

MIASTENIA GRAVIS

MIASTENIA GRAVIS

GUÍA DE ACTUACIÓN CLÍNICA

Justificación de la presente guía.

La **Guía de Actuación Clínica** tiene como objetivo disminuir la variabilidad en la práctica clínica y constituir una herramienta para la toma de decisiones.

Debido al avance cada vez más vertiginoso de la ciencia médica y al gran número de publicaciones existentes, la actualización de los conocimientos por parte de los profesionales sanitarios constituye una tarea ardua y trabajosa. Así, para intentar facilitar esta tarea surge la idea de la **Asociación Española de Miastenia** de editar la **Guía de Actuación Clínica en Miastenia**. La presente guía no pretende sustituir o desplazar los capítulos que sobre la miastenia puedan encontrarse en los manuales de Neurología o de Medicina Interna; su función es la de constituir un medio de consulta rápido y con sentido clínico para los médicos de atención primaria (o para otros profesionales implicados en la atención de estos pacientes).

Autores:

Doctor Martín Estefanía. Neurólogo del Hospital Universitario de Alicante.

Doctor Guerrero Sola. Responsable de la Unidad de Patología Neuromuscular del Hospital Clínico San Pablo de Madrid.

Agradecimientos a la doctora **Natalia Gil Garrido** por sus aportaciones.

2ª EDICIÓN

ISBN: 84-690-2588-0

Ilustración y diseño:

miguel.osuna@deepproducciones.com



ÍNDICE

1.- Definición.....	7
2.- Epidemiología.....	7
3.- Patogenia.....	8
4.- Sintomatología.....	9
5.- Diagnóstico.....	10
6.- Tratamiento.....	13
7.- El timo y la Miastenia.....	16
8.- Situaciones clínicas especiales.....	17
9.- Pronóstico.....	19
10.- Anexos.....	20
-Clasificación.....	20
-Alteraciones de la unión neuromuscular provocadas por fármacos....	21

1.- DEFINICION

La **Miastenia Gravis (MG)** es una enfermedad de la unión neuromuscular de etiopatogenia autoinmune, caracterizada por debilidad muscular que aparece generalmente tras actividad física y que tiene tendencia a recuperarse con el reposo.



2- EPIDEMIOLOGÍA

La miastenia es una enfermedad poco frecuente, así la incidencia de nuevos casos es de 2 a 5 pacientes por millón de habitantes y año, y la prevalencia es de 50 a 120 enfermos por cada millón de habitantes.

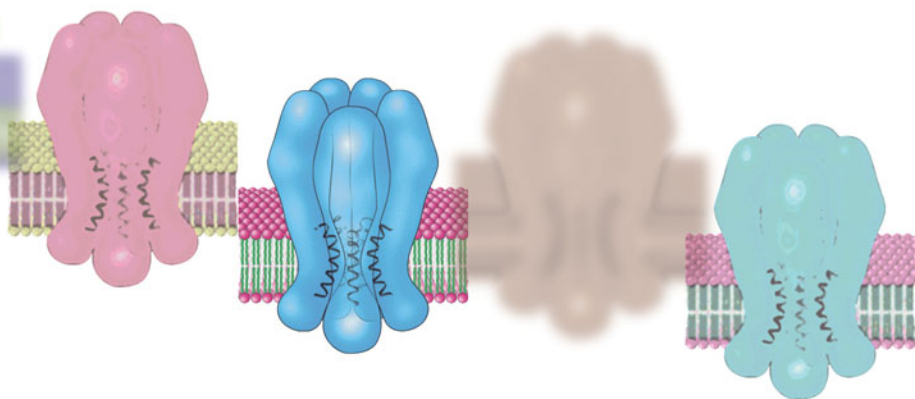
La miastenia puede presentarse a cualquier edad, aunque la edad más frecuente de aparición se sitúa en dos grupos de edad: entre la 2ª y la 4ª décadas de la vida y entre la 6ª y la 8ª. Afecta de forma más frecuente a las mujeres con una relación de 2-3:1, excepto cuando se inicia en edades tardías en que existe un discreto predominio del sexo masculino. La miastenia no presenta preferencia racial en su distribución.

3- PATOGENIA

La **unión neuromuscular** es la estructura en la que se produce la comunicación entre los nervios motores y los músculos inervados por dichos nervios. En la **miastenia** se produce una disfunción de la unión neuromuscular de mecanismo autoinmune mediada por la existencia de unos anticuerpos circulantes frente al receptor de acetilcolina (AcrACh). La pérdida de receptores nicotínicos de Ach post-sinápticos es la causa de la debilidad y fatigabilidad clínica.

El hecho de existir con frecuencia alteraciones tímicas en los pacientes con **miastenia** (timoma en un 10% e hiperplasia tímica en un 70% de los casos) induce a pensar en la existencia de antígenos compartidos por las células tímicas y los receptores de acetilcolina.

