

CLAUDIO MAZIA

Miastenia Gravis

y problemas relacionados

Más de 50 años

INTER-Médica
Editorial

Formando profesionales

Miastenia gravis y problemas relacionados

Claudio Mazia

División Neurología, Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari

Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

Centro de Asistencia, Docencia e Investigación en Miastenia (CADIMI)

cgmazia@hotmail.com

Más de 50 años

INTER-*médica*
Editorial

Formando profesionales

www.intermedica.com.ar

XXI - 2017

Buenos Aires - República Argentina

Edición en español legalmente autorizada por los editores y protegida en todos los países. Todos los derechos reservados. Esta publicación no se podrá reproducir, almacenar en sistemas de recuperación, transmitir en forma alguna, por medio mecánico, electrónico, fotocopiado, grabador, CD Rom u otro, ni en su totalidad ni en parte, sin autorización escrita del editor. El infractor puede incurrir en responsabilidad penal y civil. Su infracción se halla penada por las leyes 11.723 y 25.446.

Miastenia gravis y problemas relacionados

Queda hecho el depósito que previene la ley 11.723
ISBN N° 978-950-555-452-2

© 2017 – by Editorial Inter-Médica S.A.I.C.I.
Junín 917 – Piso 1° “A” – C1113AAC
Ciudad Autónoma de Buenos Aires - República Argentina
Tels.: (54-11) 4961-7249 / 4961-9234 / 4962-3145
FAX: (54-11) 4961-5572
E-mail: info@inter-medica.com.ar
E-mail: ventas@inter-medica.com.ar
http://www.inter-medica.com.ar

Traducción de capítulos en inglés:

Gabriel Torem
Alina Mateos Horrisberger
Mariana Szyldegermein
Guillermo Nuñez Taquía

Coordinación de las traducciones:

Gabriel Torem

NOTA

La medicina es un campo en cambio constante. Se deben seguir las precauciones de seguridad convencionales, pero a medida que las nuevas investigaciones y la experiencia clínica expanden nuestros conocimientos, puede ser necesario o apropiado implementar cambios en la terapéutica y la farmacoterapia. Se aconseja a los lectores comprobar la información más actualizada del producto provista por el fabricante de cada fármaco que se va a administrar para verificar la dosis recomendada, el método y la duración de la administración y las contraindicaciones. Es responsabilidad del profesional que prescribe, confiando en su experiencia y el conocimiento sobre el paciente, determinar las dosificaciones y el mejor tratamiento para cada caso. Ni el editor ni el autor asumen ninguna responsabilidad debido a lesiones o daños a personas o a la propiedad derivados de esta publicación.

Mazia, Claudio
Miastenia gravis y problemas relacionados / Claudio Mazia. - 1a ed. - Ciudad Autónoma de Buenos Aires : Inter-Médica, 2017.
352 p. ; 28 x 20 cm.

ISBN 978-950-555-452-2

1. Enfermedades Neuromusculares. 2. Diagnóstico. 3. Tratamiento Médico. I. Título.
CDD 616.7442

Fecha de catalogación: 1/2/2017

Impreso en GALT S.A.
Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Impreso en Argentina
Printed in Argentina

Este libro se terminó de imprimir en febrero de 2017. Tirada: 1000 ejemplares.

Colaboradores

JUMANA T. ALSHAIKH, MD

Departamento de Neurología
Universidad George Washington, Washington DC, Estados Unidos

JULIETA E. ARENA, MD

Departamento de Neurología
Clínica Mayo, Rochester, Estados Unidos

RICHARD J. BAROHN, MD

Profesor
Jefe del Departamento de Neurología
Centro Médico de la Universidad de Kansas, Kansas City,
Estados Unidos
rbarohn@kumc.edu

FABIO BARROSO, MD

Sección de Enfermedades Neuromusculares, Departamento
de Neurología
FLENI, Buenos Aires, Argentina

GARY CUTTER, PhD

Profesor
Universidad de Alabama en Birmingham, Estados Unidos
cutterg@uab.edu

MARINOS C. DALAKAS, MD

Profesor
Universidad Thomas Jefferson, Philadelphia, Estados Unidos
Unidad de Neuroinmunología, Facultad de Medicina
Universidad de Atenas, Atenas, Grecia
marinos.dalakas@jefferson.edu

MARC DE BAETS, MD, PhD

División de Neurociencias, Departamento de Psiquiatría
y Neuropsicología
Facultad de Salud Mental y Neurociencias
Universidad de Maastricht, Maastricht, Países Bajos
m.debaets@maastrichtuniversity.nl

MAZEN M. DIMACHKIE, MD

Profesor
Director del Departamento de Neurofisiología
Director de la Clínica de Alteraciones Neuromusculares
Departamento de Neurología
Centro Médico de la Universidad de Kansas, Kansas City,
Estados Unidos
mdimachkie@kumc.edu

ANDREW G. ENGEL, MD

Profesor, Facultad de Medicina de la Clínica Mayo
Consultor en Neurología, Clínica Mayo, Rochester,
Estados Unidos
age@mayo.edu

AMELIA EVOLI, MD

Instituto de Neurología
Universidad Católica, Roma, Italia
a.evoli@rm.unicatt.it

MARCELA GARCÍA ERRO, MD

Área de Enfermedades Neuromusculares
Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Buenos Aires, Argentina

ALEJANDRO GÓMEZ, PhD

Departamento de Medicina
Universidad Stanford, California, Estados Unidos
alegomez@stanford.edu

JAMES C. HA, MD

Departamento de Neurología
Universidad de California, Davis, Estados Unidos
haha@ucdavis.edu

JAMES F. HOWARD JR., MD

Profesor distinguido de Enfermedades Neuromusculares
Jefe del Sector de Trastornos Neuromusculares, Departamento
de Neurología
Universidad de Carolina del Norte, Chapel Hill, Estados
Unidos
howardj@neurology.unc.edu

SAFI HUDA

Departamento de Neurociencias Clínicas Nuffield
Universidad de Oxford, Oxford, Reino Unido

RAFFAELE IORIO, MD, PhD

Instituto de Neurología
Universidad Católica, Roma, Italia
raffaele.iorio01@icatt.it

HENRY J. KAMINSKI, MD

Departamento de Neurología
Departamento de Farmacología y Fisiología
Universidad George Washington, Washington DC, Estados
Unidos

BASILIO ARISTIDIS KOTSIAS, MD, PhD

Laboratorio de Canales Iónicos, Instituto de Investigaciones
Médicas Alfredo Lanari
Universidad de Buenos Aires, IDIM-CONICET, Buenos
Aires, Argentina
kotsias@retina.ar

ALEXANDER F. LIPKA, MD

Departamento de Neurología
Centro Médico de la Universidad de Leiden, Leiden, Países
Bajos

MARIO LOSEN, PhD

División de Neurociencias, Departamento de Psiquiatría
y Neuropsicología
Facultad de Salud Mental y Neurociencias
Universidad de Maastricht, Maastricht, Países Bajos
mlosen@maastrichtuniversity.nl

MARINA MANÉ-DAMAS, PhD

División de Neurociencias, Departamento de Psiquiatría
y Neuropsicología
Facultad de Salud Mental y Neurociencias
Universidad de Maastricht, Maastricht, Países Bajos
m.damas@maastrichtuniversity.nl

PILAR MARTÍNEZ-MARTÍNEZ, PhD

División de Neurociencias, Departamento de Psiquiatría
y Neuropsicología
Facultad de Salud Mental y Neurociencias
Universidad de Maastricht, Maastricht, Países Bajos
p.martínez@maastrichtuniversity.nl

ALEXANDER MARX, MD

Instituto de Patología
Centro Médico Universitario de Mannheim
Universidad de Heidelberg, Mannheim, Alemania
alexander.marx@umm.de

RICARDO A. MASELLI, MD

Profesor
 Director del Laboratorio de EMG
 Centro Médico de la Universidad de California, Davis,
 Estados Unidos

PETER MOLENAAR, PhD

División de Neurociencias, Departamento de Psiquiatría
 y Neuropsicología
 Facultad de Salud Mental y Neurociencias
 Universidad de Maastricht, Maastricht, Países Bajos
 p.molenaar@maastrichtuniversity.nl

GISELA NOGALES-GADEA, MSc, PhD

Departamento de Neurociencias
 Instituto de Investigación en Ciencias de la Salud Germans
 Trias i Pujol
 Universidad Autónoma de Barcelona, Badalona, España

MARTÍN NOGUÉS, MD, MSc

Departamento de Neurología
 FLENI, Buenos Aires, Argentina

JULIETA OLAVE, LIC. EN NUTRICIÓN

Consultora en Nutrición
 Actividad privada
 olaveju@gmail.com

KARINA PATANÉ, MD

Médica de Planta, Especialidad Cirugía Torácica
 Instituto Alexander Flemming, Buenos Aires, Argentina
 Hospital de Rehabilitación Respiratoria María Ferrer,
 Buenos Aires, Argentina

PAOLA PIVETTA, MD

Servicio de Neurología
 CEMIC, Buenos Aires, Argentina
 p.pivetta@cemic.ed.ar

ALEJANDRO A. RABINSTEIN, MD

Departamento de Neurología
 Clínica Mayo, Rochester, Estados Unidos
 rabinstein.alejandro@mayo.edu

DAVID P. RICHMAN, MD

Departamento de Neurología
 Universidad de California, Davis, Estados Unidos
 david.richman@ucdmc.ucdavis.edu

ALBERTO RIVERO, MD

Servicio de Neurofisiología Clínica, Departamento
 de Neurología
 FLENI, Buenos Aires, Argentina

PEDRO M. RODRÍGUEZ CRUZ, MD, MSc

Departamento Nuffield de Neurociencias Clínica
 Instituto Weatherall de Medicina Molecular
 Universidad de Oxford, Oxford, Reino Unido

OSCAR ROJAS, MD

Jefe de Cirugía Torácica
 Hospital de Rehabilitación Respiratoria María Ferrer,
 Buenos Aires, Argentina

MOISÉS ROSENBERG, MD

Jefe de Cirugía Torácica
 Instituto Alexander Flemming, Buenos Aires, Argentina

MARCELO RUGIERO, MD

Enfermedades Neuromusculares
 Hospital Italiano, Buenos Aires, Argentina
 marcelo.rugiero@hospitalitaliano.org.ar

VALERIA L. SALUTTO, MD

División Neurología, Instituto de Investigaciones Médicas
 Alfredo Lanari
 Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

CLARKE R. SLATER, PhD

Instituto de Neurociencias
 Universidad de Newcastle, Newcastle upon Tyne, Reino Unido
 slater@ncl.ac.uk

JO STEVENS, PhD

División de Neurociencias, Departamento de Psiquiatría
 y Neuropsicología
 Facultad de Salud Mental y Neurociencias
 Universidad de Maastricht, Maastricht, Países Bajos
 jo.stevens@maastrichtuniversity.nl

JAN J.G.M. VERSCHUUREN, MD, PhD

Departamento de Neurología
 Centro Médico de la Universidad de Leiden, Leiden, Países Bajos
 j.j.g.m.verschuuren@lumc.nl

ANGELA VINCENT, HON PHD BERGEN, FRCPATH, FRCP, FMEDSCI, FRS

Departamento de Neurociencias Clínicas Nuffield
 Instituto Weatherall de Medicina Molecular
 Universidad de Oxford, Oxford, Reino Unido
 angela.vincent@ndcn.ox.ac.uk

CLEO-ARON WEIS, MD, MSc

Instituto de Patología
 Centro Médico Universitario de Mannheim
 Universidad de Heidelberg, Mannheim, Alemania
 cleo-aron.weis@umm.de

Prólogo

Myasthenia a rare diseases, but although the annual incidence is only around 10-20 per million, it is well recognized around the world and has been studied extensively at multiple levels particularly over the last 50 years. This is largely due to the fortuitous discoveries of the neuromuscular blocking effect of snake toxins in the 1960s and their use to measure acetylcholine receptors in muscle biopsies, and antibodies to the acetylcholine receptor in the 1970s; these, combined with expert electrophysiology on biopsies, enabled a detailed study of the underlying pathophysiology of myasthenia and the autoimmune etiology. The latter was confirmed by passive transfer experiments and by therapeutic plasma exchange. It is also worth reminding the reader that the main target antigen, the acetylcholine receptor, was the first membrane protein to be purified, the first to be sequenced, and the first to be examined in the membrane at very high resolution.

