferiores, principalmente en flexores de la cadera y aductores del muslo. Suele haber respeto sobre músculos extraoculares y bulbares sin embargo hasta en el 5% de los casos puede coexistir cambios de ptosis palpebral o diplopía haciendo difícil el diagnóstico diferencial con una miastenia ocular. Los síntomas de fatigabilidad suelen acompañarse de síntomas sensitivos como parestesias y disestesias que usualmente llevan a que el paciente presente claudicación neurogénica durante la marcha. Un hallazgo característico es el compromiso temprano de reflejos osteotendinosos, causando una hiporreflexia que puede progresar hasta arreflexia secundaria al mecanismo de fatiga muscular. Pueden coexistir cambios autonómicos, a diferencia de la miastenia gravis, compartiendo este hallazgo con el botulismo, en donde la boca seca y la hipotensión ortostática son los más representativos, (4), (7).

Diagnóstico:

La presencia de signos y síntomas clínicos previamente descritos en un paciente con antecedente tumoral debe hacernos sospechar del diagnóstico de un síndrome de Lambert – Eaton. La principal herramienta diagnóstica son los test neurofisiológicos. Como se mencionó previamente, en todo paciente con sospecha de compromiso de placa neuromuscular, siempre se deben realizar estudios de electromiografía y neuroconducción de 4 extremidades con el fin de descartar otras patologías de origen neural o miopático que expliquen la sintomatología manifiesta. Otro test de importancia diagnóstica, es el test de estímulo repetitivo, en el caso específico del síndrome de Lambert – Eaton, se espera una respuesta decremental de la amplitud del potencial de acción motora a bajas frecuencias (2 – 4 Hz) y una respuesta incremental de la amplitud del potencial de acción motora a altas frecuencias (> 10 Hz) secundario al proceso de facilitación muscular típico de este síndrome. En el test de fibra única, la respuesta es de bloqueos en la iniciación del potencial de acción motora y una disminución del jitter (7), (8).

Tratamiento:

El pilar del tratamiento en el síndrome de Lambert – Eaton es el manejo de la neoplasia de base cuando existe. Algunos autores han establecido regímenes de terapia farmacológica con inmunosupresores sin que existan actualmente estudios controlados que evidencien la eficacia de estos. Se ha descrito cierta utilidad en pacientes que son tratados con 3,4 diaminopiridina iniciando con dosis de 5 mg V.O 3 veces al día y semanalmente incrementando de a 5mg hasta llegar a dosis efectivas entre 30 – 100 mg/día. La efectividad es mayor cuando se suministra con inhibidores de la acetilcolinesterasa. Sin embargo, se ha descrito que en pacientes tratados con más de 80 mg/día existe riesgo de crisis convulsivas. En aquellos pacientes con debilidad aguda y compromiso de musculatura respiratoria, el uso de plasmaféresis e inmunoglobulina se encuentra avalado, siempre bajo supervisión neurológica estricta en una unidad de cuidado intensivo (2), (7), (9).

Botulismo

Epidemiología:

El botulismo se produce por la acción de la toxina botulínica producida por el anaerobio *clostridium botulinum*. Existen varias isoformas de la toxina, sin embargo las que produce con mayor frecuencia compromiso en humanos son la A y B. En aquellos casos producidos por ingesta de comida contaminada, la de mayor prevalencia es la E. Una vez adquirida la toxina, los síntomas comienzan a desarrollarse entre las primeras 12 – 36 horas. Se han descrito cinco variables clínicas, a saber: transmisión oral, transmisión por heridas, infantil, idiopática e iatrogénica (7).

Fisiopatología:

El botulismo se describe como una enfermedad neuromuscular secundaria al compromiso de la membrana presináptica. La toxina botulínica produce un bloqueo de las proteínas SNARE de la membrana presináptica generando así la inhibición de la adhesión de las vesículas de acetilcolina lo cual se va a manifestar con una alteración e inhibición en la liberación de acetilcolina produciendo un compromiso del potencial de acción motora. Este mecanismo se describe tanto para la musculatura estriada esquelética como para el sistema autonómico (7).

