

## **PATOLOGÍA NEUROINMUNE AGUDA Y GRAVE.**

### **I. ILLA**

Un cuadro de debilidad muscular aguda, secundario a una afección del sistema nervioso periférico, puede ser debido a la alteración de cada uno de los componentes de la unidad motora (UM).

El diagnóstico diferencial incluye múltiples etiologías. Por lo tanto, deberá encaminarse a realizar, mediante la historia clínica, semiología y exploraciones complementarias, inicialmente, un diagnóstico topográfico y, posteriormente, etiológico hasta llegar al diagnóstico inmunológico.

#### **Historia clínica**

- 1** Una historia clínica detallada, deberá incluir datos acerca del posible consumo de ciertos alimentos –de gran interés ante la sospecha de botulismo– el contacto, accidental o voluntario, con tóxicos, y el antecedente de tratamientos farmacológicos.
- 2** De los antecedentes familiares, se deberán recoger los datos acerca de las entidades como la porfiria o las parálisis periódicas.
- 3** El síndrome de Guillain-Barré (SGB), con frecuencia, es precedido por un cuadro infeccioso de vías respiratorias altas, o diarreico, con una latencia aproximada de semanas.
- 4** La musculatura inicialmente afecta, la presencia de diferentes síntomas acompañantes pueden ser orientativas de ciertas entidades; como, por ejemplo, el botulismo, o el Síndrome de Guillain Barre (musculatura bulbar ) y acompañado de sintomatología vegetativa.
- 5** Una rápida instauración del cuadro, en pocos minutos, puede ser sugestiva de parálisis periódica, y en pocas horas, del consumo de marisco o picadura de serpiente. En cambio, en el SGB, el cuadro se instaura de forma más progresiva, en general.
- 6** Deberá investigarse la presencia de potenciales desencadenantes; como fármacos (en la miastenia), infecciones (miastenia), o ejercicio (parálisis

periódicas).

- 7 Los antecedentes de episodios similares, o un curso remitente-recidivante, pueden ser sugestivos de miastenia o parálisis periódicas. por ejemplo

## **Exploración**

- 1 La presencia de hipoarreflexia es característica, aunque no exclusiva, de los procesos de afectación neurógena. En los casos de miastenia, los reflejos musculares profundos permanecen normales
- 2 La presencia de un déficit sensitivo o de síntomas sensitivos positivos, en forma de parestesias, son un dato de gran valor localizador. Y permiten descartar una afectación exclusiva de la neurona motora, de la unión neuromuscular o del músculo.
- 3 Los hallazgos sugestivos de afectación del sistema nervioso autónomo (midriasis, alteraciones del ritmo o del control de la tensión arterial) pueden ser también de gran importancia en casos de SGB, botulismo o SEL.

## **Exploraciones complementarias**

Diversas exploraciones complementarias, según la sospecha etiológica, pueden ser de gran ayuda en el diagnóstico, tanto topográfico como etiológico.

- 1 Los niveles plasmáticos de enzimas musculares son elevados en los casos de afectación muscular primaria y en las parálisis hipopotasémicas (aunque no siempre; por ejemplo, en la miopatía hipertiroidea). En general, son normales en el resto de entidades.
- 2 La determinación del potasio puede ser de gran utilidad, en caso de sospecha de parálisis hipo o hiperpotasémica.
- 3 Según sospecha, otros estudios analíticos pueden ser necesarios para el diagnóstico etiológico. Por ejemplo: anticuerpos antirreceptor de acetilcolina y estudio de porfirinas.
- 4 El estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR) puede poner de manifiesto la

presencia de disociación albúmino-citológica, característica del SGB.

- 5 El estudio de las conducciones nerviosas, la electroneurografía y la electromiografía son imprescindibles. Aportan una valiosa información para el diagnóstico topográfico y permiten diferenciar entre una afectación miopática y una neurógena. Generalmente, en este último caso, puede diferenciar entre lesiones primariamente axonales y desmielinizantes. El conjunto de datos permite definir la distribución de la afectación y la intensidad de la lesión.
6. En los casos de sospecha de una alteración de la unión neuromuscular, la estimulación repetitiva y la electromiografía de fibra aislada permiten la confirmación de ésta y determinan si se trata de una alteración pre o postsináptica.