Al tratarse de una enfermedad autoinmune, la **miastenia** puede asociarse a otras enfermedades autoinmunes como distiroidismo, anemia perniciosa, lupus eritematoso, etc.



4.- SINTOMATOLOGÍA

La sintomatología guía de la **miastenia** es la debilidad y/o fatigabilidad de la musculatura voluntaria, ya sea craneal o de extremidades.

Típicamente la fatigabilidad es variable, apareciendo casi siempre en relación con la realización de un ejercicio y con tendencia a la mejoría o desaparición tras el reposo. También es habitual que la sintomatología empeore según transcurra el día siendo más manifiestos los síntomas de forma vespertina. Esta fluctuación en la sintomatología es típica de los pacientes con **miastenia**, así los síntomas variarían en intensidad de un día a otro o ,como ya se ha comentado a lo largo de un mismo día. Los síntomas puede agravarse o iniciarse por la aparición de factores intercurrentes tales como infecciones, estrés emocional, intervenciones quirúrgicas, etc.

Los síntomas de inicio más frecuentes son los secundarios a afectación de la musculatura extraocular, apareciendo **ptosis palpebral y/o diplopía binocular** que generalmente será asimétrica y fluctuante. Estos síntomas no sólo constituyen la forma de inicio más frecuente, sino que hasta un 90% de los pacientes presentarán estos síntomas a lo largo de la evolución de su enfermedad.

Cuando la musculatura afectada reciba inervación bulbar, la sintomatología que aparece es **disartria**, voz nasal o **disfagia**.

Si la afectación aparece en extremidades lo será siempre de forma más proximal que distal, es decir tendrá preferencia por la musculatura de cintura escapular y/o pélvica.

Puede existir disfunción de la musculatura respiratoria apareciendo **disnea** o en algunos casos crisis respiratorias agudas.



5.- DIAGNOSTICO

El diagnóstico de la miastenia se sustenta en una sospecha clínica que deberá ser confirmada con una serie de exploraciones complementarias.

5.1- Sospecha clínica

La sospecha clínica se basará en la presencia de debilidad muscular fluctuante. Podríamos considerar como síntomas de alta sospecha diagnóstica los siguientes:

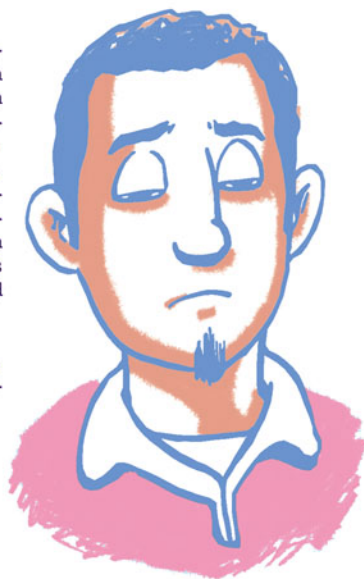
Ptois palpebral unilateral o bilateral asimétrica fluctuante.

Diplopia binocular fluctuante sin afectación pupilar.

Aparición de debilidad muscular claramente relacionada con el ejercicio y recuperable parcial o totalmente con el reposo de determinados grupos musculares, generalmente en las extremidades de forma proximal (cintura escapular y/o pélvica).

La exploración física intentará demostrar la aparición de fatigabilidad clínica de la musculatura tras la realización de un ejercicio. Se solicitará al paciente la repetición de un determinado movimiento: elevar los brazos sobre la cabeza, sentarse/levantarse de una silla, flexionar el cuello o mantener la mirada conjugada vertical superior de forma mantenida; en los pacientes con miastenia estas pruebas pondrán de manifiesto la fatigabilidad muscular.

Una vez establecida la sospecha clínica, ésta deberá ser confirmada con las exploraciones complementarias.





5.2- Prueba con fármacos anticolinesterásicos: Test del edrofonio o de Tensilon®

En los pacientes en que exista un "signo guía" evidente (ptosis palpebral o paresia oculomotora) se administra vía iv el edrofonio, primero 2 mgr y en caso de no existir respuesta otros 8 mgrs a los 30 segundos. En caso de existir mejoría está se producirá en 30-60 segundos desapareciendo a los 4-5 minutos.

Al realizar la prueba pueden aparecer efectos secundarios muscarínicos como náuseas, vómitos, dolores abdominales e incluso bradicardia; por este motivo es preciso contar con atropina a la hora de realizar este test.

5.3- Estudios neurofisiológicos

Los estudios neurofisiológicos indagarán la existencia de alteración de la unión neuromuscular. Se utilizan dos tipos de estudios:

Estimulación repetitiva.

Se estimula de forma secuencial y con intensidad supra-maximal un nervio periférico y se recoge el potencial de acción muscular compuesto. En la **miastenia** al estimular a baja frecuencia (3 Hz) se observa una caída de la amplitud del potencial hacia el 40-50 estímulo. Se considera patológico si dicho decremento excede el 10% de la amplitud inicial

Estimulación repetitiva.