For all these reasons and many others, myasthenia should be a disease that is recognized clinically by general internists as well as neurologists, and it should be held up as a wonderful example of the bench to bedside approach that is so important, and fruitful, in modern medicine. Accordingly, Claudio Mazia, a myasthenia expert of long-standing and international recognition, was able to bring together many current experts in the field to contribute to this book, to be prepared specifically for Spanish speaking peoples. The result is a comprehensive account of the neuromuscular junction, its ion channels and function, the antibody mechanisms and role of the thymus, and the clinical aspects of different forms of myasthenia, seronegative myasthenia, the Lambert Eaton myasthenic syndrome, and inherited forms of myasthenic syndrome caused by specific gene mutations. Finally the diagnostic methods for these different forms, and most important, treatment approaches are discussed.

I congratulate Claudio Mazia for his perseverance, and the authors on their contributions.

La miastenia gravis es una enfermedad rara, pero, aunque su incidencia anual es de apenas 10 a 20 casos por millón, es bien reconocida en todo el mundo y se la ha estudiado extensivamente en múltiples niveles, particularmente en los últimos 50 años. Esto se debe en gran parte al descubrimiento fortuito del efecto bloqueante neuromuscular de las toxinas de serpiente en la década de 1960 junto a su utilización para cuantificar los receptores de acetilcolina en biopsias musculares, y de los anticuerpos contra el receptor de acetilcolina en la década de 1970. Estos hallazgos, junto con los estudios avanzados de electrofisiología en biopsias, permitieron el estudio detallado de la fisiopatología de la miastenia y su etiología autoinmune. Esta última se confirmó mediante experimentos de transferencia pasiva y el uso terapéutico del recambio de plasma. Asimismo, cabe recordar al lector que el principal antígeno diana, el receptor de acetilcolina, fue la primera proteína de membrana en ser purificada, la primera en ser secuenciada, y la primera en ser examinada a muy alta resolución dentro de la membrana.

Por esto, y por muchas razones más, la miastenia debería ser una enfermedad reconocible clínicamente tanto por el médico generalista como por el neurólogo, y debería servir como un maravilloso ejemplo de la aplicabilidad de la ciencia básica en el abordaje clínico de los pacientes, hecho que resulta tan importante y fructífero en la medicina moderna. En ese sentido, Claudio Mazia, un experto en miastenia de vastísima trayectoria y prestigio internacional, logró reunir a muchos de los expertos actuales en este campo para contribuir con este libro dedicado especialmente al público de habla hispana. El resultado es una obra ambiciosa, que aborda tanto aspectos fisiopatológicos, como la unión neuromuscular, sus canales iónicos y funciones, los mecanismos de acción de los anticuerpos y el rol del timo, como los aspectos clínicos de las distintas formas de miastenia: la miastenia seronegativa, el síndrome miasténico de Lambert-Eaton y los síndromes miasténicos congénitos causados por mutaciones genéticas específicas. Por último, también se describen los métodos diagnósticos de cada una de estas formas y, lo que es más importante, los tratamientos correspondientes.

Vayan aquí mis felicitaciones para Claudio Mazia por su perseverancia y para los autores por sus colaboraciones.

Angela Vincent
Oxford, enero de 2017

Prefacio

Los avances obtenidos durante los últimos 30 años en el conocimiento de la fisiopatología, la clínica, la evolución y la clasificación de la miastenia gravis (MG) han sido enormes. Aunque las bases del tratamiento no han cambiado sustancialmente, la introducción de nuevas drogas dirigidas hacia blancos específicos, así como también la mejor comprensión de los mecanismos de acción de la medicación sintomática y la introducción de mejoras en las unidades de cuidados intensivos, han contribuido a aumentar la calidad de vida y disminuir la tasa de mortalidad de los pacientes con esta enfermedad. Pese a ello, aun hoy la MG debería ser considerada una enfermedad severa.

Diferentes subpoblaciones presentan variaciones en la evolución y el pronóstico de la MG, como asimismo en la respuesta a la medicación. Dada la baja prevalencia de la patología, la realización de estudios clínicos prospectivos aleatorizados es difícil y en la mayoría de los casos requiere de la colaboración de centros especializados alrededor del mundo. La inmensa experiencia obtenida con el recientemente publicado ensayo MGTX sobre timentomía demuestra que la colaboración internacional permite reunir un número suficiente de pacientes. Consideraciones demográficas y genéticas también deben ser tomadas en cuenta al momento de la evaluación.

En la actualidad, se hallan a disposición del lector interesado cientos de publicaciones que tratan diversos aspectos de la enfermedad. Es por ello que surge la pregunta: ¿es útil un libro sobre la MG en la era de Internet?

Los últimos 30 años me he dedicado a la atención de pacientes con MG y he vivido los avances en el conocimiento de la enfermedad como una historia fantástica. Al principio tímidamente, luego con mayor independencia de opinión. El tiempo me ha permitido conectarme con los referentes mundialmente más destacados en el estudio de los trastornos de la unión neuromuscular. Me llena de orgullo que muchos de ellos participen como colaboradores de este libro. Y como toda historia es una historia de vida, ellos han sido parte de la mía. Hemos entremezclado largas conversaciones acerca de temas científicos y específicos con historias personales y familiares, miedos, dudas y deseos. Éste ha sido un plus extraordinario: la relación con las personas. Ellos han sido como los narradores que contaban una historia fantástica, que luego yo corroboraba con los pacientes ¡y era real!

Un párrafo especial merecen un par de personas que han sido importantes para mí y para la concreción de este libro. En primer lugar, el Prof. John Newsom-Davis. Conocí a John personalmente en 2004, en un meeting de la MGFA. Yo, atrevidamente, hice una presentación acerca de la utilidad o no de la plasmaféresis para el tratamiento de la crisis miasténica, ante quien muchos años antes había descripto las ventajas de este procedimiento y había cambiado la evolución de la enfermedad. En mi disertación sostuve (y todavía creo) que no era demasiado útil para reducir la estadía en el respirador de los pacientes con anticuerpos dirigidos contra los AChR. Por supuesto, John no estuvo de acuerdo y me lo hizo saber con amabilidad y clásica flemática británica. En ese momento, él estaba preparando el ensayo sobre timentomía y le comenté que estaba interesado en participar. Hablamos un rato y quedó en contactarse conmigo. Lo que sigue ya es historia: nos abrió las puertas del trial, vino a Argentina para observar in-situ y, además, facilitó mi contacto con expertos de todo el mundo. Argentina terminó siendo el país que más pacientes reclutó para el estudio.

La segunda persona a la que quiero destacar es la Prof. Angela Vincent. Se me ocurrió organizar un simposio sobre MG (que después fueron dos) con la novedad de que varios de los disertantes ofrecieron videoconferencias y Angela presidió uno de los simposios. Además, participamos en un par de papers publicados. Desde entonces y hasta el día de hoy Angela se convirtió en una consejera, amiga y persona muy cercana a mis sentimientos. Otro privilegio que me otorga la profesión.

También la atención de pacientes y sus familias me ha honrado con el privilegio de introducirme en sus vidas y me ha aportado gran parte del conocimiento (sino todo) que luego he intentado traducir al “lenguaje científico”.

Otros maestros me han transmitido valores que no siempre supe reconocer cabalmente. Esa es mi deuda.

Lo anterior contesta parcialmente la pregunta acerca de si es útil la publicación de ese libro. Para mí, sí. ¿Pero para el resto de la comunidad científica? Esta primera publicación en forma de libro en papel y probablemente digital en idioma español aspira a cubrir las necesidades educativas acerca del tema de la comunidad hispanoparlante. Sólo en Sudamérica esta población es de aproximadamente 350 millones de habitantes. He tratado de construir la secuencia del libro como una historia: desde los aspectos históricos y la formación de la unión neuromuscular hasta los procedimientos quirúrgicos y los resultados recientemente publicados del trial sobre timentomía. El lector podrá seguir la secuencia capítulo por capítulo o tomar los temas de su propio interés. Todos los capítulos expresan las opiniones de los autores con las cuales yo mismo coincido (en los escasos casos de discrepancias, las hemos discutido y consensuado).

Espero poder cubrir al menos en parte los objetivos que nos hemos fijado y que los lectores puedan recurrir al libro y satisfacer sus intereses.

Claudio G. Mazia

Nota del traductor

Conocí a Claudio Mazia a mis 21 años, allá por el año 1997. Se me caían los párpados y por las noches veía borroso; a veces, doble. Consulté a algunos oftalmólogos y después, por consejo de familiares, acudí a un clínico, quien inmediatamente me derivó a un neurólogo. El diagnóstico fue fácil. En esa época, se usaba el test del cloruro de edrofonio, de modo que en pocas semanas supe que padecía miastenia gravis. Luego sabría lo afortunado que había sido, en un país donde el tiempo de diagnóstico a veces era de hasta 1 año, o aun más, y donde muchos neurólogos desconocían los aspectos básicos de la enfermedad.

Seguramente, los momentos más aciagos de mi enfermedad y quizás de mi vida no hayan sido esos días de incertidumbre inicial, sino lo que vino después, cuando el cuadro que parecía ser ocular comenzó a generalizarse. Pese al tratamiento con bromuro de piridostigmina, e incluso pese a los primeros intentos con dosis de ataque de prednisona, el avance de la enfermedad parecía no detenerse. Día tras día me descubría un síntoma nuevo: caídas, falta de fuerza en los brazos, imposibilidad de girar una llave o subir a un colectivo por mis propios medios, habla gangosa, imposibilidad de masticar sólidos y dificultad para tragar líquidos... Recuerdo que llegué secretamente a considerar el suicidio, algo nunca confesado hasta el día de hoy.

El paciente miasténico es un paciente debilitado, sin energía vital. Lo que los neurólogos llaman deficiencias de la unión neuromuscular los pacientes lo entendemos como debilidad, lisa y llanamente. En esos momentos, el médico no es el encargado de frenar o compensar la destrucción de receptores acetilcolínicos, sino el responsable de devolvernos la fortaleza. Faltaba poco para que me recibiera de traductor y el Dr. Mazia, o el “Doc”, como lo he llamado desde entonces, mostraba un interés especial por mi vocación, interés que años más tarde sabría más que genuino. Las charlas sobre traducción, sobre un tío suyo que había sido traductor de alemán, o sobre sus propios intentos con la lectura de *El ser y la nada* en francés me ayudaron a correr el eje de lo mórbido hacia mis anhelos de realización, hacia la cultura y, en definitiva, hacia la vida. No quiero extenderme sobre mi historia personal, pero tampoco quiero cerrarla sin señalar que a los pocos meses me establecí, volví a hacer deportes y, con los años, experimenté una remisión total, libre de medicación. Como me había prometido el “Doc”, mis visitas pasaron a tener un carácter mucho más social que médico.

En una de esas consultas, Mazia me mencionó este libro y me propuso que me hiciera cargo de la traducción de los capítulos en inglés. La miastenia era un recuerdo para mí y no estaba seguro de querer volver sobre el tema. Finalmente, accedí y fue una experiencia profesional única. Pocos traductores tienen la oportunidad de traducir una parte tan íntima de la vida propia. Ahora, muy recientemente, supe que Mazia está atravesando los que quizás sean sus últimos días. Comprendo ahora su apremio por completar esta obra. Si, como dice Angela Vincent en el prólogo, la miastenia es un terreno fértil para la aplicación práctica de las investigaciones científicas, Claudio Mazia—quien, valga decirlo, jamás dejó de atender a un paciente por motivos económicos—es una de las personas que mejor supo conciliar estos aspectos, hecho que queda refrendado con la obra que ofrecemos aquí.

Pero esta es una nota del traductor y me he extendido en temas ajenos a la traducción. Permítaseme reivindicar, antes que nada, el trabajo de las traductoras Alina Mateos Horrisberger y Mariana Szyldergemein, quienes son responsables de la traducción de varios de los capítulos y, especialmente, del traductor Guillermo Núñez Taquíá, quien ha sabido relevarme en las últimas traducciones, produciendo textos impecables desde todo punto de vista en tiempos linderos a lo imposible. Hemos intentado documentarnos sobre el tema lo más posible y hemos trabajado en estrecha colaboración con Claudio Mazia. Hemos buscado ofrecer una traducción que fuera precisa desde lo conceptual y lo terminológico. En ocasiones, hemos priorizado el elemento conceptual, incluso aclarando algunos pasajes que podrían resultar oscuros para el lector no familiarizado con los temas.

Somos conscientes de que esta obra viene a llenar un vacío fundamental en la cultura médica hispanohablante y de la responsabilidad que ha implicado esta traducción, así como de nuestra clara deuda hacia la confianza que nos ha depositado Mazia. Esperamos haber estado a la altura de las circunstancias. Si hay aciertos, éstos se deben a sus aclaraciones y correcciones; si el lector encuentra errores, yo personalmente asumo la responsabilidad por ellos.