**Tabla I.** Diagnóstico diferencial de la debilidad muscular aguda

---

**Nervio periférico y raíces nerviosas**

- 1 Síndrome de Guillain-Barré
- 2 Neuropatía del enfermo crítico
- 3 Porfiria aguda intermitente
- 4 Difteria
- 5 Intoxicación por organofosforados
- 6 Intoxicación por arsénico
- 7 Parálisis por garrapata
- 8 Hipofosfatemia aguda
- 9 Intoxicación por marisco (mejillones)
- 10 Fármacos

**Unión neuromuscular**

- 1 Miastenia
- 2 Síndrome de Lambert-Eaton
- 3 Botulismo
- 4 Hipermagnesemia
- 5 Mordedura de serpiente
- 6 Fármacos

**Músculo**

- 1 Miopatía del enfermo crítico
- 2 Miopatía inflamatoria
- 3 Hipopotasemia
- 4 Hiperpotasemia
- 5 Parálisis periódicas hereditarias o adquiridas
- 6 Rabdomiolisis

## SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ (SGB)

### A Conceptos generales

- 1 Se trata de una entidad autolimitada, definida clínicamente y caracterizada por la presentación de manera aguda de un cuadro simétrico de debilidad muscular flácida e hipoarreflexia, en ausencia o con leves síntomas de afectación sensitiva y disfunción autonómica variable. En la actualidad, es la causa más frecuente de parálisis flácida aguda y afecta a pacientes de todas las edades.
- 2 La presencia de acontecimientos precedentes es frecuente, pero no esencial para el diagnóstico. Lo más frecuente es la infección bacteriana (diarrea por *Campylobacter jejuni*) o vírica como cuadro de vías respiratorias altas.
- 3 Aunque la etiología y la patogenia son desconocidas, se ha implicado a la respuesta inmune organoespecífica desencadenada por un agente infeccioso en la patogénesis del SGB, por reacción cruzada con tejidos nerviosos (teoría de la mímica molecular). Éste induciría una respuesta inmune, dada la presencia de epítomos homólogos que reaccionan con los antígenos de superficie del nervio periférico, en la superficie de las células de Schwann.

### Manifestaciones clínicas

- 1 La principal característica clínica es :
  - la presencia de un cuadro de debilidad muscular, relativamente simétrica, y de predominio proximal.
  - de presentación aguda y rápidamente progresiva, que puede variar desde una mínima debilidad de extremidades inferiores hasta la parálisis total de la musculatura de las extremidades y tronco, bulbar, facial y de la musculatura extrínseca ocular.
  - La progresión de la debilidad cesa a las cuatro semanas y, habitualmente, se inicia la recuperación a las 2-4 semanas tras la

detención de la progresión.

- La arreflexia es la otra característica clínica requerida para el diagnóstico. La más frecuente es la arreflexia universal, aunque puede presentarse una arreflexia distal con hiporreflexia proximal.
- Es frecuente la disfunción autonómica en forma de taquicardia u otras arritmias, hipotensión postural, hipertensión arterial y síntomas vasomotores.

### Variedades anatomoclínicas

Actualmente se considera el SGB como un espectro clínico que comprende un grupo heterogéneo de entidades. Se han propuesto diferentes clasificaciones.

Basada en el tipo de fibras afectas y el patrón clínico: .

#### **1 Afectación desmielinizante predominante, acompañada o no de degeneración axonal secundaria: polirradiculopatía inflamatoria desmielinizante aguda**

- a Se trata de la forma más prevalente en países occidentales (85-90%).
- b Desencadenado, en la mayoría de ocasiones, por el antecedente de una infección que provoca una respuesta autoinmune dirigida contra la superficie de la célula de Schwann o la mielina con epítipo diana desconocido.
- c La desmielinización y un grado variable de infiltración linfocítica es el sustrato patológico subyacente. En los casos de afectación grave puede acompañarse de degeneración axonal, determinante de la velocidad de recuperación, déficit residual y pronóstico.
- d Electrofisiológicamente, los hallazgos son sugestivos de desmielinización.

#### **2 Afectación axonal predominante, degeneración axonal con un grado leve o en ausencia de desmielinización: neuropatía aguda sensitivomotora axonal (AMSAN)**

- a La presentación clínica es con un inicio fulminante de parálisis grave y

déficit sensitivo.

**b** Se produce una afectación de fibras motoras y sensitivas.

**c** La respuesta inmune primaria se supone dirigida contra el axón (basado en características clínicas, electrofisiológicas y patológicas). Estudios autópsicos recientes han confirmado el concepto de degeneración axonal primaria sin desmielinización significativa.