Se estimula de forma secuencial y con intensidad supra-maximal un nervio periférico y se recoge el potencial de acción muscular compuesto. En la miastenia al estimular a baja frecuencia (3 Hz) se observa una caída de la amplitud del potencial hacia el 4º-5º estímulo. Se considera patológico si dicho decremento excede el 10% de la amplitud inicial

Electromiografía de fibra aislada.

Esta técnica utiliza un electrodo de aguja con una superficie activa muy pequeña, esto permite buscar los potenciales de acción de dos fibras musculares pertenecientes a la misma unidad motora. En condiciones normales existe una mínima diferencia entre la aparición de ambos potenciales (se denomina Jitter). En la miastenia dicho jitter está aumentado.

5.4- Anticuerpos anti-receptor de acetilcolina (AcRach)

La positividad de los AcRach confirmará el diagnóstico de miastenia. Así los AcRach son positivos en el 50% de las miastenias oculares y en el 85-90% de las generalizadas. Las cifras de Ac no guardan relación con la gravedad de la miastenia pero a nivel individual constituyen un buen marcador del tratamiento. En pacientes con remisión completa la persistencia de Ac aumenta la probabilidad de recaída.

En aquellos casos en que la determinación de AcRach sea negativa se determinarán los anticuerpos anti-MuSK presentes en el 35-45% de los casos de miastenia generalizada seronegativa.

5.5- Otras exploraciones complementarias

En los pacientes con miastenia será preciso realizar TAC torácico para valorar la presencia de hiperplasia tímica o timoma.

Además de la exploraciones encaminadas a confirmar la existencia de una alteración en el funcionamiento de la unión neuromuscular deberán solicitarse otra serie de exploraciones complementarias:

- **Analítica sanguínea** incluyendo: Perfil tiroideo, ANA, factor reumatoideo,, anticuerpos anti-microsomales y anto-tiroideos.
- **RM encefálica** (en los casos en que sólo exista alteración de musculatura extraocular).

6.- TRATAMIENTO

6.1- Tratamiento sintomático: Inhibidores de la acetilcolinesterasa.

Grupo de fármacos que aumentan la disponibilidad de acetilcolina en la unión neuromuscular al disminuir la actividad de la acetilcolinesterasa.

El tratamiento con anticolinesterásicos es un tratamiento sintomático y suele constituir el tratamiento inicial en la mayoría de los casos

Piridostigmina (Mestinón®, comprimidos de 60 mgrs).

Unica presentación vo

Dosificación variable: 30 a 60 mgrs cada 4,6 u 8 horas dependiendo de la respuesta clínica.

Efectos secundarios más frecuentes: Hiperactividad gastrointestinal, aumento de salivación y de secreciones bronquiales.



6.2- Tratamiento etiopatogénico.

6.2.1- Corticoides.

El más utilizado es la Prednisona.

Dosificación: Se recomienda iniciar con dosis de 1 mg/kg peso/día (algunos autores prefieren iniciar con dosis bajas -20 o 30 mgrs/día- e ir ascendiendo progresivamente). A los tres meses de tratamiento y según la respuesta clínica las dosis se disminuirán progresivamente y se intentará un régimen a días alternos con la menor dosis posible.

Efectos secundarios: En tratamientos prolongados puede aparecer hábito cushingoide, hiperglucemia, hipertensión, úlcera gastroduodenal, osteoporosis, cataratas y susceptibilidad a las infecciones.

Para intentar paliar los efectos secundarios se aconseja: dieta hipocalórica e hiposódica, protectores gástricos, suplementos de calcio y vitamina D.

6.2.2- Azatioprina (Imurel®, comprimidos de 50 mgrs)

Se utiliza en pacientes que se controlan mal con inhibidores de la acetilcolinesterasa y corticoides o como "ahorrador de corticoides". Inicio del efecto terapéutico es lento, no aparece hasta los 4-6 meses de tratamiento Su actividad puede monitorizarse con la actividad de la tiopurinametiltransferasa o de forma más sencilla valorando el aumento del VCM de los hematíes.

Dosis: 2-3 mgrs/kg peso/día. Suele iniciarse con 50 mgrs al día y posteriormente ascender hasta 150 o 200 mgrs/día

Efectos secundarios: hepato y mielotoxicidad. Se recomienda recuento sanguíneo periódico fundamentalmente en el primer año de tratamiento.

Otros tratamientos inmunosupresores que pueden emplearse en la miastenia son:

Ciclosporina, Ciclofosfamida, Metotrexato, Mofetil Mico fenolato y más recientemente Tacrolimus y Rituximab.

6.2.3- Otros tratamientos:

Plasmaféresis.

La plasmaféresis produce una rápida mejoría de la sintomatología, aunque su efecto tiene una corta duración (entre 6 y 10 semanas). Su uso se recomienda en crisis miasténicas , de forma previa a ala timectomia o ante la ineficacia de otros regímenes terapéuticos.

Para su realización se precisa una vía venosa y las complicaciones son las derivadas de los cambios rápidos de volumen plasmático (hipotensión, hipoalbuminemia..)