Gabriel Torem

Buenos Aires, enero de 2017

Contenido

Prólogo	V
Prefacio	VI
Nota del traductor	VII
Introducción	X

SECCIÓN 1: ASPECTOS BÁSICOS

CAPÍTULO 1	La unión neuromuscular en un contexto biológico <i>Clarke R. Slater</i>	3
CAPÍTULO 2	Funciones de los canales iónicos y propiedades de la membrana <i>Basilio Aristidis Kotsias</i>	19
CAPÍTULO 3	Fisiología de la transmisión neuromuscular <i>Ricardo A. Maselli</i>	45
CAPÍTULO 4	Mecanismos de acción de los anticuerpos en pacientes con miastenia gravis <i>M. Mané-Damas, A. Gómez, G. Nogales-Gadea, J. Stevens, P. Molenaar, M. de Baets, M. Losen y P. Martínez-Martínez</i>	55
CAPÍTULO 5	Anatomía patológica del timo: miastenia gravis timomatososa y no timomatososa <i>Alexander Marx y Cleo-Aron Weis</i>	83

SECCIÓN 2: ASPECTOS CLÍNICOS

CAPÍTULO 6	Introducción a los trastornos de la transmisión neuromuscular. Clasificación <i>James C. Ha y David P. Richman</i>	107
CAPÍTULO 7	Miastenia gravis ocular <i>Jumana T. Alshaikh y Henry J. Kaminski</i>	115
CAPÍTULO 8	Miastenia gravis seropositiva <i>Valeria L. Salutto y Claudio G. Mazia</i>	125
CAPÍTULO 9	Miastenia gravis seronegativa <i>Amelia Evoli, Raffaele Iorio y Claudio G. Mazia</i>	141
CAPÍTULO 10	Miastenia gravis juvenil <i>Claudio G. Mazia y Marcela García Erro</i>	153
CAPÍTULO 11	Miastenia gravis de comienzo tardío <i>Marcelo Rugiero</i>	161
CAPÍTULO 12	Enfermedades de la placa neuromuscular durante el embarazo y miastenia gravis neonatal <i>Claudio G. Mazia y Marcela García Erro</i>	165
CAPÍTULO 13	Crisis miasténica <i>Julieta E. Arena y Alejandro A. Rabinstein</i>	179
CAPÍTULO 14	Síndromes miasténicos congénitos <i>Andrew G. Engel</i>	187
CAPÍTULO 15	Síndrome miasténico de Lambert-Eaton <i>Alexander F. Lipka y Jan J.G.M. Verschuuren</i>	209
CAPÍTULO 16	Síndrome de hiperexcitabilidad generalizada de los nervios periféricos y síndrome de la persona rígida <i>Paola Pivetta, Martín Nogués, Fabio Barroso y Alberto Rivero</i>	225

SECCIÓN 3: DIAGNÓSTICO

CAPÍTULO 17	Electrodiagnóstico de los trastornos de la transmisión neuromuscular <i>James F. Howard, Jr.</i>	239
CAPÍTULO 18	Ensayos para la detección de anticuerpos en pacientes con miastenia gravis <i>Safi Huda y Angela Vincent</i>	257

SECCIÓN 4: TRATAMIENTO

CAPÍTULO 19	Tratamiento sintomático de la miastenia gravis <i>Claudio G. Mazia</i>	265
CAPÍTULO 20	Tratamientos inmunomoduladores <i>Richard J. Barohn y Mazen M. Dimachkie</i>	273
CAPÍTULO 21	Tratamiento quirúrgico de la miastenia gravis <i>Karina Patané, Oscar Rojas y Moisés Rosenberg</i>	289
CAPÍTULO 22	Timectomía versus no timectomía en pacientes no timomatosos tratados con prednisona: ensayo MGTX <i>Gary Cutter</i>	301
CAPÍTULO 23	Perspectivas futuras para el tratamiento de la miastenia gravis <i>Marinos C. Dalakas</i>	315
CAPÍTULO 24	Aspectos nutricionales del manejo de la miastenia gravis <i>Julieta Verónica Olave</i>	325

Miastenia gravis: tras los pasos de su etiología

Pedro M. Rodríguez Cruz y Angela Vincent

PRIMERAS DESCRIPCIONES DE LA MG

La primera descripción de un paciente que, visto a la distancia, se cree tenía miastenia gravis (MG), se atribuye al médico inglés Thomas Willis (nacido en Great Bedwyn, en 1621; fig. 1), quien fue uno de los primeros investigadores de la anatomía del sistema nervioso. Uno de sus descubrimientos notables fue el llamado “círculo de Willis”, que se sitúa en la base del cerebro.¹ En 1672, publicó *De Anima Brutorum* (Sobre el Alma de los Seres Vivos), donde describe el caso de una mujer con “parálisis espuria” de las extremidades y la lengua: “Habla de corrido y con soltura suficiente, pero después de hablar un buen tiempo, apurada o con ansiedad, se torna incapaz de proferir palabra, queda callada como un mueble y no recupera la voz hasta 1 o 2 horas después”.²

H.B. Marsteller señala que la primera descripción de un paciente con MG apareció incluso unos años antes, en ese mismo siglo XVII, y remite a la correspondencia entre la colonia de Norteamérica e Inglaterra.³ Openchankanough –que significa “el del alma blanca” en la lengua algonquina de los Powhatan– era un cacique de la Confederación Powhatan, situada en lo que hoy es Virginia (Estados Unidos). Todas las crónicas previas a 1622 dan cuenta de su vigor, pero en una carta de 1644, se lo describe como un ser tan débil que ni siquiera podía caminar: “Es más, de tan débil que era, se le caían los párpados y contaba con un asistente que se los sostenía en alto para ver las cosas que lo rodeaban”.

En la bibliografía en español, la primera mención de la MG aparece en un libro de Benito Pérez Galdós, un famoso escritor español del siglo XIX.⁴ En *Tristana*, una novela publicada en 1892, Pérez Galdós escribe: “

De su vida de afanes quedole una debilidad nerviosa,

relajación de los músculos de los párpados. No abría los ojos sino a medias, y esto con dificultad en ciertos días, o cuando reinaban determinados aires, llegando a veces al sensible extremo de tener que levantarse el párpado con los dedos si quería ver bien a una persona.”

Los siguientes párrafos repasan la investigación realizada sobre la MG en los últimos cuatrocientos años y los personajes que más se han destacado en esta tarea (véase la fig. 1). La figura 2 es una línea de tiempo que resume los hitos más importantes en la caracterización, el diagnóstico y el tratamiento de esta enfermedad.

CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y DENOMINACIÓN DE LA ENFERMEDAD

Hubo que esperar casi 200 años desde la descripción de Willis para encontrar nuevas referencias a casos de MG. Éstas permitieron caracterizar clínicamente la enfermedad y diferenciarla de la enfermedad de la motoneurona.

Samuel Wilks (nacido en Londres, en 1824) se desempeñaba en el Guy's Hospital de Londres y, en 1877, reseñó un caso de “parálisis bulbar fatal sin hallazgos de enfermedad”.⁵ Tras un examen detallado del bulbo raquídeo, concluyó enfáticamente que no había pérdida neuronal ni gliosis, dos signos típicos de la enfermedad de la motoneurona. Wilhelm Erb (nacido en Berlín, en 1840; véase la fig. 1) publicó en 1879 la primera descripción detallada de tres pacientes con MG, en la que señaló la naturaleza fluctuante de la enfermedad.⁶ Varios médicos más de Inglaterra y Alemania, como Julius Derschfeld (nacido en Manchester, en 1845), Karl Eisenhlor (nacido en Hamburgo, en 1847) y Herman Oppenheim (nacido en Berlín, en 1858) documentaron otros casos e hicieron notar, especialmente,

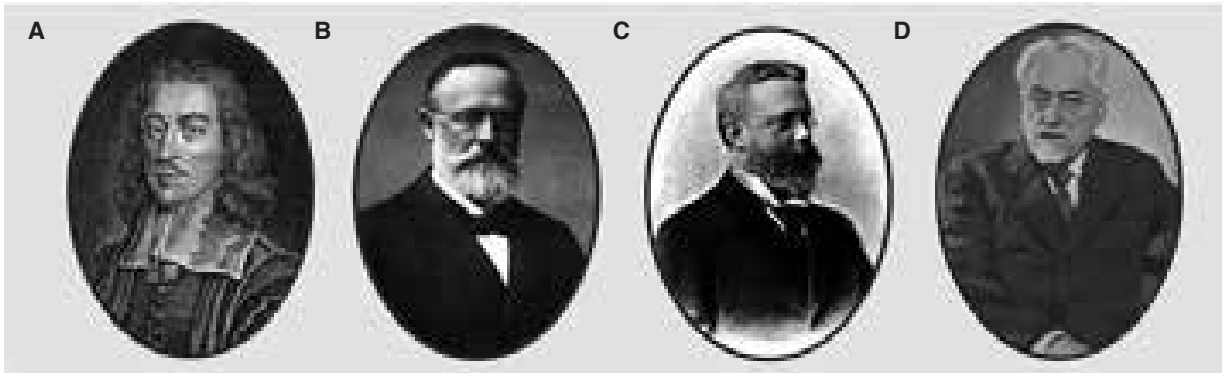


Figura 1. Pioneros en el estudio de la MG. A) En 1672, Thomas Willis realizó la primera descripción clínica de un paciente miasténico. B) En 1879, Wilhelm Erb publicó la primera descripción detallada de pacientes con MG. C) Samuel Goldflam presentó nuevos casos y realizó una descripción clínica detallada de la enfermedad. D) Friedrich Jolly demostró la fatiga cualitativa de los músculos miasténicos tras la estimulación farádica.

la prosis bilateral, la debilidad de los músculos bulbares, faciales y del cuello y la ausencia de pérdida neuronal. El primer caso moderno del continente americano lo presentó Herman Hoppe (nacido en Cincinnati, en 1867), quien señaló la falta de denervación muscular frente a la estimulación eléctrica.⁷

Samuel Goldflam (nacido en Varsovia, en 1852; véase la fig. 1) presentó tres casos nuevos y revisó las descripciones previas para delinear un cuadro general de la afección.⁸ La enfermedad se conoció como síndrome de Erb-Goldflam hasta que Friedrich Jolly (nacido en Heidelberg, en 1844; véase la fig. 1) presentó otros dos casos en un ateneo de la Asociación Berlinesa, en 1895, con el nombre de MG seudoparalítica,⁹ que es el que perdura hasta la actualidad.

Etimológicamente, el término miastenia deriva del griego *mys* que significa músculo y *astheneia* que significa debilidad, mientras que la palabra gravis proviene del latín y significa grave.