Manifestaciones clínicas:

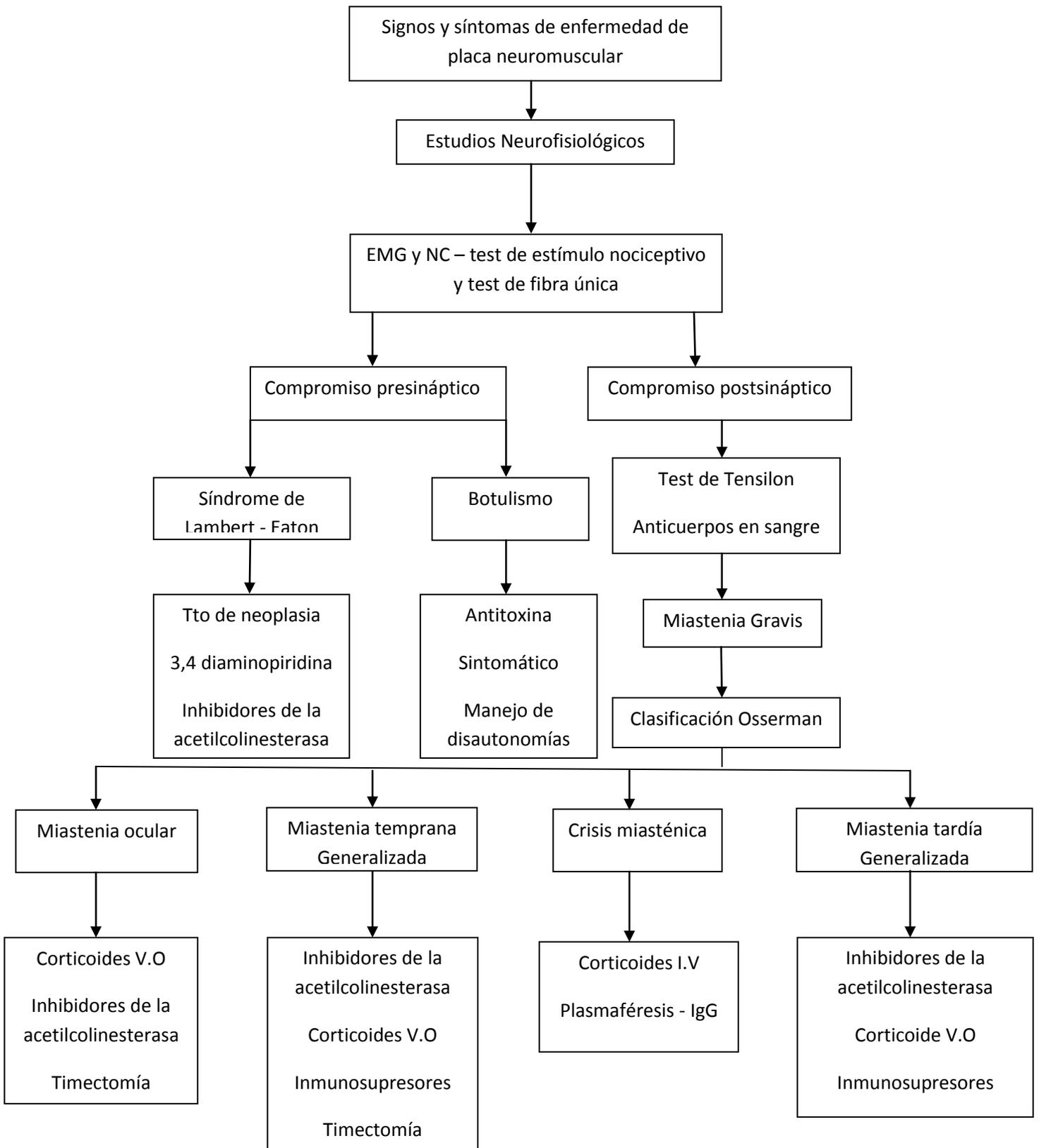
El bloqueo de la liberación de acetilcolina va a generar un cuadro de debilidad rápidamente progresiva que usualmente comienza y se distribuye en sentido rostro – caudal comprometiendo tanto musculatura voluntaria como musculatura autónoma, de esta forma uno de los primeros hallazgos son los cambios pupilares, generando una midriasis en posición primaria, para luego progresar y comprometer músculos bulbares causando disfagia, disartria, disfonía y finalmente provocando una parálisis en musculatura estriada esquelética axial y apendicular. En forma conjunta a los cambios musculares coexisten síntomas disautonómicos dados por boca seca, hipotensión ortostática, diaforesis, taquicardia, arritmias, entre otros (7).