Inmunoglobulinas intravenosas.

Este tratamiento produce mejoría rápida de la sintomatología miasténica pero tiene un efecto más duradero que la plasmaféresis (hasta varios meses). Se recomienda el tratamiento con 400 mgr/Kg peso / día durante 5 días consecutivos. El efecto secundario más frecuente es la reacción seudogripal (fiebre, cefalea, mialgias...). Más raramente puede aparecer meningitis aséptica o insuficiencia renal. Las indicaciones de las inmunoglobulinas son las mismas que las de la plasmaféresis.



7.- EL TIMO Y LA MIASTENIA

La hiperplasia tímica aparece en torno al 65 % de los pacientes miasténicos. En un 10-15% de los pacientes la asociación es con timoma, un tumor generalmente benigno. La asociación con timoma es mucho más frecuente en varones.

La timectomía está indicada en las siguientes situaciones:

- Siempre que se sospeche timoma. En estos casos puede ser preciso tratamiento radioterápico adyuvante.
- En pacientes menores de 50-60 años con miastenia generalizada.

No se recomienda la timectomía en formas oculares puras, en adolescentes o en pacientes ancianos

La timectomía debería ser lo más precoz posible y se considera que su beneficio es mayor en pacientes jóvenes y en los tres primeros años de evolución de la enfermedad. Globalmente produce mejoría clínica hasta en un 70% de los pacientes

El paciente deberá encontrarse en una situación clínica en el momento de plantearse la timectomía. En ocasiones se recomienda tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas o plasmaféresis previo a la intervención



8.- SITUACIONES CLÍNICAS ESPECIALES

8.1- Crisis miasténica

La crisis miasténica constituye una urgencia médica que suele motivar el ingreso del paciente en una Unidad de Cuidados Intensivos por precisarse en muchos casos de ventilación mecánica. La crisis miasténica aparece por debilidad de la musculatura respiratoria y suele estar precipitada por infecciones (casi siempre respiratorias).

En las crisis miasténicas se recomienda el tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas o plasmaféresis y suele ser necesario aumentar la dosis previa de corticoides.

8.2- Embarazo y miastenia

Al tratarse de una enfermedad que afecta de forma frecuente a mujeres jóvenes, ésta es una situación no inhabitual en la práctica clínica. Durante la gestación la situación clínica de una paciente miasténica puede verse modificada (tanto positiva como negativamente) como permanecer estable. En general, en pacientes con buena situación clínica, ésta no debería empeorar. El embarazo sólo debe ser desaconsejado en pacientes con situación muy inestable o que sigan tratamiento con inmunosupresores



Los fármacos anticolinesterásicos pueden utilizarse (excepto via iv) y, en caso de necesidad también la prednisona. Los fármacos inmunosupresores deberán ser evitados.

Si apareciese una crisis miasténica o mal control clínico puede plantearse la indicación de plasmaféresis (salvo en el primer trimestre) o inmuglobulinas intravenosas.

Habitualmente el parto será natural, si la paciente está débil y con poco trabajo de parto será necesaria la cesárea. Es frecuente un empeoramiento de la miastenia en el periodo puerperal.

No está contraindicada la lactancia aunque la madre tome corticoides.

8.3- Miastenia neonatal

Alrededor de un 10% de los hijos de madres miasténicas pueden presentar signos de miastenia al nacimiento o en las 24 horas siguientes. La remisión de los síntomas aparece en torno a las tres semanas. El tratamiento aconsejado es anticolinesterásicos y medidas de soporte incluyendo soporte ventilatorio.

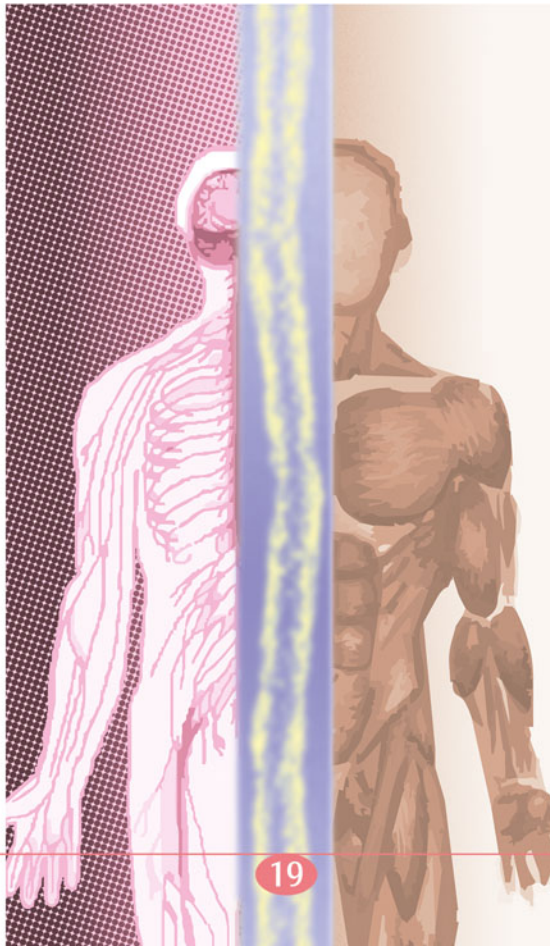
8.4- Anestesia y cirugía

Toda intervención quirúrgica en un paciente miasténico es de alto riesgo. Debería emplearse siempre que fuese posible anestesia local o regional y en caso de utilizarse anestesia general evitar los relajantes competitivos.