FISIOPATOLOGÍA DE LA MG: LOCALIZACIÓN DEL PROBLEMA EN LA UNIÓN NEUROMUSCULAR

La mayoría de las primeras descripciones de la MG resaltaban sus diferencias respecto de las enfermedades de la motoneurona y la falta de pérdida neuronal en las autopsias. Sin embargo, se tardó más de un siglo en si-

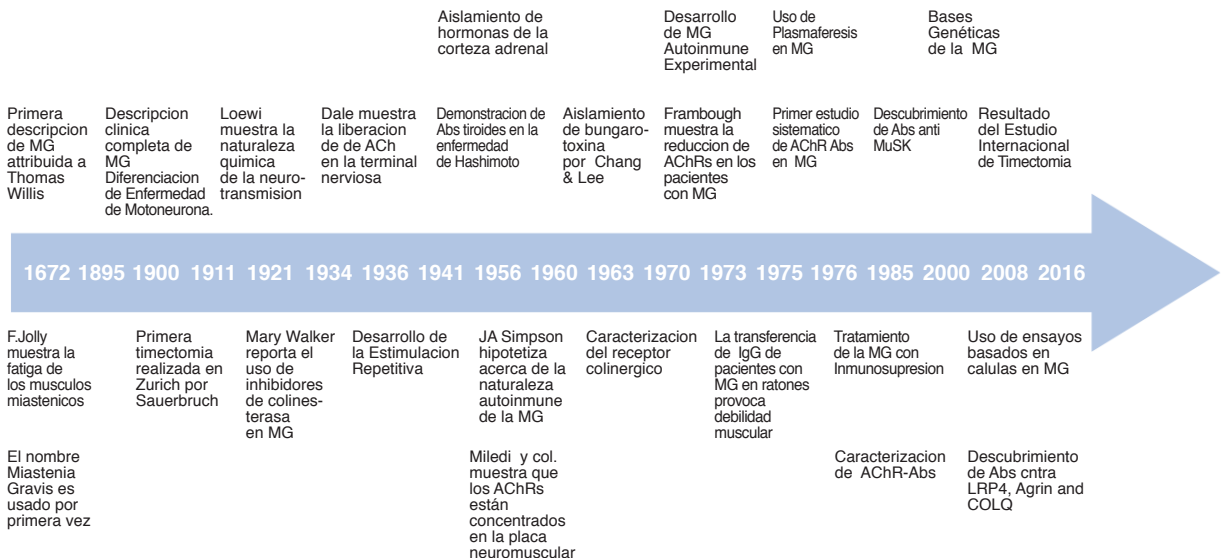


Figura 2. Línea de tiempo: descubrimientos importantes en la investigación de la MG.

tuar el problema en la unión neuromuscular. En 1921, Loewi demostró la naturaleza química de la transmisión nerviosa¹⁰ y, en 1936, Dale confirmó la liberación de acetilcolina (ACh) en las terminales nerviosas motoras.¹¹ En 1941, Harvey y Masland desarrollaron en la Universidad de Pennsylvania un dispositivo eléctrico para estudiar la transmisión neuromuscular en sujetos humanos y demostraron que, ante una estimulación nerviosa repetitiva, los músculos de los pacientes miasténicos reaccionaban igual que aquellos sometidos parcialmente a dosis de curare.¹² Cabe mencionar que, en 1895, Jolly ya había demostrado la fatiga cualitativa de los músculos miasténicos tras la estimulación farádica.⁹ Todos estos hallazgos permitieron apuntar a la placa motora como el sitio patológico más probable de la MG.

En 1960, Miledi demostró que los receptores de acetilcolina (AChR) estaban concentrados en la placa motora,¹³ al determinar que la sensibilidad a la ACh de las fibras musculares alcanzaba su punto máximo en la región del contacto neuromuscular y a partir de allí disminuía abruptamente. Sin embargo, la patogénesis de la MG nunca se hubiese develado si en Taiwán, durante la posguerra, no se hubiera descubierto la bugarotoxina alfa. En 1963, mediante la técnica de electroforesis, Chang y Lee dividieron el veneno de la serpiente *Bungarus multicinctus* en cuatro fracciones distintas (fig. 3).¹⁴ Demostraron que la bugarotoxina alfa, uno de los componentes principales del veneno, ejercía una acción postsináptica mediante el *bloqueo* irreversible de la transmisión neuromuscular; además, descubrieron que la bugarotoxina alfa radiomarcada con yodo 125 se unía muy intensamente a la unión neuromuscular.¹⁵ El descubrimiento pasó casi inadvertido hasta 1970, cuando Jean-Pierre Changeux del Instituto Pasteur de París logró caracterizar el receptor colinérgico de extractos detergentes de la anguila eléctrica *Electrophorus electricus* valiéndose de la bugarotoxina alfa, la misma sustancia que había cobrado protagonismo en Taiwán (véase también Vincent A., Landmarks in Neurology, Kiernan y Turner, 2015). De hecho, los llamados peces eléctricos, como *Torpedo* y *Electrophorus*, resultaron cruciales para el estudio de la MG, ya que ofrecen fuentes inagotables de AChR gracias a su abundante inervación colinérgica.¹⁶

En 1971, Miledi y Potter, mediante la técnica de la autorradiografía, demostraron que existía una correspondencia entre el patrón de sensibilidad a la

ACh y la localización de la bugarotoxina alfa en las placas motoras.¹⁷ Por último, en 1973, Fambrough y colaboradores, también empleando bugarotoxina alfa marcada con yodo 125, descubrieron que la cantidad de sitios de unión, que hasta entonces se creía igual al número de AChR, era menor en los pacientes miasténicos que en los controles sanos.¹⁸

CÓMO SE DESCIFRÓ LA NATURALEZA AUTOINMUNE DE LA MG

Aunque a comienzos del siglo XX la MG ya era ampliamente reconocida, llevó un tiempo elucidar su base autoinmune. El primer indicio lo aportó E.F. Buzzard (nacido en Londres, en 1871), quien se desempeñaba en el National Hospital de Londres. Tras encontrar acúmulos de linfocitos en las fibras musculares y el timo de algunos pacientes miasténicos, Buzzard señaló que podría haber una implicación del sistema linfático.¹⁹ En aquella época, se consideraba que sólo las proteínas foráneas eran antígenos reales.²⁰ Sólo después que Landsteiner descubrió los grupos sanguíneos humanos, en el año 1900, se demostraron la existencia de isoanticuerpos y la hemólisis entre diferentes grupos sanguíneos de la misma especie.²¹ Sin embargo, en 1902, P. Ehrlich fracasó en la obtención de autoanticuerpos tras la inmunización de animales con su propia sangre, lo que lo llevó a elaborar el *horror auto-toxicus*, un dogma biológico que postulaba la incapacidad de producir anticuerpos contra cualquier constituyente del propio cuerpo. Como es evidente, esta doctrina demoró la aceptación de la base autoinmune de la enfermedad. De modo que tuvieron que pasar 50 años más hasta que, en 1956, Roitt y colaboradores demostraron la presencia de autoanticuerpos específicos dirigidos contra la tiroidea en

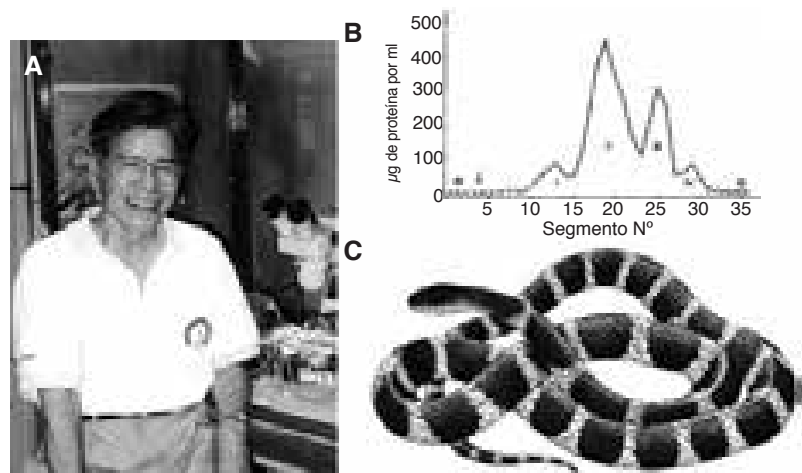


Figura 3. El descubrimiento de la bugarotoxina alfa. A) C.C. Chang investigó el efecto del veneno de serpientes venenosas. B) En 1963, Chang y Lee aislaron la bugarotoxina alfa mediante electroforesis. C) *Bungarus multicinctus* es una serpiente taiwanesa muy letal de la que se extrae y aísla la bugarotoxina alfa.

individuos con tiroiditis de Hashimoto,²² y Witebsky y colaboradores postularon los principios de las enfermedades autoinmunes.²³ Mientras tanto, Strauss, Nastuk y colaboradores empezaban a demostrar la presencia de anticuerpos en el suero de los pacientes con MG, que se unían al tejido muscular formando un patrón estriado,²⁴ y a postular la autoinmunidad.

No obstante, el neurólogo escocés John A. Simpson fue el primero en proponer, en 1960, que la enfermedad era causada por un anticuerpo específico dirigido contra una proteína de la placa motora (fig. 4).²⁵ Había atendido a muchos pacientes con MG y, entre muchos otros detalles, había notado la preponderancia de mujeres, la coexistencia de otras enfermedades presumiblemente autoinmunes (como la enfermedad de las tiroides), la implicación del timo y algo muy importante: el hecho de que los bebés nacidos de madres miasténicas a veces desarrollaban una forma transitoria de la enfermedad, lo que sugería el pasaje transplacentario de una IgG específica.

Las observaciones que permitieron ordenar las piezas de este rompecabezas las aportaron en 1973 Patrick y Lindstrom del Instituto Salk de La Jolla, California (Estados Unidos).²⁶ Ellos obtuvieron AChR del órgano eléctrico de *Electrophorus electricus*, los purificaron usando toxina de cobra (similar a la bungarotoxina) unida a cuentas insolubles de agarosa y, junto con un adyuvante, los inyectaron a conejos para que desarrollaran anticuerpos contra esos

AChR, lo que haría localizables los anticuerpos y abriría el camino para otros estudios. Los animales exhibieron parálisis muscular y un decremento de la respuesta a la estimulación nerviosa repetitiva, que se revirtió con la administración de inhibidores de la acetilcolinesterasa (AChE). El experimento configuró un modelo animal de MG, también denominado “MG autoinmune experimental”. El suero de los conejos contenía IgG capaces de inmunoprecipitar los AChR y –algo de importancia central– de transmitir la enfermedad a otras especies.

A partir del hallazgo de Fambrough y colaboradores de que el músculo miasténico tenía menos AChR, varios grupos empezaron a buscar anticuerpos contra estos receptores en el suero de pacientes con MG y a evaluar su relevancia. Todos estos grupos estuvieron representados en la 3^{ra} Conferencia sobre MG, que se celebró en Nueva York, en mayo de 1975. En una de las presentaciones más cautivadoras, Klaus V. Toyka y colaboradores demostraron que la inoculación de IgG de pacientes miasténicos a ratones (la llamada transferencia pasiva) provocaba debilidad muscular y reducción de la cantidad de AChR, lo que confirmaba la relevancia patogénica de los anticuerpos.²⁹ Por último, en 1976, Lindstrom y colaboradores publicaron el primer estudio sistemático de los anticuerpos dirigidos contra los AChR en la MG.³⁰ Para su realización, utilizaron AChR solubilizados en detergente y marcados con bungarotoxina alfa radiactiva e investigaron si las IgG séricas de los pa-

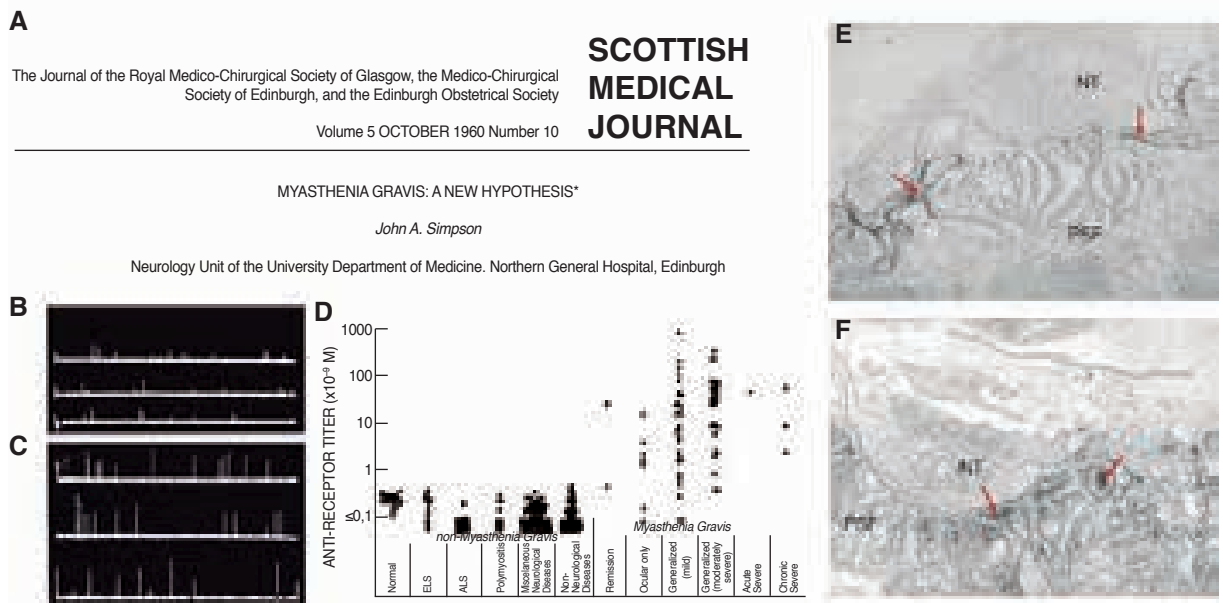


Figura 4. Naturaleza autoinmune de la miastenia gravis. A) Encabezamiento de la publicación original de J.A. Simpson, quien en 1960 formuló la hipótesis del origen autoinmune de la MG. B y C) Gráficos de la publicación original de K.V. Toyka, los cuales muestran la reducción de la amplitud de los potenciales en miniatura de la placa terminal en ratones que recibieron transferencia pasiva de IgG de pacientes con MG, al ser comparados con los controles. D) Gráfico de la publicación original de Lindstrom y colaboradores acerca de la distribución de anticuerpos anti-AChR en pacientes miasténicos y sujetos control. E) Depósitos de IgG en la unión neuromuscular de un paciente miasténico, detectados por medio de la proteína peroxidasa A del estafilococo. F) Depósitos del componente C9 del complemento en la unión neuromuscular de un paciente miasténico, identificados mediante el método de la inmunoperoxidasa.

cientes miasténicos inmunoprecipitaban estos receptores radiomarcados.