### **3 Neuropatía aguda motora axonal (AMAN)**

**a** Representa el 10-20% de los SGB. La afectación clínica y electrofisiológica es puramente motora.

**b** El término fue introducido con las descripciones de parálisis ascendentes agudas observadas en niños de las zonas rurales del norte de China, y presentadas como epidemias de verano.

**c** El 76% presentaba anticuerpos contra *C. jejuni* (estrechamente asociado con el antecedente de infección por *C. jejuni*) y una proporción considerable de IgG anti-GM1.

**d** El patrón electrofisiológico y patológico correspondía con neuropatía motora axonal.

### **4 Síndrome de Miller-Fisher (SMF)**

**a** Clínicamente caracterizado por la presencia de oftalmoplejía, ataxia y arreflexia.

**b** Desencadenado en muchas ocasiones por una infección entérica.

**c** Presenta un patrón característico de anticuerpos antigangliósido anti-GQ1b de la clase IgG que reconocen epítomos expresados específicamente en el nodo de nervios oculomotores. Dichos anticuerpos están presentes en el 90% de pacientes en la fase aguda y presentan reacción cruzada con epítomos de ciertas cepas de *C. jejuni*, y sugieren así la posibilidad de mímica molecular.

### **Estudios de LCR**

**a** Inicialmente presenta valores normales y muestra, alrededor de la primera semana, un aumento de las proteínas (por término medio, 120 mg/dL) con mínima o ausente pleocitosis linfocitaria,  $<10$  linfocitos/mm<sup>3</sup> (disociación

albuminocitológica).

- b** Entre 10-50 células/mm<sup>3</sup> puede ser una variante. Cifras mayores de 50 células/mm<sup>3</sup>, junto con un cuadro clínico compatible, deben hacer reconsiderar el diagnóstico o considerar una primoinfección por VIH.

### Estudios electrofisiológicos

- a** El hallazgo más frecuente es la presencia de una polineuropatía multifocal desmielinizante (enlentecimiento de las velocidades de conducción, alargamiento de las latencias distales, presencia de bloqueos de la conducción, dispersión temporal, ausencia de ondas F o alargamiento de las latencias mínimas), asociado a la presencia de degeneración axonal secundaria (presencia de potenciales de denervación en el registro en reposo), que suele aparecer a partir de la segunda o tercera semana.
- b** En el registro electromiográfico, durante la contracción voluntaria, lo más frecuente es la presencia de un patrón de reclutamiento reducido.
- c** En un 20% de pacientes, los estudios iniciales pueden estar dentro de la normalidad. En estos casos, la realización de estudios de manera secuencial puede poner de manifiesto la presencia de la polirradiculoneuropatía.
- d** Un reducido grupo de pacientes presenta exclusivamente hallazgos sugestivos de degeneración axonal (ausencia o reducción grave de la amplitud de los potenciales de acción con velocidades de conducción relativamente preservadas). La presencia, en estos casos, de signos de denervación de manera temprana puede ser útil para diferenciarlo de los casos en que los nervios son inexcitables por la presencia de intensa desmielinización.

**Existe un algoritmo , elaborado por el grupo de estudio de SGB holandés, que pretende predecir el pronóstico de los pacientes con esta patología.**

## Estudios inmunológicos

- a** En la actualidad están disponibles tan sólo en laboratorios especializados, pero su determinación es de gran utilidad para la comprensión de la fisiopatogenia del SGB y en ocasiones pueden ser útiles para el diagnóstico.
- b** Se han descrito diferentes especificidades de anticuerpo antigangliósido en el SGB. La más sólida asociación es la presencia de anticuerpo de la clase IgG anti-GQ1b en, aproximadamente, el 96% de pacientes en el SMF, y resulta de gran ayuda para la confirmación diagnóstica en caso de sospecha clínica. Los títulos de anticuerpos correlacionan además con la evolución clínica.

## Otros estudios complementarios

La realización de otros estudios, como determinaciones específicas en suero o LCR, cultivos microbiológicos, serologías o estudios electrofisiológicos específicos, puede ser útil en el diagnóstico diferencial: (alteración del metabolismo de las porfirinas, polineuritis diftérica, poliomielitis, botulismo, enfermedad de Lyme, intoxicación por metales pesados).