9.- PRONÓSTICO

La denominación de Miastenia Gravis nos informa lejos de cualquier duda de cómo era el pronóstico de dicha enfermedad antes de la instauración de tratamientos inmunomoduladores (corticoides, azatioprina, etc). En el momento actual con la generalización de tratamientos inmunosupresores y un mejor control de las posibles complicaciones el pronóstico de estos pacientes ha mejorado de forma manifiesta.



10.- ANEXOS

10.1- Clasificación de la Miastenia Gravis (Clasificación de Osserman)

Estadio I. Miastenia ocular (20%).

Estadio IIa. Miastenia generalizada leve, sin crisis, con progresión lenta y buena respuesta terapéutica (30%).

Estadio IIb. Miastenia generalizada moderada, con afectación bulbar aunque sin crisis (20%).

Estadio III. Miastenia aguda de curso fulminante, con progresión rápida de la sintomatología y pobre respuesta terapéutica. Alta incidencia de timoma. Crisis de insuficiencia respiratoria. (11%).

Estadio IV. Miastenia de aparición tardía. (9%).

10.2 ALTERACIONES DE LA TRANSMISIÓN NEUROMUSCULAR PROVOCADAS POR FARMACOS.

INTRODUCCIÓN:

Los pacientes con miastenia gravis (MG) pueden ver como empeora su situación clínica con el uso de diversos fármacos. Algunos de estos fármacos son usados en situaciones poco habituales y en ámbito hospitalario, pero muchos de ellos son manejados de forma habitual para tratar dolencias muy prevalentes en las consultas de medicina general.

A grandes rasgos, los efectos adversos, sobre la TNM de estos fármacos pueden deberse bien a un efecto presináptico (por reducción de la liberación de acetilcolina o del flujo de calcio al interior de la terminal nerviosa) que sería el efecto principal de los anestésicos, o por un efecto postsináptico (por bloqueo del receptor por anticuerpos o por efecto similar al del curare que produce un bloqueo competitivo no despolarizante del receptor o de los bloqueantes despolarizantes que activan el receptor causando una despolarización sostenida). En muchos casos puede haber una combinación de ambos efectos. En ocasiones puede haber también un efecto sobre la propia membrana de la fibra muscular.

La mayor parte de las comunicaciones de efectos adversos sobre estos fármacos son descripciones de casos aislados y no hay muchas evaluaciones a nivel experimental. Por el hecho que existan casos puntuales que relacionan algunos fármacos con MG no debería descartarse su posible uso cuando el beneficio terapéutico lo justifique, siendo aconsejable mantener la observación ante la aparición de síntomas de la enfermedad.

Ante la elección de un fármaco puede haber muy pocas contraindicaciones absolutas, salvo el uso de toxina botulínica o la D-Penicilamina. En los demás casos se deberán valorar el uso de posibles alternativas, y en caso de no existir, extremar la vigilancia durante el periodo de tratamiento por si aparecen síntomas de debilidad. La retirada del agente responsable conduce a la mejoría clínica en la mayoría de las ocasiones.

ANALGÉSICOS

Generales

En la anestesia se pueden utilizar anestésicos generales inhalados (fluoranos) en combinación con óxido nitroso, sin necesidad de usar agentes bloqueantes neuromusculares (BNM). De igual modo pueden utilizarse anestésicos generales inyectables con la precaución de un control postoperatorio adecuado.

Locales

Es muy improbable que los anestésicos locales puedan producir debilidad muscular.

El uso habitual de anestésicos locales para extracciones dentales o intervenciones de pequeñas lesiones cutáneas no supone un riesgo significativo de empeoramiento.

ANSIOLÍTICOS. HIPNÓTICOS. MIORRELAJANTES. ANTIESPÁSTICOS

Los ansiolíticos e hipnóticos son un grupo farmacológico constituido principalmente por benzodiazepinas que ejercen su mecanismo de acción a nivel central sobre receptores serotoninérgicos o del GABA. Están contraindicados en la MG según ficha técnica. En la literatura se recogen descripciones aisladas de empeoramiento o precipitación de MG subclínica. En caso de sobredosis es conocida su capacidad de depresión del centro respiratorio y es obvio que no deberían usarse en aquellos pacientes con MG en situación de afectación respiratoria, al igual que decíamos antes lo mismo con los opioides.