Los últimos escépticos que quedaban terminaron de convencerse de la naturaleza autoinmune de la enfermedad cuando Pinching y colaboradores evidenciaron que el recambio plasmático, que elimina anticuerpos circulantes junto con otros componentes del plasma, producía una mejoría notoria en los pacientes miasténicos,³¹ y cuando Andrew Engel y colaboradores demostraron la presencia de IgG y complemento en la unión neuromuscular de pacientes miasténicos, colocalizados con los AChR restantes.³²

EL INTRÍNGULIS DE LA MG SERONEGATIVA

Mediante radioinmunoprecipitación se encontraron anticuerpos dirigidos contra los AChR en aproximadamente el 80-90% de los pacientes con MG generalizada.³⁰ Quien insinuó la existencia de un grupo seronegativo claramente diferenciable, sin anticuerpos detectables anti-AChR fue Lindstrom (1976), pero los que la confirmaron fueron A. Vincent y J. Newsom-Davis en 1985, cuando publicaron los resultados de un ensayo diagnóstico de MG realizado con suero de 2967 pacientes del Reino Unido.³³ Estos autores ofrecieron dos explicaciones posibles: la existencia de autoanticuerpos contra otros componentes de la unión neuromuscular o la falta de sensibilidad de la radioinmunoprecipitación, quizás debida a un cambio conformacional de los AChR tras su extracción.³³ En esa época, ya se suponía y se empezaba a comprobar que incluso los pacientes seronegativos respondían al recambio plasmático (de hecho, Newsom-Davis a veces hacía recambios plasmáticos para “diagnosticar” a estos pacientes). Esta hipótesis fue apuntalada por el hallazgo de S. Mossman y colaboradores, quienes observaron anomalías de la transmisión neuromuscular en ratones inoculados con IgG purificada de pacientes seronegativos.³⁴ Sin embargo, pese a los intentos realizados por diversos grupos a lo largo de los 15 años siguientes y la presunción de que algunos pacientes seronegativos tenían otros anticuerpos de tipo IgG o IgM, no se consiguió identificar ningún candidato de consideración en la membrana postsináptica.

La situación cambió cuando, en la década de 1990, el trabajo pionero de los equipos de J. Sanes, G. Yancopoulos, D. Glass y otros, en Estados Unidos, estableció la base molecular del desarrollo neuromuscular. Ellos identificaron la vía de señalización compuesta por agrina y quinaasa específica de músculo (MuSK) y demostraron que ésta es esencial para la formación de la unión neuromuscular. De esta forma, la MuSK pasó a ser un candidato perfecto como blanco inmunológico en los casos de MG seronegativa. En 2001, W. Hoch y colaboradores detectaron anticuerpos anti-MuSK en el 70% de una población de

individuos miasténicos hasta entonces considerados seronegativos.³⁵ La MuSK es necesaria para la formación y el mantenimiento de la unión neuromuscular y desempeña un papel esencial en el agrupamiento de AChR inducido por agrina.³⁶ En general, los pacientes con anticuerpos anti-MuSK manifestaron síntomas más pronunciados que aquellos con anticuerpos anti-AChR y presentaron compromiso prevalente de los músculos craneales y bulbares y crisis respiratorias más asiduas. Un estudio posterior asoció la enfermedad de larga data con atrofia de los músculos faciales y bulbares, sobre todo de la lengua, que fue claramente evidente en las imágenes obtenidas mediante resonancia magnética,³⁷ y con escasa respuesta a los inhibidores de la AChE y la timentomía.³⁷ Como ahora sabemos, a diferencia de los anticuerpos anti-AChR, los anticuerpos anti-MuSK casi siempre son IgG4 y no activan el sistema del complemento.^{38,39} El descubrimiento de nuevos componentes de la unión neuromuscular, como LRP4,⁴⁰ agrina⁴¹ y COLQ,⁴² permitió identificar otros autoanticuerpos a partir del abordaje de los antígenos candidatos, en una proporción pequeña de aquellos pacientes que seguían siendo seronegativos. Sin embargo, estos anticuerpos aparecen con una frecuencia variable y la relevancia clínica de estos ensayos no ha sido completamente determinada.

A pesar de estos avances, seguía quedando una proporción de pacientes seronegativos sin ningún anticuerpo detectable. Entonces, el perfeccionamiento en la detección de anticuerpos contra los AChR y el consiguiente respaldo a la hipótesis sobre el origen autoinmune de la enfermedad, llegaron gracias a un ensayo celular desarrollado por Leite y colaboradores en 2008.⁴³ Esta prueba permitió comprobar la expresión en la superficie celular de una alta densidad de AChR en su conformación nativa y agrupados por la proteína de anclaje intracelular rapsina, tal como lo hacen in vivo en la unión neuromuscular. Asimismo, facilitó la detección de anticuerpos anti-AChR agrupados en una proporción variable de sujetos que aún resultaban seronegativos con la prueba de radioinmunoprecipitación (entre 38 y 60%),^{44,45} lo que significó una mejora en el diagnóstico serológico de la MG.

EL PAPEL DEL TIMO EN LA MG

Karl Weigert (nacido en Münsterberg, en 1845) fue el primero en señalar la conexión entre la MG y el timo, en el año 1901. Este patólogo halló un linfoma maligno en el mediastino anterior de una mujer miasténica de 55 años, que había fallecido.⁴⁶ En los años siguientes, otros informes confirmaron la observación de Weigert^{47,48} y justificaron la timentomía como posible tratamiento de la MG. Este procedimiento fue realizado por primera vez de forma programada en 1911, por el cirujano alemán E.F. Sauerbruch, con buenos resultados.⁴⁹ En 1936, E.H. Norris analizó la patología tímica en una serie de casos de

MG y demostró que la hiperplasia epitelial era un hallazgo frecuente.⁵⁰ En los años que siguieron, se conocieron otras grandes series de individuos sometidos a timentomía, entre ellas la de G. Keynes, que llevó a cabo el procedimiento en 281 pacientes, en el National Hospital de Londres.⁵¹

El timo de los pacientes miasténicos tiene todos los requisitos para desatar una respuesta inmune contra los AChR, incluidas células presentadoras de antígenos y células mioides que expresan AChR en su superficie, en el contexto de tolerancia central,⁵² concepto propuesto originalmente por J. Lederberg en 1959.⁵³ Sin embargo, aunque se sabía que la timentomía reducía en promedio un 50% los títulos de anticuerpos anti-AChR en los pacientes con hiperplasia tímica,⁵⁴ los resultados clínicos de la timentomía sin otros tratamientos concurrentes no eran bien conocidos y sus beneficios tampoco habían sido establecidos mediante ensayos aleatorizados. Por ese motivo, J. Newsom-Davis encabezó un estudio acerca de la timentomía transtorácica, que llevó adelante hasta su muerte, en 2007, el cual ha arrojado recientemente resultados convincentes a favor de dicho procedimiento.⁵⁵

EL TRATAMIENTO DE LA MG

El tratamiento farmacológico de la MG comenzó a fines del siglo XIX, cuando Friedrich Jolly hizo su exposición sobre el uso de la fisostigmina.⁹ Previamente, la principal recomendación terapéutica para los pacientes con MG era el reposo en cama. En 1930, H. Edgeworth, una médica estadounidense afectada de MG, comunicó que había tomado efedrina para sus dolores menstruales y acusó una mejoría en su debilidad muscular.⁵⁶

En 1934, la Dra. Mary Walker del St. Alfege's Hospital del Londres informó la notoria mejoría de un paciente miasténico tras una serie de inyecciones subcutáneas de fisostigmina.⁵⁷ La elección del tratamiento se había basado en la similitud entre los síntomas de la MG y los del envenenamiento por curare y la reversión de estos últimos con fisostigmina. En los años siguientes, se sintetizaron otros inhibidores de la AChE, como edrofonio (Tensilon) en 1950,⁵⁸ y piridostigmina (Mestinon) en 1954,⁵⁹ cuyo uso se halla muy difundido en la actualidad. Sin embargo, se observó que las dosis elevadas de inhibidores de la AChE provocaban crisis colinérgicas con riesgo de muerte, en algunos pacientes. En ese sentido, C.C. Chang, el descubridor de la bungarotoxina alfa, demostró la regulación negativa de los AChR tras una exposición prolongada a la neostigmina y confirmó que las dosis elevadas de anticolinérgicos no son aconsejables.⁶⁰

En las décadas de 1970 y 1980, una vez establecida la base autoinmune de la MG, comenzaron a instaurarse tratamientos con corticosteroides.⁶¹ Por supuesto, esto no se habría concebido sin la labor pionera de Reichstein, Hench y Kendal en el aislamiento de hormonas de

la corteza suprarrenal⁶² y el uso de glucocorticoides para el manejo de la artritis reumatoidea, por lo cual recibieron el premio Nobel en 1950.

La introducción de los corticosteroides fue seguida por la administración de otros inmunosupresores y la aplicación de regímenes farmacológicos combinados, iniciada en 1969 por Mertens y colaboradores.⁶³ Aunque el principal inmunosupresor usado era la azatioprina, la administración concomitante de varios fármacos hacía difícil la evaluación de los resultados. En 1998, J. Palace y J. Newsom-Davis llevaron a cabo un ensayo aleatorizado en el que compararon el uso de prednisolona sola o con azatioprina y comprobaron que el agregado de esta última redujo la dosis de mantenimiento de prednisolona requerida para alcanzar la remisión clínica, aunque fue necesario casi 1 año de tratamiento para que el efecto fuese notable.⁶⁴ La plasmaféresis comenzó a realizarse en pacientes con MG en la década de 1970, a partir de la experiencia obtenida con individuos con síndrome de Goodpasture. En 1976, T. Pinching y K. Peters demostraron la rápida y drástica mejoría de un grupo de pacientes miasténicos tras eliminar los anticuerpos circulantes mediante un recambio plasmático.³¹ Sin embargo, en 1981, C.J. Hawkey y colaboradores no lograron demostrar la sinergia entre la plasmaféresis y la inmunosupresión,⁶⁵ lo que dio indicios del efecto transitorio del procedimiento. Esto se tomó como fundamento para que su empleo quedase limitado a aquellos pacientes muy graves o con crisis miasténicas.⁶⁶

LA VERDADERA CAUSA DE LA MG

A pesar de la inmensa labor de investigación desarrollada a lo largo de los años, todavía no se han establecido los mecanismos que desencadenan la producción de anticuerpos en los pacientes con MG. Los últimos conocimientos sobre la genética de la enfermedad quizás nos ayuden a entender la predisposición a la autoinmunidad y la relación con los factores ambientales.⁶⁷ Además, el desarrollo de opciones terapéuticas más específicas podría dar lugar a tratamientos con mayor efectividad y menos efectos adversos.