Diagnóstico:

Existen varios métodos diagnósticos, entre ellos el test de Edrofonio, más sin embargo su resultado positivo no es patognomónico. La mayor utilidad radica en los test neurofisiológicos, en donde los principales hallazgos son: disminución de por lo menos el 40% de la amplitud de los potenciales de acción motora por lo menos en 2 músculos sintomáticos, por lo menos 20% de facilitación de los potenciales de acción motora durante la estimulación tetánica, persistencia de la facilitación por lo menos durante 2 minutos después de que cesa la facilitación y ausencia de fatiga muscular postactivación (7), (8), (9).

Tratamiento:

El único tratamiento eficaz es el uso de antitoxina botulínica. En pacientes con compromiso generalizado y de musculatura respiratoria siempre se debe realizar monitoreo en la unidad de cuidado intensivo. Los medicamentos inmunomodulares y los inhibidores de la acetilcolinesterasa no tienen evidencia en cuanto a mejoría sintomática (7).



PREGUNTAS DE DISCUSIÓN:

1. ¿Qué tan útil puede ser la timentomía como estrategia terapéutica en pacientes con Miastenia Gravis generalizada para retrasar el uso de inmunosupresores?
2. Ante un hallazgo de estudios neurofisiológicos que evidencien compromiso presináptico en ausencia de signos y síntomas de botulismo, ¿es indispensable hacer tamizaje para neoplasia oculta?
3. ¿Qué estrategias pueden implementarse para optimizar el uso de los diferentes inmunosupresores y retrasar la progresión de la enfermedad?
4. ¿Vale la pena iniciar tratamiento en pacientes asintomáticos que presenten anticuerpos circulantes positivos en sangre?
5. Conociendo el porcentaje de progresión de la enfermedad a estadios avanzados y el porcentaje de pacientes que presentan crisis, ¿es ético dar tratamiento solamente con fármacos no modificadores de la enfermedad?

BIBLIOGRAFÍA

1. Meriggioli, M; *Myasthenia Gravis: Immunopathogenesis, Diagnosis and Management*; Continuum lifelong in learning Neurology, 2009, 15(1) 36 – 62.
2. Skeie, G.O et al; *Guidelines for the Treatment of Autoimmune Neuromuscular Transmission Disorders*; European Journal of Neurology; 2006; 13. 691 – 699.
3. Tormochlen, L; Pazcussi, R; *Thymomma, Myasthenia Gravis and Other Paraneoplastic Syndromes*; Hematology – Oncology Clinics of North America 22; 2008; 509 – 526.
4. Vernino, S; *Paraneoplastic Disorders Affecting the Neuromuscular Junction or Anterior Horn Cell*; Continuum Lifelong in Learning Neurology; 2009; (15)1, 132 – 146.
5. Eggenberger, E; *Neuromuscular Junction and Mechanical Causes of Dyplopia*; Continuum Lifelong in Learning Neurology; 2009; 188 – 199.
6. Rowin, J; *Approach to the Patient with Suspected Myasthenia Gravis or ALS: A Clinical Guide*; Continuum Lifelong in Learning Neurology; 2009; 15(1), 13 – 34.
7. Sanders, D; Howard, J; *Disorders of Neuromuscular Transmission*; Bradley, W, Neurology in Clinical Practice, Chapter 82, 2011.
8. Faye, Y; Chiu – Tan; *Electromyographic Approach to Neuromuscular Junction Disorders Repetitive Nerve Stimulation and Single Fiber Electromyography*; Physical Medical and Rehabilitation Clinics of North America; 14 (2003); 387 – 401.
9. Juel, V; *Evaluation of Neuromuscular Junction Disorders in the Electromyography Laboratory*; Neurologic Clinics of North America; 30 (2012); 621 – 639.

10. Rowin, J; *Autoimmune Basis of Myasthenia Gravis*; Continuum Lifelong in Learning Neurology; 25(2002); 11 – 16.
11. Blalock, A et al; *Treatment of Myasthenia Gravis*; Continuum Lifelong in Learning Neurology; 25(2002); 29 – 58.
12. Rezania, K; *Neuromuscular Disorders and Acute Respiratory Failure: Diagnosis and Management*; Neurologic Clinics of North America; 30 (2012); 161 – 185.
13. Harper, M; *Congenital Myasthenic Syndrommes*; Continuum Lifelong in Learning Neurology; 2009; 15(1); 63 – 82.
14. Benatar, M; et al; *Evidence Report: The Medical Treatment of Ocular Myasthenia (an evidence based review)*; Neurology; 2007; 68:2144 – 2149.