Dentro de los miorrelajantes centrales, que no actúan a nivel de la placa motora (BNM), tanto el carisoprodol como el metocarbamol son ansiolíticos derivados del meprobamato y están también contraindicados en la ficha técnica en caso de MG. El tetracepam es una benzodiazepina que recoge también las advertencias de su grupo ya mencionadas anteriormente. La ciclobenzaprina sin embargo es un derivado de los antidepresivos tricíclicos en el que debe considerarse su efecto anticolinérgico (ver más adelante).

Para el uso de estos fármacos por tanto debe evaluarse bien la situación clínica de la MG considerando la relación riesgo-beneficio y usando las menores dosis indicadas y con vigilancia ante la aparición de posible síntomas.

En relación con el uso de antiespásticos como el baclofeno y tizanidina no están descritas interacciones.

El tratamiento con toxina botulínica ha provocado crisis miasténicas, siendo un fármaco con una contraindicación absoluta en las enfermedades de TNM. Actúa bloqueando la liberación de acetilcolina en la terminal presináptica.

ANTIBIÓTICOS

Es el grupo farmacológico donde se han descrito el mayor número de efectos sobre la TNM.

Aminoglucósidos

Existen numerosas descripciones clínicas que evidencian un empeoramiento en pacientes con MG tratados con estos fármacos. Está bien estudiado el efecto de estos antibióticos (amikacina, gentamicina, kanamicina, neomicina, netilmicina, estreptomycin, y tobramicina) sobre la TNM

De los componentes del grupo la neomicina es el que mas interfiere y la tobramicina el que menos.

La debilidad es proporcional a la dosis administrada y a su concentración plasmática, siendo reversible parcialmente con el uso de anticolinesterásicos, aminopiridina y perfusión de calcio.

Debería limitarse su uso a situaciones de extrema necesidad ante ausencia de alternativas y con vigilancia clínica.

Fluoroquinolonas

Diversas comunicaciones describen empeoramientos en paciente con MG tras el tratamiento con **ciprofloxacino**, **norfloxacino** y **ofloxacino**.

Debería limitarse su uso a situaciones de extrema necesidad ante ausencia de alternativas y con vigilancia clínica.

Tetraciclinas

No se ha comunicado casos de empeoramiento sin embargo con el uso de tetraciclina, ni tampoco se han evidenciado alteraciones en la TNM con este fármaco a nivel experimental, siendo un fármaco de su grupo utilizable en caso de indicación con preferencia a los anteriores.

Macrólidos

Hay diversas comunicaciones de empeoramiento de la MG al tratar a estos pacientes con eritromicina o azitromicina, posiblemente por un efecto a nivel presináptico. También se han descrito casos más recientemente tras tratamiento con telitromicina.

Debería limitarse su uso a situaciones de extrema necesidad ante ausencia de alternativas y con vigilancia clínica.

Lincosamidas

La lincomicina y la clindamicina tienen una estructura similar a los aminoglucósidos. El efecto sobre la TNM puede revertirse administrando calcio o aminopiridina, sin embargo los anticolinesterásicos pueden agravar su efecto.

Debería limitarse su uso a situaciones de extrema necesidad ante ausencia de alternativas y con vigilancia clínica.

Glucopéptidos

La vancomicina puede potenciar el bloqueo neuromuscular de la succinilcolina.

Es un fármaco exclusivo de ámbito hospitalario que podría utilizarse en caso de indicación y con vigilancia tras una anestesia.

Poli péptidos

La polimixina B, polimixina E (colistina) y el colistimetato de sodio pueden producir empeoramiento de MG particularmente en pacientes con insuficiencia renal o cuando se usan en combinación con otros antibióticos o BNM.

Debería limitarse su uso a situaciones de extrema necesidad ante ausencia de alternativas y con vigilancia clínica.

Penicilinas

La ampicilina se ha relacionado de forma muy ocasional con empeoramiento en pacientes con MG..

No se han descrito alteraciones con el uso de otros fármacos del grupo o con el uso de cefalosporinas.

ANTIEPILEPTICOS

Difenilhidantoína

Actúa sobre la TNM a nivel pre y postsináptico. Puede aparecer una MG sintomática en pacientes tratados con fenitoína, volviendo a la normalidad al suspender la medicación.

Barbitúricos

Se ha descrito que los barbitúricos agravan la MG.

Etosuximida

No hay comunicaciones clínicas de reacciones adversas pero se ha descrito a nivel experimental la existencia de un bloqueo postsináptico. En su ficha técnica viene referido su uso con precaución en MG.

Carbamazepina

Hay descrito un caso de alteración de TNM evidenciada en la estimulación repetitiva en un paciente con sobredosis de carbamazepina. A nivel experimental se aprecia que tiene un efecto postsináptico.

Gabapentina

Se ha observado algún caso de aparición de síntomas de MG que desaparecieron tras retirar el tratamiento. A nivel experimental se aprecia aun decremento de la respuesta en la estimulación repetitiva ante dosis muy elevadas del fármaco. Se debe considerar su uso con precaución.