## Tratamiento

### Soporte vital

- a** Los avances en los cuidados médicos de soporte y cuidados intensivos han reducido la mortalidad del SGB a menos del 4%. Los pacientes diagnosticados deben ser ingresados en centros especializados y dotados de unidad de cuidados intensivos.
- b** Deben ser sometidos a monitorización de la capacidad vital, dado que hasta un 30% precisa intubación y ventilación mecánica.
- c** Si el paciente precisa soporte ventilatorio durante más de tres semanas,



deberá considerarse la realización de traqueostomía, a fin de evitar las complicaciones relacionadas con la intubación endotraqueal prolongada.

- d** No debe descuidarse la fisioterapia respiratoria para un drenaje adecuado de las secreciones. Las infecciones son frecuentes y deben ser identificadas y tratadas precozmente.
- e** La monitorización de función y ritmo cardiaco, así como de la tensión arterial, permitirá detectar de manera precoz alteraciones tratables.
- f** Es necesario mantener un estado nutricional adecuado, mediante la colocación de una sonda o administración parenteral de nutrientes.
- g** Debe instaurarse tratamiento profiláctico de trombosis venosa profunda.
- h** A fin de evitar contracturas deberá iniciarse de manera precoz movilizaciones articulares pasivas.

### **Tratamiento inmunomodulador**

La decisión de iniciar un tratamiento inmunomodulador está basada en la gravedad y el tiempo transcurrido entre el inicio de la clínica y el diagnóstico. Aquellos pacientes con una afección leve, que pueden caminar sin ayuda, o aquellos en los que han transcurrido varias semanas desde el inicio de la clínica, son los que menos se beneficiarán del tratamiento.

### **Inmunoglobulinas intravenosas**

Por su seguro perfil de efectos adversos y su eficacia semejante a la plasmaféresis, demostrada en estudios controlados, así como su disponibilidad y facilidad de administración las IgV se consideran el tratamiento de elección en el SGB.

Se administra un total de 2 g/kg de peso preferiblemente durante cinco días (400 mg/kg/día). El antecedente de reacción anafiláctica tras la administración de Ig es una contraindicación para el tratamiento. Aunque, si es necesaria, la administración previa de 1-2 mg/kg de hidrocortisona reduce el riesgo. Los pacientes con déficit de IgA con frecuencia tienen anticuerpos anti-IgA, por lo que la administración de Ig está

generalmente contraindicada. De cualquier manera, se han utilizado, con éxito, Ig con bajo contenido de IgA.

**Hay estudios recientes muy interesantes sobre la biodisponibilidad de las Igev y su relación con la eficacia, o con la administración de una segunda tanda de Igev.**

### **Plasmaféresis**

Ha demostrado su eficacia en estudios controlados, con un beneficio inequívoco cuando se administra en las dos primeras semanas: acorta el tiempo de necesidad de la ventilación asistida y acelera la mejoría clínica. Debe tenerse en cuenta la disponibilidad de buenas vías periféricas para su realización. Dado que esto no es siempre posible, puede ser necesario canalizar una vía central (subclavia o yugular), lo que debe considerarse a la hora de indicar este tratamiento.

Se realiza cuando las Igev no están disponibles o en aquellos pacientes que no han mejorado con el tratamiento con Igev.

Se realizan intercambios totales de plasma de 200-250 cm<sup>3</sup>/kg (dosis diaria de 40 cm<sup>3</sup>/kg en mujeres y 45 cm<sup>3</sup>/kg en varones, en cada sesión), en 4-6 sesiones de 2-4 L cada una, durante 5-14 días, a días alternos. No existen evidencias de que el aumento de la dosis de intercambios, aunque el paciente no haya mejorado clínicamente y permanezca conectado al respirador, aumente la probabilidad de respuesta favorable.

Sin embargo, aquellos pacientes que, tras una mejoría inicial, presentan un empeoramiento clínico a los 7-14 días se pueden beneficiar del reinicio de la plasmaféresis.

## **CRISIS MIASTENICA**

### **CONCEPTO**

La crisis miasténica se define como aquella situación en la que un paciente con historia conocida o no de miastenia presenta una debilidad muscular importante que precisa ventilación mecánica para poder mantener una correcta función respiratoria. Se considera que entre un 15 y un 20% de los pacientes con MG presentarán una crisis ya sea al inicio de la enfermedad o a lo largo de la evolución, siendo los 2 primeros años el período más probable. El pronóstico ha mejorado considerablemente y la mortalidad ha descendido, debido a la mejoría en los sistemas de ventilación de las unidades especializadas de críticos y a la utilización de tratamientos inmunomoduladores como inmunoglobulinas o plasmaféresis. Hace 50 años la mortalidad estimada de la crisis miasténica era de hasta el 50-80% y en la actualidad se sitúa en torno al 4%.