Referencias

1. Hughes JT. Thomas Willis 1621-1675. His Life and Work, 2nd edition. London: Royal Society of Medicine Services, 2009.
2. Willis T. De Anima Brutorum. 1672.
3. Marsteller HB. The first american case of myasthenia gravis. Arch Neurol 1988;45(2):185-187.
4. Morales B, Maestre JF, Garcia Ruiz PJ. First description of myasthenia gravis in Spain. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1991;54(9):846.
5. Wilks S. Cerebritis, hysteria, and bulbar paralysis, as illustrative of arrest of function of the cerebrospinal centres. Guy's Hosp Rep. 1877; 22:7-55.
6. Erb W. Zur casuistic der bulbaren lahmungen. Ueber einen neuen wahrscheinlich bulbaren symptomcomplex. Arch Psychiatr Ner-venkrank 1899;9:336-350.
7. Hoppe H. Ein beitrag zur kentniss der bulbar paralyse. Berl Klin Wschr 1892;32(332-5).
8. Goldflam S. Ueber einen scheinbar heilbaren bulbarparalytischen symp-

- tomencplex mit beihiligung der extremitäten. Dtsch Z Nervenheilk 1893;4:312-352.
9. Jolly F. Über myasthenia gravis pseudoparalytica. Berlin Klin Wochenschr 1894;32:1-7.
 10. Loewi O. Über humorale Übertragbarkeit der Herznervenwirkung. Pflügers Arch Ges Physiol 1921;189:239-242.
 11. Dale H, Feldburg W, Vogt M. Release of acetylcholine at voluntary motor nerve endings. J Physiol 1936;86:353-380.
 12. Harvey AM, Masland RL. The electromyogram in myasthenia gravis. Bull Johns Hopkins Hosp 1941;69:1-13.
 13. Miledi R. Junctional and extra-junctional acetylcholine receptors in skeletal muscle fibres. J Physiol 1960;151:24-30.
 14. Chang CC, Lee CY. Isolation of neurotoxins from the venom of Bungarus multicinctus and their modes of neuromuscular blocking action. Arch Int Pharmacodyn 1963;144:241-257.
 15. Chang CC. Looking back at the discovery of alpha-bungarotoxin. J Biomed Sci 1999;6:368-375.
 16. Keeseey JC. How electric fish became sources of acetylcholine receptors. J Hist Neurosci 2005;14:149-164.
 17. Miledi R, Potter L. Acetylcholine receptors in muscle fibres. Nature 1971;233:599-603.
 18. Fambrough D, Drachman DB, Saryamurti S. Neuromuscular junction in myasthenia gravis: decreased acetylcholine receptors. Science. 1973;176:189-190.
 19. Buzzard EF. The clinical history and post-mortem examination of five cases of myasthenia gravis. Brain 1905;28:438-483.
 20. Bordet J. Sur l'agglutination et la dissolution des globules rouges par le serum d'animaux injectés de sang defibriné. Ann Inst Pasteur 1898;12:688-695.
 21. Landsteiner K. Zur Kenntnis der antifermentativen, lytischen und agglutinierenden Wirkungen des Bluteserums und der Lymphe. Zentralblatt Bakteriell 1900;27:357-362.
 22. Roitt I, Doniach D, Campbell P, Hudson R. Auto-antibodies in Hashimoto's disease (lymphadenoid goiter). Lancet 1956 Oct 20;271(6947):820-821.
 23. Witebsky E, Rose NR, Ph D, et al. Chronic thyroiditis and autoimmunization. JAMA 1957;164(13):1439-1447.
 24. Nastuk WL, Strauss AJ, Osserman KE. Search for a neuromuscular blocking agent in the blood of patients with myasthenia gravis. Am J Med 1959;26(3):394-409.
 25. Simpson J. Myasthenia gravis: a new hypothesis. Scot Med J 1960;5:419-436.
 26. Patrick J, Lindstrom J. Autoimmune response to acetylcholine receptor. Science 1973;180:871-872.
 27. Vincent A. New support for autoimmune basis of myasthenia gravis. Nat (news views) 1975;276:10-11.
 28. Grob D, Martin AR, et al. Myasthenia gravis. Ann NY Acad Sci 1976;274:1-677.
 29. Toyka KV, Drachman DB, Pestronk A, Kao I. Myasthenia gravis: passive transfer from man to mouse. Science 1975;107(October):397-399.
 30. Lindstrom JM, Seybold ME, Lennon VA, Whittingham S, Duane DD. Antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis. Prevalence, clinical correlates, and diagnostic value. Neurology 1976;26(11):1054-1059.
 31. Pinching A, Peters D, Newsom-Davis J. Remission of myasthenia gravis following plasma exchange. Lancet 1976;2:1373-1376.
 32. Engel AG, Lambert EH, Howard FM. Immune complexes (IgG and C3) at the motor end-plate in myasthenia gravis: ultrastructural and light microscopic localization and electrophysiologic correlations. Mayo Clin Proc 1977;52:267-280.
 33. Vincent A, Newsom-Davis J. Acetylcholine receptor antibody as a diagnostic test for myasthenia gravis: results in 153 validated cases and 2967 diagnostic assays. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1985;48(12):1246-1252.
 34. Mossman S, Vincent A, Newsom-Davis J. Myasthenia gravis without acetylcholine-receptor antibody: a distinct disease entity. Lancet 1986 Jan;1(81):116-119.
 35. Hoch W, McConville J, Helms S, Newsom-Davis J, Melms A, Vincent A. Auto-antibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. Nat Med 2001;7(3):365-368.
 36. DeChiara TM, Bowen DC, Valenzuela DM, et al. The receptor tyrosine kinase MuSK is required for neuromuscular junction formation in vivo. Cell 1996;85(4):501-512.
 37. Farrugia ME, Robson MD, Clover L, et al. MRI and clinical studies of facial and bulbar muscle involvement in MuSK antibody-associated myasthenia gravis. Brain 2006;129(Pt 6):1481-1492.
 38. Evoli A, Tonali P a, Padua L, et al. Clinical correlates with anti-MuSK antibodies in generalized seronegative myasthenia gravis. Brain 2003;126(Pt 10):2304-2311.
 39. Koneczny I, Cossins J, Waters P, Beeson D, Vincent A. MuSK myasthenia gravis IgG4 disrupts the interaction of LRP4 with MuSK but both IgG4 and IgG1-3 can disperse preformed agrin-independent AChR clusters. PLoSone 2013;8(11):e80695.
 40. Yumoto N, Kim N, Burden SJ. Lrp4 is a retrograde signal for presynaptic differentiation at neuromuscular synapses. Nature 2012;489(7416):438-442.
 41. Nitkin RM, Smith MA, Magill C, et al. Identification of agrin, a synaptic organizing protein from Torpedo electric organ. J Cell Biol 1987;105(6 Pt 1):2471-2478.
 42. Brandan E, Maldonado M, Garrido J IN. Anchorage of collagen-tailed acetylcholinesterase to the extracellular matrix is mediated by heparan sulfate proteoglycans. J Cell Biol 1985;101:985-992.
 43. Leite MI, Jacob S, Viegas S, et al. IgG1 antibodies to acetylcholine receptors in "seronegative" myasthenia gravis. Brain 2008;1940-1952.
 44. Jacob S, Viegas S, Leite MI, et al. Presence and pathogenic relevance of antibodies to clustered acetylcholine receptor in ocular and generalized myasthenia gravis. Arch Neurol 2012;69(8):994-1001.
 45. Rodríguez Cruz PM, Al-Hajjar M, Huda S, et al. Clinical features and diagnostic usefulness of antibodies to clustered acetylcholine receptors in the diagnosis of seronegative myasthenia gravis. JAMA Neurol 2015 Jun;72(6):642-9.
 46. Lacquer L, Weigert C. Beitrage zur Lehre von der Erb'schen Krankheit. Neurol Cent 1901;20:594-601.
 47. Bell E. Tumours of the thymus gland in myasthenia gravis. J Nerv Ment Dis 1917;45:130-143.
 48. Holmes G. Discussion of a case presented to the Royal Society of Medicine. Brain 1923;446:237-241.
 49. Schumacher M, Roth J. Thymectomie bei einem Fall von Morbus Basedowi mit myasthenie. Mitt Grenzgeb Med Chir 1913;25:746-765.
 50. Norris E. The thymoma and thymic hyperplasia in myasthenia gravis with observations on the general pathology. Am J Cancer 1936;27:421-433.
 51. Keynes G. The results of thymectomy in myasthenia gravis. BMJ 1949;2:611-616.
 52. Schlupe M, Willcox N, Vincent A, Dhoot G, Newsom-Davis J. Acetylcholine receptors in human thymic myoid cells in situ: an immunohistological study. Ann Neurol 1987;22:212-222.
 53. Lederberg J. Genes and antibodies. Science 1959;129(3364): 1649-1653.
 54. Vincent A, Newsom-Davis J, Newton P, Beck N. Acetylcholine receptor antibody and clinical response to thymectomy in myasthenia gravis. Neurology 1983;33:1276-1282.
 55. Wolfe G, Kaminski H, Jaretski A, Swan A, Newsom-Davis J. Development of a thymectomy trial in nonthymomatous myasthenia gravis patients receiving immunosuppressive therapy. Ann NY Acad Sci 2003;998:473-480.
 56. Edgeworth H. A report of progress on the use of ephedrine in a case of myasthenia gravis. Lancet 1930;94(1136).
 57. Walker M. Treatment of myasthenia gravis with physostigmine. Lancet 1934;1:1200-1201.
 58. MacFarlane D, Pelikan E, Unna K. Evaluation of curarizing drugs in man. Pharmacol Exp Ther 1950;100:382-392.
 59. Osserman K, Teng P, Kaplan L. Studies in myasthenia gravis. Preliminary report on therapy with Mestinon bromide. JAMA 1954;155:961-965.
 60. Chang C, Chen T, Chuang S. Influence of chronic neostigmine treatment on the number of acetylcholine receptor and the release of acetylcholine of the rat diaphragm. J Physiol 1973;230:613-618.
 61. Sghirlanzoni A, Peluchetti D, Mantegazza R, Fiacchino F, Cornelio F. Myasthenia gravis: prolonged treatment with steroids. Neurology 1984;34(2):170-174.
 62. Reichstein T. Chemistry of adrenal cortex hormones. Bull Schweiz Akad Med Wiss 1951;7(5-6):359-370.
 63. Mertens H, Balzereit F, Leipert M. The treatment of severe myasthenia gravis with immunosuppressive agents. Eur Neuro 1969;2:321-339.
 64. Palace J, Newsom-Davis J, Lecky B. A randomized double-blind trial of prednisolone alone or with azathioprine in myasthenia gravis. Myasthenia Gravis Study Group. Neurology 1998;50(6):1778-1783.
 65. Hawkey CJ, Newsom-davis J, Vincent A. Plasma exchange and immunosuppressive drug treatment in myasthenia gravis: no evidence for synergy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1981;469-475.
 66. Sussman J, Farrugia ME, Maddison P, Hill M, Leite MI, Hilton-jones D. Myasthenia gravis: Association of British Neurologists' management guidelines 2015:199-206.
 67. Avidan N, Le R, Berrih-aknin S, Miller A. Genetic basis of myasthenia gravis: A comprehensive review. J Autoimmun 2014;52:146-153.



SECCIÓN 1

**Aspectos
básicos**

CAPÍTULO 1

La unión neuromuscular en un contexto biológico

Clarke R. Slater

INTRODUCCIÓN

La capacidad de movilizarnos en el medio ambiente con un objetivo es una característica vital esencial de los animales e incluso del hombre. Quizá, desde el punto de vista biológico, la función más importante del sistema nervioso central sea coordinar las contracciones musculares que generan los movimientos voluntarios que permiten nuestra supervivencia como especie. Es probable que cualquier factor que afecte la activación neural de los músculos cause debilidad o parálisis y ocasione un deterioro importante de la calidad de vida.

Las señales nerviosas que regulan la contracción muscular se transmiten desde las motoneuronas hacia las fibras musculares de las uniones neuromusculares (UNM) (fig. 1-1). La UNM es una zona altamente diferenciada de contacto entre los nervios y las células musculares. Está especializada para permitir la activación neural rápida y confiable de las fibras musculares a frecuencias iguales o superiores a 100 Hz. El proceso de transmisión neuromuscular, que se detalla más adelante y en el capítulo 3, comienza cuando un potencial de acción del axón motor (PAn) llega a la terminal axónica presináptica (fig. 1-2). En los vertebrados, eso causa la rápida liberación de moléculas de acetilcolina (ACh) desde el nervio. Estas moléculas se unen a receptores de ACh (AChR) activados por ligandos y localizados en la fibra muscular adyacente, lo que ocasiona su apertura y permite un movimiento neto de iones con carga positiva hacia el interior de la célula muscular. La

despolarización eléctrica resultante pone en marcha un potencial de acción en la célula muscular (PAm) que activa la contracción. En general, la respuesta inmediata a un único PAn, que dura no más de unos pocos milisegundos, desencadena una contracción muscular breve (fasciculación), que alcanza su máxima fuerza entre los 10 y 100 milisegundos y luego disminuye hasta el nivel inicial en menos de 1 segundo. Sin embargo, en condiciones normales, los músculos esqueléticos se activan mediante nPA que llegan de manera sucesiva o en estallidos y se producen a frecuencias que oscilan entre 20 y 100 Hz o más, lo que permite la generación de contracciones más sostenidas en el tiempo. Por lo tanto, el proceso de transmisión neuromuscular debe ser capaz de sostener esa activación de alta frecuencia.