TERAPIA CARDIOVASCULAR

Es también un grupo importante de fármacos que puede dar lugar a síntomas en pacientes con MG.

Beta bloqueantes

Se han descrito empeoramientos de MG o presentación de síntomas de MG tras el tratamiento con oxprenolol, nadolol y propranolol. También se han descrito casos de empeoramiento con fármacos tópicos a nivel ocular como timolol y betaxolol.

Bloqueantes de canales del Calcio

Pueden empeorar la clínica de pacientes con enfermedades de TNM. Aunque el mecanismo hasta la fecha es controvertido ya que algunos tiene un efecto similar al curare a nivel postsináptico, e inhibición presináptica de la liberación de acetilcolina. En pacientes con cardiopatía sin enfermedad muscular tratados por vía oral no se modifica el electromiograma de fibra aislada. Se han descrito casos de empeoramiento tras tratamiento con verapamilo en MG y LEMS.

Deben usarse si no hay alternativa con precaución y vigilancia ante la posible reaparición de síntomas.

Procainamida

Es un antiaritmico de clase IA similar a la quinidina que produce debilidad en pacientes con MG. Parece que tiene un efecto preferente presináptico afectando a la producción de acetilcolina o su liberación., aunque también actúa a nivel postsináptico.

Quinina y Quinidina

Se han escrito varios casos de aparición de síntomas de MG en pacientes sin síntomas previos. El efecto es presináptico aunque en dosis mayores también interfiere a nivel postsináptico con efecto similar al curare. La quinina puede también potenciar la debilidad producida por los BNM despolarizantes y no despolarizantes.

No deberían utilizarse ya que existen alternativas terapéuticas.

Reserpina (rauwolfia)

Puede encontrarse este agente en algunas asociaciones de fármacos antihipertensivos y aunque no se conoce bien el mecanismo de acción se han descrito empeoramientos en MG tras su uso por vía IV.

Deberían evitarse en pacientes con MG ya que existen alternativas.

Estatinas

Se han descrito algunos casos de síntomas miasténicos en paciente tratados con estatinas. No está definido si es un efecto directo sobre la TNM o son formas de MG subclínicas, pero en la mayoría los síntomas desaparecen al retirar el tratamiento. Su uso en pacientes con MG requeriría una vigilancia ante la posible reaparición de síntomas.

TERAPIA HORMONAL

Estrógenos y Progestágenos

Aunque la causa no es bien conocida la evolución clínica de la MG es posible que pueda variar con las fases del ciclo menstrual y durante el embarazo, sugiriendo un posible efecto de las hormonas sexuales en la TNM. Se han comunicado casos aislados de empeoramiento tras tomar anticonceptivos orales, pero no existen más datos que sugieran que su uso pueda aumentar la incidencia de MG o empeorar los síntomas. También se han descrito casos aislados tras tratamiento con estrógenos, o con progestágenos.

Hormonas Tiroideas

En la literatura de hace varios años se relacionaba a la medicación antitiroidea y el tratamiento con hormonas tiroideas con agravamiento de MG. En la actualidad con los tratamientos actuales no parece haber problemas.

Estos fármacos pueden utilizarse con relativa seguridad en pacientes con MG.

PSICOTROPICOS

Antipsicóticos

La clorpromazina (fenotiazina) se ha descrito como causante de un agravamiento de la debilidad en MG a través de un efecto postsináptico de bloqueo demostrado a nivel experimental.

Deberían evitarse su uso ya que existen otras alternativas en las que no se han escrito efectos, como las dibenzodiazepinas, dibenzotiazepinas o benzixoxazoles entre otros.

Antimaniacos

El tratamiento con carbonato de litio de forma prolongada puede producir diferentes grados de debilidad. Se ha postulado un posible acumulo a nivel presináptico donde competiría con el calcio resultando en una inhibición o de la síntesis acetilcolina y reducción de su liberación. También se ha comunicado que puede aumentar la degradación de los receptores. Puede potenciar el efecto de los BNM despolarizantes y no despolarizantes. Debe evitarse su uso en pacientes con MG.

Antidepresivos

La fenelzina es un IMAO (ME) que puede potenciar los efectos de los BNM despolarizantes y además se ha asociado con niveles bajos de colinesterasa.

A nivel experimental pueden interferir en la TNM la amitriptilina, e imipramina (antidepresivos tricíclicos). Existen alternativas amplias en este grupo donde no se han descrito alteraciones como en los ISRS que carecen además de efectos secundarios anticolinérgicos.

TERAPIA EN REUMATOLOGÍA

D-Penicilamina

Pueden aparecer diversas enfermedades autoinmunes con su tratamiento. La MG puede aparecer hasta en el 7 % de pacientes que reciben este tratamiento. En la mayor parte de los casos la clínica es leve y afecta a la musculatura ocular. No parece que exista un efecto directo sobre la TNM, sino que se produce una reacción inmune contra el receptor de acetilcolina desencadenando la aparición de anticuerpos específicos. Es un fármaco que está contraindicado en la MG.