### **ASPECTOS CLÍNICOS**

La insuficiencia respiratoria característica de la crisis miasténica puede ser secundaria a una debilidad extrema de la musculatura respiratoria intercostal y diafragmática, o a la obstrucción de la vía aérea superior por debilidad de la musculatura respiratoria alta.

Asociados al fracaso de la musculatura ventilatoria se deben buscar otros signos de afectación bulbar, como voz nasalizada, disartria, dificultad para tragar líquidos, sólidos e incluso regurgitación nasal de los alimentos. La disfagia grave puede ocasionar broncoaspiración de secreciones respiratorias o incluso obstrucción de la vía aérea superior. En ocasiones el paciente puede presentar también debilidad de la musculatura mandibular, manifestándose como claudicación con la masticación o imposibilidad para cerrar la boca, teniendo que sujetarse la barbilla con la mano. La dificultad para la movilización del bolo alimenticio dentro de la boca es un signo de debilidad lingual. Cuando existe debilidad facial importante,

los pacientes no pueden mantener el aire dentro de la boca o cerrar los ojos contra resistencia y es característica la sonrisa horizontalizada. Finalmente, la musculatura cervical puede verse también afectada, con síntomas variables como dificultad para la flexión contra resistencia del cuello o incluso un síndrome de la cabeza caída.

**En la actualidad un porcentaje muy significativo de los pacientes que entran en crisis pertenecen al grupo de MG MuSK.**

## **DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL**

La mayoría de los pacientes que acuden a urgencias por una crisis miasténica ya estaban diagnosticados previamente de MG, por lo que el protocolo terapéutico del equipo que los atiende debe estar bien definido. Un pequeño grupo de pacientes se presentan con una insuficiencia respiratoria de origen indeterminado y es preciso realizar un diagnóstico diferencial amplio antes de concluir que el cuadro se debe a una crisis miasténica.

Se deben considerar en este caso:

- botulismo,
- miopatías inflamatorias o metabólicas,
- síndrome de Eaton-Lambert,
- síndrome de Guillain-Barré,
- enfermedad de neurona motora, o
- lesiones centrales a nivel bulbo-medular también pueden presentar debilidad bulbar asociada a insuficiencia respiratoria subaguda.

**Es importante diferenciar y desmitificar la crisis miasténica de la crisis colinérgica.** La mayoría de pacientes con MG toman anticolinesterásicos, en muchas ocasiones a demanda según los síntomas. Las dosis altas y continuadas de estos fármacos son capaces de inducir debilidad muscular generalizada, indistinguible de la debilidad miasténica, acompañada de síntomas de intoxicación muscarínica como la producción de secreciones respiratorias, sialorrea, miosis,

lagrimeo, dolor abdominal y diarrea, diaforesis, fasciculaciones, náuseas y vómitos y alteración del ritmo cardíaco (bradicardia mantenida con posibilidad de desarrollar arritmias). En la práctica clínica las crisis colinérgicas son extremadamente infrecuentes;

El tratamiento inicial consiste en suprimir la medicación anticolinesterásica, en un medio hospitalario donde el paciente sea controlado estrechamente y pueda recibir asistencia ventilatoria si la precisa.