Existen muchas patologías que alteran la transmisión neuromuscular. Para entender cómo estas patologías interfieren en el funcionamiento de la UNM y poder desarrollar tratamientos adecuados, es necesario tener en cuenta los factores que determinan la eficiencia de la transmisión. Para esto, es útil no sólo considerar las propiedades de la transmisión neuromuscular de las UNM de los mamíferos en general, sino también tener en cuenta en qué aspectos las UNM del humano difieren de las de otros animales y cómo se generan durante el desarrollo y cambian durante la vejez. Así, al poner a la UNM humana en un contexto biológico amplio, esta revisión provee un marco teórico para interpretar las consecuencias funcionales de los procesos patológicos que causan el deterioro de su funcionamiento.

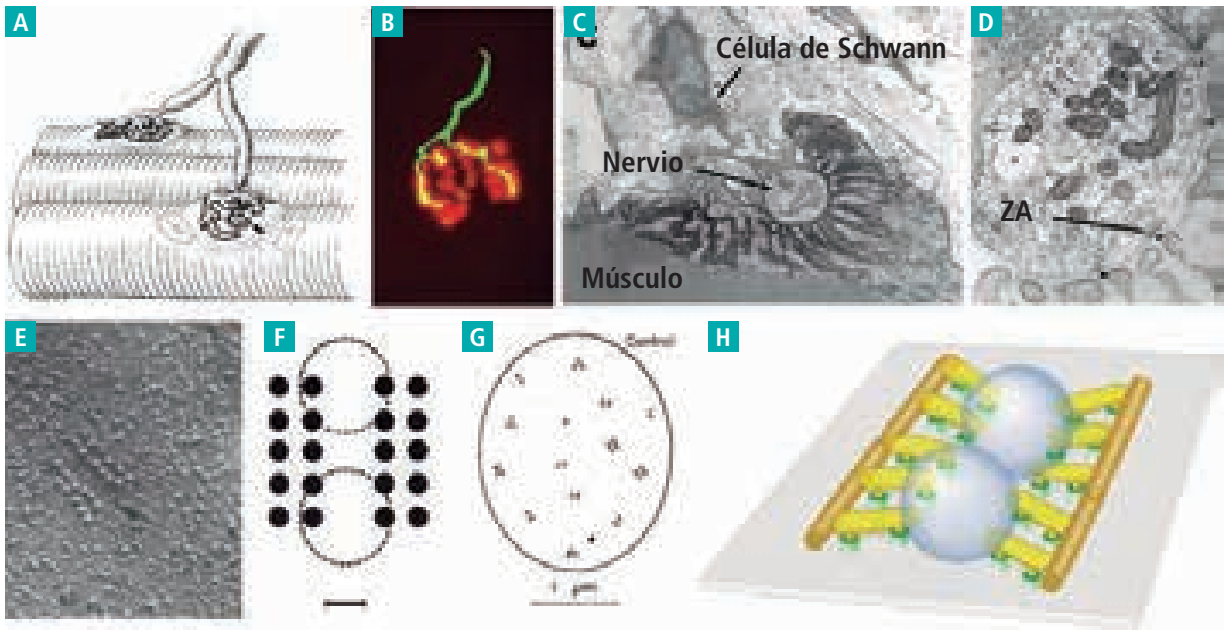


Figura 1-1. Estructura de la UNM. A) Esquema de los axones motores de los mamíferos. Éstos terminan en elevaciones sutiles de la fibra muscular: la terminal de placa motora.⁶⁹ B) UNM humana de los músculos isquiotibiales. En verde, axón motor marcado con anticuerpos anti-proteína de neurofilamentos/anti-sinaptofisina; en rojo, AChR marcados con bungarotoxina alfa FITC. (Observaciones del autor no publicadas.) C) UNM humana, que muestra una gran cantidad de pliegues postsinápticos. (Observaciones del autor no publicadas.) D) UNM de rata, que muestra las zonas activas (ZA) en la membrana presináptica, frente a las aperturas de los pliegues postsinápticos.¹⁵ E) Zona activa de ratón (flecha) conformada por dos filas dobles de partículas intramembranas y observada mediante microscopía electrónica en réplicas obtenidas por criofractura.⁷⁰ F) Esquema de las zonas activas de mamíferos, en el que se observan dos vesículas sinápticas (círculos grandes) acopladas.⁷¹ G) Distribución de las zonas activas en una réplica obtenida por criofractura de una terminal axónica motora humana.⁷² H) Detalle de la estructura de una zona activa de mamífero obtenida por tomografía electrónica, donde se observan los componentes estructurales (amarillo), los canales de calcio (verde) y dos vesículas sinápticas (círculos).⁷³

ORGANIZACIÓN FUNCIONAL DE LA UNM DE LOS MAMÍFEROS

Estructura de la UNM de los mamíferos

La UNM de los mamíferos está constituida por tres tipos celulares principales: la motoneurona, la fibra muscular y varias células de Schwann terminales (véase la fig. 1-1).¹⁻³ Cada axón mielínico se origina en el soma neuronal en el SNC y se extiende sin ramificarse hacia el músculo que inerva. En el músculo, el axón se ramifica de forma profusa e inerva una gran cantidad de fibras musculares (entre 100 y 1000, o más). En general, la zona media de los axones es la que se pone en contacto con las fibras musculares para luego dividirse en una gran cantidad de ramificaciones finas y amielínicas. Cada una de estas ramificaciones tiene múltiples puntos de contacto con la célula muscular, constituidos por protuberancias en forma de botones (también conocidas como “botones”) o por bandas más largas de aproximadamente 3 μm de ancho (véase la fig 1-1 A y B). Desde estos botones de la terminal nerviosa se produce la liberación de ACh.⁴

Una característica estructural notoria de la **terminal nerviosa presináptica** son los perfiles circulares que se

encuentran en su interior y corresponden a las vesículas sinápticas (VS) unidas a la membrana. Cada VS es una esfera de 40-50 nm de diámetro (véase la fig 1-1 F y H), que contiene ACh. Ésta se sintetiza en el citoplasma de la terminal nerviosa a partir de iones acetato y colina, mediante una reacción catalizada por acetiltransferasa de colina (ChAT). Las VS están presentes en toda la terminal, pero están más concentradas en la membrana presináptica, cerca de la región de contacto con la fibra muscular, y en particular, cerca de pequeñas regiones (50 nm) de la membrana plasmática con alta densidad electrónica. Estas regiones, conocidas como “zonas activas”, son los sitios desde los cuales se libera ACh mediante exocitosis (véase la fig. 1-1 D-H).⁴ Las zonas activas contienen una gran cantidad de proteínas que median la rápida liberación del neurotransmisor en respuesta a los PAN. Entre estas proteínas se encuentran los canales de calcio dependientes del voltaje de tipo $\text{Ca}_v2.2$, que se abren en respuesta a los PAN y permiten la entrada de calcio a la terminal nerviosa. Muchas especies tienen una similar densidad espacial de zonas activas en la membrana presináptica (en general, de 2-3/ μm^2), separadas entre sí por un espacio de 0,5 μm . Además

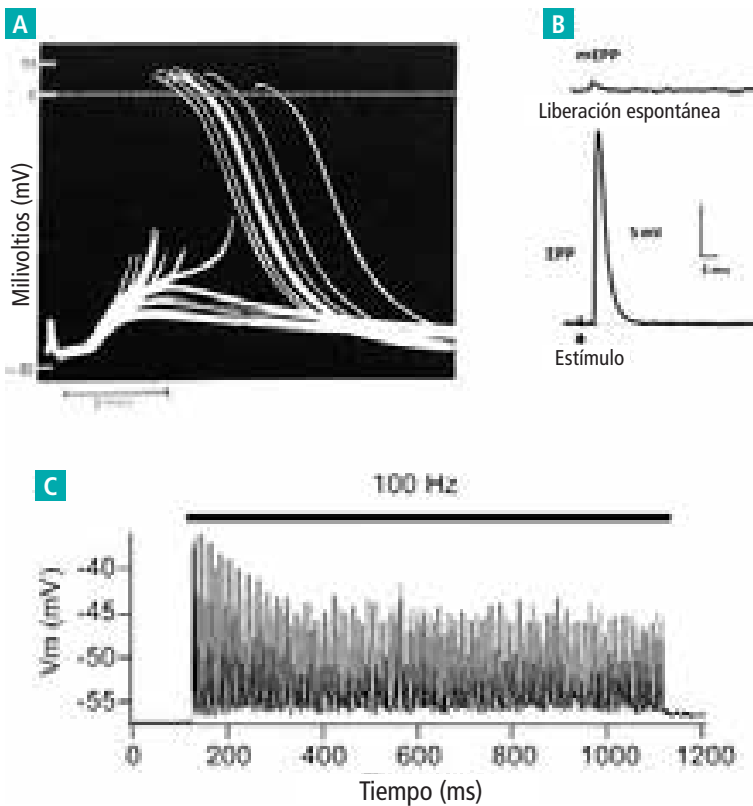


Figura 1-2. Eventos de la transmisión neuromuscular. A) Registros intracelulares correspondientes a un paciente con miastenia gravis.⁶¹ B) Registro de los MEPP y los EPP en la misma escala.⁴ C) Disminución de los EPP en el músculo de un ratón normal durante la estimulación a una frecuencia de 100 Hz.⁷⁴

de las numerosas VS, las terminales nerviosas contienen una gran cantidad de mitocondrias y una red de componentes del retículo endoplasmático unidos a la membrana.

Frente a la terminal nerviosa presináptica se encuentra la **superficie postsináptica de la fibra muscular**, especializada para responder a la ACh liberada desde el nervio. Una particularidad estructural de la membrana postsináptica de la UNM de los vertebrados es la presencia de invaginaciones, que suelen tener una profundidad de 0,5-1 μm y un ancho de 100 nm y están separadas por espacios de 0,1-1 μm (véase la fig. 1-1 C). Los AChR que median la respuesta de la fibra muscular a la ACh se pueden visualizar mediante marcación con conjugados adecuados de la bungarotoxina alfa del veneno de serpiente (véase la fig. 1-1 B). Este método pone en evidencia la muy alta densidad de dichos receptores en las crestas de los pliegues de la membrana.⁵

Además de sus funciones especializadas, otra característica de la superficie postsináptica de la fibra muscular es la acumulación de mionúcleos. En general, hay entre 3 y 6 núcleos localizados a una distancia igual o inferior a 100 μm de la UNM. Como se describe más adelante, el patrón

de genes que se expresan en estos “núcleos de la placa terminal” es diferente al de los mionúcleos que están distribuidos en el resto de la fibra muscular.

Las **células de Schwann** constituyen el tercero de los componentes importantes de la UNM de los mamíferos. Cada UNM tiene varias células de Schwann y cada una de éstas tiene su propio núcleo, que forma un casquete sobre la superficie no sináptica de la terminal nerviosa. A pesar de que no parecen tener un rol en los sucesos inmediatos de la transmisión neuromuscular, hay evidencia que indica que las células de Schwann participan en la modulación tanto positiva como negativa de la liberación de neurotransmisores en una escala temporal de segundos.⁶ Se cree que esta modulación involucra la activación de receptores en la membrana de la célula de Schwann, ya sea por parte de la ACh sola, el trifosfato de adenosina que se libera con ella o moléculas semejantes a la adrenalina, derivadas de la inervación autonómica del músculo. A pesar de todas las actividades que se le atribuyen a las células de Schwann, aún no se ha establecido cuál es su función en la transmisión neuromuscular normal.

Los componentes celulares de la UNM están rodeados de una matriz compleja de proteínas extracelulares.⁷ Uno de los componentes de esta **matriz extracelular** son las fibras de colágeno, que en general se extienden de forma paralela a las fibras musculares, otorgándoles sostén elástico. Además, los axones motores y las fibras musculares están recubiertos por una lámina basal formada por laminina. En micrografías electrónicas, la lámina basal se visualiza como una línea rugosa que rodea cada una de las terminales nerviosas y fibras musculares. En la hendidura sináptica, hay una única capa de lámina basal, que tiene propiedades moleculares características. Por lo tanto, hay distintas isoformas de laminina en la lámina basal, pero no fuera de la UNM. Estas isoformas interactuarían con los canales de calcio de tipo $\text{Ca}_v2.2$ y otros componentes de las zonas activas en la membrana presináptica y ayudarían a mantener la distribución y la cantidad de zonas activas.⁸

Existen otras dos moléculas asociadas con la lámina basal que cumplen un rol importante en el mantenimiento y el funcionamiento de la UNM. Una es la acetilcolinesterasa (AChE), enzima que hidroliza la ACh liberada desde la terminal nerviosa para inactivarla y que se conecta

con la lámina basal a través de una cola de colágeno.⁹ Esta disposición asegura que la AChE se encuentre estratégicamente situada para “capturar” y degradar las moléculas de ACh en la hendidura sináptica. La otra es la molécula de señalización agrina, que es sintetizada y liberada desde la motoneurona.^{10,11} La agrina desempeña una función esencial para el desarrollo y el mantenimiento de muchas características de la región postsináptica de la UNM. Estos efectos de la agrina están dados por la activación que produce sobre la quinasa específica de músculo (MuSK), que se encuentra en la membrana postsináptica. La AChE y la agrina permanecen vinculadas con la lámina basal incluso después de la degeneración de la fibra muscular y es probable que colaboren con el restablecimiento de las propiedades de las fibras musculares nuevas que se regeneran dentro de la vaina original de la lámina basal.