Cloroquina

Puede producir los síntomas de agravamiento por efecto directo sobre la TNM pre y postsináptico. Además puede producir una alteración de la inmunidad y desencadenar una MG similar a lo que ocurre con la D -Penicilamina. Existen alternativas de uso con otros fármacos.

TERAPIA TÓPICA OCULAR

El uso de beta bloqueantes tópicos en el tratamiento del glaucoma como timolol y betaxolol se ha asociado con empeoramiento de paciente con MG. Existen tratamientos alternativos con otros fármacos.

ANTICOLINÉRGICOS

Actúan compitiendo en los receptores muscarínicos de la acetilcolina. Son un grupo de fármacos que tiene un amplio uso como espasmolíticos (atropina, belladona, hiosciamina, dicloverina, flavoxato, propantelina) con indicaciones principalmente en enfermedades del aparato digestivo y urinario.

Otros fármacos, principalmente con efectos sobre sistema nervioso central, también tienen aunque no como efecto principal un efecto anticolinérgico (antiarrítmicos-atropina, disopiramida, propafenona-, antiasmáticos-bromuro de ipatropio-, anti-depresivos tricíclicos, antieméticos-ciclina, meclozina, escopolamina, dimenhidrato-, antihistamínicos-bromfeniramina, clorfeniramina, hidroxizina, ciproheptadina, difenhidramina, triprolidina-, antiparkinsonianos-amantadina, trihexilfenidilo, benztropina, biperideno-, antipsicóticos, antiulcerosos-pirezepina-, relajantes musculares-baclofeno, orfenadrina-, otros-papaverina-.

Por su efecto antimuscarínico pueden enmascarar los síntomas muscarínicos de una crisis colinérgica en pacientes tratados con anticolinesterásicos motivo por el debe utilizarse preferiblemente fármacos alternativos o en caso de uso aumentar la vigilancia.

CONTRASTES YODADOS

Hay descripciones aisladas de empeoramiento de MG o aparición de crisis tras el uso de contrastes yodados. Sin embargo en un estudio retrospectivo no se ha encontrado una clara relación.

MAGNESIO Y OTROS ELECTROLITOS

Los pacientes con alteración de la TNM son más sensibles a las concentraciones de Mg habiéndose descrito un empeoramiento con el uso de Mg a pesar de tener concentraciones normales o sólo ligeramente elevadas. Este efecto se ha descrito sobre todo en la administración parenteral de Mg (con el uso de sulfato de magnesio para tratamiento de la eclampsia, control hemodinámica en el periodo postoperatorio inmediato, o al reponer deplecciones severas como en el alcoholismo crónico) pero también se ha visto tras la administración oral, debiendo ser cuidadosos a la hora de prescribir laxantes o antiácidos que contengan Mg, sobre todo en pacientes con insuficiencia renal o enfermedades gastrointestinales.

La disminución de la concentración de potasio (hipokaliemia) produce debilidad al disminuir la excitabilidad de las membranas musculares. Los diuréticos pueden agravar la MG por depleción de potasio de forma mas evidente si se esta en tratamiento con corticoides.

No se conoce bien como influye la hipocalcemia en la TNM, aunque se ha relacionado con el empeoramiento observado en MG tras la administración de lactato de sodio IV, o en las plasmaféresis con el aporte de citrato en el reemplazamiento de líquidos.

MISCELÁNEA

El interferón alfa puede inducir el desarrollo de una MG, pero además también se ha comunicado el agravamiento de los síntomas de MG, incluso con aparición de crisis miasténica durante su tratamiento.

Los diuréticos pueden empeorar al paciente con MG posiblemente por perdida de potasio. Los pacientes con MG son sensibles a la hipokaliemia o incluso a niveles en limites inferiores. Se ha descrito un caso de aparición de clínica miasténica tras administración de toxina antitetánica.

Edita:



C/ Llano de las Fuentes s/n
1450 Fernán-Núñez
Córdoba
ESPAÑA
Tel.: 629 327 674
www.aemiastenia.org
aemiastenia@terra.es
aemiastenia@aemiastenia.org

AEM es miembro de ASEM, FEDER,
EURORDIS y CCEC



FEDERACIÓN ASEM
FEDERACIÓN ESPAÑOLA DE
ENFERMEDADES NEUROMUSCULARES

www.asem-esp.org
asem15@suport.org



andalucia@enfermedades-raras.org
Federación Española de
Enfermedades Raras.



Coalición de
Ciudadanos con
Enfermedades
Crónicas
www.coalicion.org



EURORDIS
Rare Diseases Europe
Tel. 33 (1) 56 53 52 10
www.eurordis.org
eurordis@eurordis.org

Patrocina:



FEDERACIÓN PROVINCIAL DE ASOCIACIONES DE PERSONAS
CON DISCAPACIDAD FÍSICA Y ORGÁNICA DE SEVILLA



Fundación ONCE

MIASTENIA GRAVIS

GUÍA DE ACTUACIÓN CLÍNICA