## FACTORES DE RIESGO

- Los factores precipitantes de la crisis miasténica pueden estar en relación con la situación basal del paciente o bien con problemas médicos independientes de la MG. En el primer caso el timoma es un factor a tener en cuenta, pues los pacientes con timoma desarrollan crisis miasténicas con mayor frecuencia que el resto de pacientes con MG. Pueden aparecer recidivas de timoma hasta 20 años después de la primera timectomía.
- También se ha observado que los pacientes ingresados por crisis son de edad ligeramente mayor que aquellos con MG hospitalizados que no presentan una crisis.
- En los pacientes con anticuerpos anti-MuSK se ha descrito una mayor tasa de crisis miasténica, llegando hasta el 45%.
- En el caso de los desencadenantes independientes de la MG el principal es la infección respiratoria, siendo otros la sepsis urinaria, las intervenciones quirúrgicas, el estrés, el embarazo y la toma de fármacos que alteran la transmisión neuromuscular.
- En pacientes tratados con inmunosupresores hay que recordar que una infección oportunista o la reactivación de una infección crónica (tuberculosis) puede también ser la causa de un agravamiento de los síntomas de la MG.
- Por último, el factor más frecuente en estos momentos es probablemente el descenso rápido de los fármacos inmunosupresores.
- También puede haber un empeoramiento de los síntomas de la MG en pacientes que empiezan a tomar tratamiento con corticoides. Típicamente, ocurre entre los primeros 7 y 10 días de tratamiento y puede pasar 1 semana más hasta que el paciente empieza a mejorar. Los pacientes con miastenia generalizada y clínica bulbar importante son los que tienen mayor riesgo de empeorar. En estos casos se recomienda iniciar el tratamiento estando el paciente ingresado en el hospital, durante unos 10 días y con un estrecho control de la función ventilatoria.

## **FÁRMACOS QUE PUEDEN AFECTAR A LA MIASTENIA GRAVIS:**

### **Contraindicados:**

- D penicilamina.

### **Usar con gran precaución:**

- Telitromicina ( usar sólo si no hay otra opción posible)

### **Fármacos que aumentan la debilidad en la mayoría de pacientes:**

- Aminoglucósidos (Gentamicina, Kanamicina, Neomicina, streptomina, tobramicina).
- Curare y derivados.
- Fluoroquinolonas (Ciprofloxacino, Levofloxacino, Norfloxacino).
- Interferón-alfa.
- Macrólidos (Eritromicina, Azitromicina).
- Quinina, Quinidina y Procainamida
- Sales de Magnesio (suplementos endovenosos de magnesio).
- Toxina botulínica.

### **Fármacos que pueden aumentar la debilidad en algunos pacientes:**

- Antagonistas del calcio.
- Betabloqueantes.
- Contrastes yodados.
- Estatinas (la relación causal en estos casos puede ser cuestionable debido al uso extendido de estos fármacos).
- Litio.

## **ASPECTOS TERAPÉUTICOS**

En la actualidad el tratamiento de la debilidad muscular aguda en la crisis miasténica se centra en dos aspectos fundamentales.

- 1.- El primero es administrar terapia inmunomoduladora que tiene un efecto muy rápido sobre la debilidad muscular.
- 2.- El segundo aspecto es el de iniciar o modificar el tratamiento inmunosupresor para conseguir una mejoría clínica prolongada.

**Inmunomoduladores:** Se utilizan la plasmaféresis o las inmunoglobulinas intravenosas. El efecto beneficioso de la plasmaféresis se cree que se debe a la eliminación de los anticuerpos antirreceptor de acetilcolina y quizá de otros factores humorales que intervienen en la fisiopatología de la enfermedad. Si bien el uso de la plasmaféresis se remonta a más de dos décadas, no existe ningún ensayo clínico aleatorizado que demuestre su utilidad a corto o largo plazo en los pacientes con crisis miasténica(10). En la mayoría de centros el protocolo utilizado es el de 5-6 sesiones a días alternos, recambiando en cada sesión entre 2 y 3 litros de sangre. El inicio de la mejoría ocurre típicamente a partir del segundo o tercer día y puede durar semanas. Entre los efectos secundarios de esta técnica se encuentran: trombosis venosa, neumotórax, infecciones, bradicardia, hipotensión o insuficiencia cardíaca, y otras limitaciones asociadas son la necesidad de un acceso venoso central o la baja disponibilidad de realizar plasmaféresis en muchos centros.

La mejoría tras el tratamiento con inmunoglobulinas se produce típicamente dentro de las primeras 3 semanas y la duración del efecto, aunque es variable, puede ser de meses(12). Se han realizado varios ensayos clínicos aleatorizados en pacientes con una crisis miasténica comparando el tratamiento con diversas pautas de inmunoglobulinas o plasmaféresis, que en general no muestran diferencias significativas respecto a la mejoría clínica alcanzada. También se han descrito algunos casos en los que los pacientes han respondido al tratamiento con



plasmaféresis después de haber fracasado las inmunoglobulinas. Pero la tendencia en los últimos años es a utilizar cada vez más las inmunoglobulinas y menos la plasmaféresis, por los resultados similares y la facilidad en el manejo.

**Tratamiento sintomático:** El empleo de fármacos anticolinesterásicos (piridostigmina o neostigmina intravenosa) es muy útil pero su manejo requiere experiencia, pues por un lado pueden mejorar la debilidad muscular de los pacientes, contribuyendo a una correcta deglución y ventilación, pero por otro tienden a aumentar las secreciones respiratorias de forma notable y pueden propiciar arritmias cardíacas graves o incluso empeorar la debilidad muscular por un bloqueo de la despolarización a nivel de la unión neuromuscular. En el caso de que se plantee la duda de si se trata de una crisis miasténica o una crisis colinérgica, los protocolos habituales recomiendan suspender los anticolinesterásicos, pudiendo reiniciarlos a dosis bajas (piridostigmina 30 mg/8h) al cabo de 1 o 2 días.

**Tratamiento inmunosupresor:** Es importante recordar que tanto las inmunoglobulinas como la plasmaféresis son tratamientos con respuesta a corto plazo y efecto transitorio y que precisan ser acompañadas de un tratamiento inmunosupresor a largo plazo. El tiempo de respuesta clínica varía entre unos fármacos y otros, por ejemplo los corticoides presentan una respuesta rápida en pocas semanas, la ciclosporina o el micofenolato aproximadamente un mes, y sin embargo la azatioprina puede tardar en hacer efecto 6 meses. En pacientes con crisis miasténica, siempre que no haya contraindicaciones para su uso, el fármaco a iniciar como primera elección será la prednisona, por la ventaja de tener una respuesta rápida, si bien hay que tener en cuenta que puede empeorar la clínica durante los primeros días de tratamiento y alargar el tiempo de ventilación de los pacientes. Por otra parte, si el paciente ya estaba previamente tratado con corticoides a dosis bajas se puede aumentar la dosis hasta 1 mg/Kg de peso/d o iniciar una segunda medicación, como la ciclosporina. En algunos casos de pacientes con miastenia farmacorresistente se ha probado tratamiento con

ciclofosfamida, y más recientemente con rituximab, observándose una respuesta clínica favorable.

### **Manejo de la función ventilatoria.**

Una vez confirmado el diagnóstico de crisis miasténica es preciso monitorizar en todo momento la función ventilatoria. Para ello el parámetro más útil es la capacidad vital que se puede obtener con un espirómetro portátil convencional. Cabe destacar que los valores obtenidos pueden resultar falsamente disminuidos debido a la debilidad facial, que puede impedir que los pacientes fijen de forma correcta los labios al espirómetro. La saturación capilar de oxígeno y la concentración arterial de oxígeno son parámetros que se alteran de forma tardía en estos pacientes, por lo que son de poca utilidad para la monitorización inicial. Sin duda es fundamental realizar una buena historia clínica y exploración física general que permita conocer cuál ha sido el factor desencadenante de la crisis (farmacológico, infeccioso u otro). Los exámenes complementarios básicos son una analítica con recuento leucocitario y una radiografía de tórax.

Los criterios de ingreso en una unidad de cuidados intensivos son: debilidad bulbar grave, capacidad vital por debajo de 20-25 ml/Kg de peso, tos débil con incapacidad para eliminar las secreciones respiratorias o la presencia de respiración paradójica estando el paciente en decúbito supino. Es aconsejable evitar la alimentación por vía oral para impedir episodios de broncoaspiración, empleando una sonda nasogástrica para asegurar una correcta nutrición e hidratación del paciente. Por regla general se decide proceder a la intubación endotraqueal y ventilación mecánica del paciente cuando la capacidad vital es inferior a 15 ml/Kg de peso, la presión inspiratoria máxima es menor de 20-25 cmH<sub>2</sub>O y/o la presión espiratoria máxima inferior a 40 cmH<sub>2</sub>O. Pero resulta difícil establecer unos criterios fijos que se basen en un único parámetro obtenido con una determinada prueba. Se considera que el valor más sensible es la presión inspiratoria máxima, pues un descenso del 30% en los valores de presión inspiratoria máxima era el único factor que se asocia de forma estadísticamente

significativa a la necesidad de soporte ventilatorio. En cuanto a la gasometría arterial, los resultados se deben interpretar con cautela. Se tiene en cuenta la presencia de hipoxemia en pacientes que están recibiendo un correcto aporte de oxígeno, pero la hipercapnia por sí sola no determina la necesidad de intubar al paciente, aunque puede ser un indicador útil. En un estudio retrospectivo reciente sobre crisis miasténica en hospitales estadounidenses, la edad por encima de 50 años y el fallo respiratorio que precisa intubación endotraqueal eran los dos principales predictores de mortalidad.

En pacientes que precisan ventilación mecánica de forma prolongada, para evitar complicaciones, o en aquellos que presentan malestar importante y no la toleran, se utilizan formas alternativas de ventilación. La ventilación no invasiva con presión positiva (BiPAP), en un estudio sobre pacientes con crisis miasténica, fue capaz de prevenir en un 70% de los casos la utilización de ventilación mecánica. El único parámetro que pudo predecir el fracaso de la BiPAP fue la presencia de hipercapnia mayor de 50 mmHg. Cuando es preciso instaurar la ventilación mecánica, debe iniciarse bien con una ventilación mandatoria intermitente, sincronizada con el paciente, o bien en el modo de presión soporte, con el fin de reducir el colapso alveolar y las atelectasias. Como factores predictores de una ventilación prolongada se han señalado un bicarbonato sérico por encima de 30 mg/dl antes de la intubación, una capacidad vital inferior a 25 ml/Kg dentro de los primeros 6 días de intubación y una edad mayor de 50 años. Las complicaciones respiratorias más frecuentes son las atelectasias y las infecciones respiratorias, que se logran disminuir de forma importante gracias a un manejo adecuado, con fisioterapia respiratoria, tratamiento con broncodilatadores, aspiración de secreciones frecuente y el uso de modos de ventilación con presión positiva intermitente.

Un problema frecuente en los pacientes con crisis miasténica es el fracaso en la extubación, según algunos estudios hasta un 25% de los pacientes precisan una nueva intubación en las 36 h siguientes a la extubación. El fracaso en la

extubación se ha asociado con la edad avanzada, la presencia de atelectasias o neumonía y prolonga significativamente la estancia en la unidad de críticos. Es necesario valorar la realización de una traqueostomía si la ventilación mecánica se alarga más de 2 semanas, pues ésta ayuda a reducir de forma considerable el daño asociado a la intubación prolongada, facilita la aspiración de secreciones y es más cómodo para los pacientes ventilados de forma crónica.

## **COMPLICACIONES**

En general las complicaciones de la crisis miasténica se derivan de problemas médicos o de los tratamientos aplicados. La infección respiratoria y las atelectasias son las que aparecen más frecuentemente. En los pacientes que presentan fiebre se debe sospechar una infección respiratoria y realizar las exploraciones oportunas (radiografía de tórax, analítica y cultivos microbiológicos). Para acortar la necesidad de ventilación mecánica y disminuir el riesgo asociado de atelectasias es recomendable un tratamiento de fisioterapia respiratoria intensiva. Se debe tener precaución con la administración de fármacos que aumentan la debilidad muscular (tabla 1) y alargan la crisis miasténica, pues algunos pueden llegar a producir una insuficiencia respiratoria aguda grave, como rocuronio o telitromicina (Ketek ®). Otras complicaciones que pueden aparecer y aumentar la duración de la crisis son: colitis pseudomembranosa, anemia que requiera transfusión, arritmias, infarto de miocardio, insuficiencia cardiaca, sepsis y trombosis venosa profunda. Por tanto, es fundamental que el médico que trata a estos pacientes esté alerta ante la aparición de cualquiera de estas complicaciones.

## **BIBLIOGRAFIA**

- Barth D, Nabavi Nouri M, Ng E, Nwe P, Bril V. Comparison of IVIg and PLEX in patients with myasthenia gravis. *Neurology*. 2011;76(23):2017-23. Epub 2011/05/13.

- Mandawat A, Kaminski HJ, Cutter G, Katirji B, Alshekhlee A. Comparative analysis of therapeutic options used for myasthenia gravis. *Annals of neurology*. 2010;68(6):797-805. Epub 2010/11/10.
- Illa I. IVIg in myasthenia gravis, Lambert Eaton myasthenic syndrome and inflammatory myopathies: current status. *J Neurol* 2005;252 Suppl 1:114-18.
- Kumar V, Kaminski HJ. Treatment of myasthenia gravis. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2011 Feb;11(1):89-96
- Chaudhuri A, Behan PO. Myasthenic crisis. *QJM*. 2009 Feb;102(2):97-107.