Principales aspectos de la transmisión neuromuscular

Los distintos eventos de la transmisión neuromuscular se desencadenan cuando un PAn llega a la terminal nerviosa motora. La despolarización resultante del nervio produce la apertura de los canales de tipo $Ca_v2.2$, lo que permite la entrada de calcio al nervio y un aumento de la concentración interna de este ion. Este proceso, a su vez, desencadena la liberación de ACh desde las VS de la terminal mediante exocitosis.²

Por medio de difusión, la ACh liberada desde cada VS atraviesa una brecha estrecha o “hendidura sináptica”, que se encuentra entre el nervio y el músculo, y se une a los AChR presentes en la membrana de la fibra muscular. Esto resulta en la apertura de canales y permite un flujo neto de iones positivos (en su mayoría, sodio) hacia el interior de la célula, lo que produce una reducción transitoria del potencial negativo de reposo de la fibra muscular, que es de -75 mV (fig. 1-2 A). Este flujo transitorio de corriente se conoce como corriente de la placa terminal (EPC, por su sigla en inglés). Dado que la membrana de la fibra muscular tiene una alta resistencia eléctrica, la EPC da origen a una despolarización transitoria de la membrana de la fibra muscular conocida como potencial de la placa terminal (EPP, por su sigla en inglés). En respuesta a un único PAn, la fibra muscular suele ser despolarizada por un total de 35-40 mV hasta alcanzar un valor de alrededor de -40 mV. El EPP es, en general, lo suficientemente grande para producir la apertura de los canales de sodio dependientes del voltaje de tipo $Na_v1.4/1.5$, que están presentes en la membrana de la fibra muscular. Esto desencadena un nuevo PAm (véase la fig. 1-2 A), que se extiende con rapidez a lo largo de la fibra muscular, lejos de la UNM, y produce la activación de la contracción de toda la fibra. El efecto de la ACh liberada por un único PAn termina cuando se disocia de los AChR y es hidrolizada por la AChE, que se encuentra en altas concentraciones en la hendidura sináptica.

Además de la liberación estimulada por un PAn, también ocurre la liberación “espontánea” de ACh. Este último fenómeno sucede debido a la existencia de potenciales en miniatura de la placa terminal (MEPP, por su sigla en inglés) que se producen al azar y cuyo desarrollo en el tiempo es semejante al de los EPP, pero tienen una amplitud de sólo 0,5-1 mV (fig. 1-2 B). Existen evidencias contundentes que indican que cada MEPP representa el efecto de la ACh contenida en una única VS, por lo que se trata de una unidad de liberación funcional discreta. Comúnmente, cada una de estas unidades se denomina *quantum* de neurotransmisor, por su semejanza con las unidades discretas de energía electromagnética.¹² La pequeña magnitud de los MEPP indica que los EPP evocados por un único PAn son el resultado de la exocitosis casi simultánea de muchas VS. En el humano, este número, llamado “contenido cuántico” de la respuesta evocada, oscila entre 20 y 25.¹³ En otras especies de mamíferos, este valor puede ser igual o superior a 100.

La capacidad de las motoneuronas de activar las fibras musculares a frecuencias tan altas como 100-200 Hz plantea ciertas exigencias a la UNM.⁴ Es de particular importancia la capacidad de la terminal nerviosa de liberar suficientes *quanta* de ACh en respuesta a cada PAn para producir la activación completa de cada fibra muscular. En condiciones experimentales, durante la estimulación de baja frecuencia (0,1-1 Hz), cada PAn estimula la liberación de una cantidad de *quanta* de neurotransmisor hasta 4 veces mayor que la que se necesita para desencadenar un PAm. Este exceso se conoce como “margen de seguridad” o “factor de seguridad” de la neurotransmisión.^{14,15} Sin embargo, durante la activación producida por frecuencias más altas, que se asemejan a lo que ocurre in vivo, el contenido cuántico desciende de manera apreciable y reduce el factor de seguridad. Dada la relativa lentitud (1-10 segundos) del proceso mediante el cual las VS se preparan para la liberación rápida, para que sea efectiva la transmisión a 20-100 Hz de las series de PAn es necesario que haya una reserva esas VS en todo momento y que cada PAn estimule la liberación sólo de una fracción de esa reserva lista para la liberación. A pesar de que hay evidencias que indican que en los mamíferos la reserva lista para la liberación corresponde a aquellas VS que están acopladas a las zonas activas en todo momento, aún no están claros muchos de los detalles de su mantenimiento.⁴

Influencias estructurales en el funcionamiento de la UNM

La eficiencia de la transmisión neuromuscular es muy dependiente de las propiedades estructurales de los componentes pre y postsinápticos (fig. 1-3).¹⁶ Por ejemplo, la cantidad de *quanta* que libera un único PAn es aproximadamente proporcional al área de contacto sináptico (véase más adelante). En muchas especies, un único PAn libera entre 0,1 y 0,3 *quantal* μm^2 de área de contacto sináptica.⁴

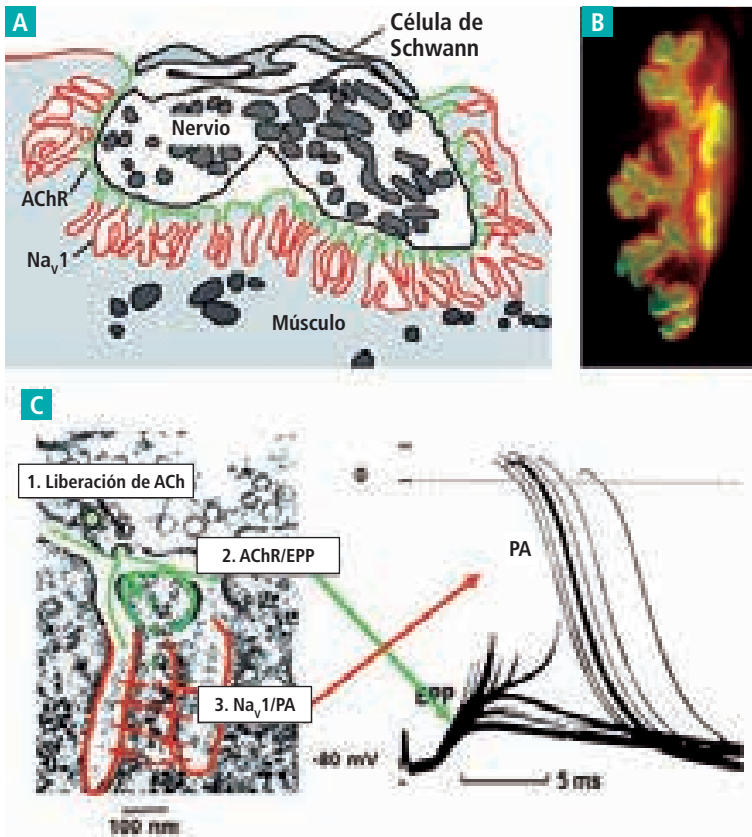


Figura 1-3. Anatomía de la generación del potencial de acción muscular (PAm). **A)** Esquema de la UNM de una rata, que muestra la distribución de los AChR (verde) en las crestas de los pliegues postsinápticos y los canales Na_v1 (rojo) en las profundidades de los pliegues.¹⁶ **B)** Micrografía de fluorescencia de la UNM de una rata. Los AChR (verde) se marcaron con bungarotoxina alfa FITC y los canales Na_v1 (rojo) con anticuerpos anti- Na_v1 . (Observaciones del autor no publicadas.) **C)** Pasos de la generación del PAm: 1) la ACh es liberada desde la terminal; 2) la ACh induce la apertura de los AChR y permite la entrada de cargas positivas y la generación del EPP local; 3) la despolarización del EPP abre los canales de tipo Na_v1 en las profundidades de los pliegues y genera el PAm.

Dada la típica densidad espacial de las zonas activas en la membrana presináptica ($2-3/\mu m^2$), se puede concluir que un determinado PAn induce la liberación de *quanta* sólo de un 5-10% de las zonas activas. Visto desde la región postsináptica, eso significa que pocas veces se superponen las regiones de la membrana ricas en AChR que son activadas por la gran cantidad de *quanta* liberados por un único PAn. Es probable que ambos efectos sean un reflejo de la distancia que difunden las moléculas pequeñas, como la ACh y los iones calcio, y que se produce en milisegundos desde la llegada de un PAn a la terminal presináptica y el desencadenamiento del PAm.⁴

En la membrana postsináptica, que tiene una gran cantidad de pliegues, hay una distribución característica de canales iónicos que participan en la generación de PAm en respuesta a la actividad nerviosa (véase la fig. 1-3 A y B).¹⁶

Los AChR se encuentran en alta densidad ($\sim 10.000/\mu m^2$) en las crestas de los pliegues, justo frente a las zonas activas presinápticas, y en parte de los laterales de aquellos.⁵ Por lo tanto, los AChR se encuentran en una posición estratégica para responder a la ACh libeada desde el nervio. Por el contrario, las zonas profundas de los pliegues contienen pocos AChR, pero muchos canales de tipo $Na_v1.4$, que median el comienzo del PAm.^{17,18} La densidad local de estos canales dentro de los pliegues es aproximadamente 10 veces mayor que en el resto de la membrana de la fibra muscular, aunque mucho menor que la cantidad de AChR presentes en las crestas de los pliegues.

Esta disposición característica de los canales iónicos permite que una cantidad relativamente baja de moléculas de ACh activen la contracción de una fibra muscular completa, que es una de las células más grandes del organismo. Durante el tiempo que le toma alcanzar su efecto máximo ($\sim 0,2$ milisegundos), la ACh liberada desde una única VS es capaz de difundir unos $0,3-0,4 \mu m$ (véase la fig. 1-3 C). Este fenómeno tiene estrecha relación con las dimensiones de las regiones de alta densidad de AChR en las crestas de los pliegues. La apertura de estos AChR permite la entrada de cationes a través de las crestas de los pliegues. Este flujo de corriente, denominado corriente en miniatura de la placa terminal (MEPC, por su sigla en inglés), atraviesa el espacio estrecho que existe

entre los pliegues, entra en la fibra y causa la despolarización simultánea de la membrana de los pliegues. Cuanto más estrecho y largo es el espacio, mayor es la resistencia que el sistema le ofrece al flujo de corriente y mayor es el grado de despolarización de la membrana en los pliegues.¹⁹ Si esta despolarización es lo suficientemente grande, como suele ocurrir, se produce la apertura de los canales de tipo $Na_v1.4$ presentes en la membrana de los pliegues y los iones sodio entran en la fibra para iniciar la propagación completa del PAm (véase la fig. 1-3 D). De esta manera, los pliegues de la membrana postsináptica y la distribución característica de los canales iónicos que se encuentran en ellos permiten amplificar el efecto de la ACh liberada desde el nervio y, así, aumentar el factor de seguridad para la generación confiable de los PAm.²⁰

BIOLOGÍA COMPARADA DE LA UNM

Estudios de la UNM llevados a cabo con una gran variedad de especies de vertebrados e invertebrados han develado que muchas de las características fundamentales de la transmisión neuromuscular son similares entre los integrantes del reino animal.^{4,21} Por ejemplo, se ha determinado que, en todas las especies hasta ahora estudiadas, la neurotransmisión está mediada por la liberación de un neurotransmisor desde un nervio en forma de *quanta* multimoleculares, que actúan sobre canales iónicos activados por ligandos y están presentes en la membrana postsináptica. La activación de estos canales desencadena los sucesos que producen la contracción muscular. Sin embargo, la existencia de grandes variaciones en las propiedades de los sistemas neuromusculares de distintas especies implica que también existen diferencias en los detalles de la transmisión neuromuscular.

La UNM de los invertebrados

La mayoría de los animales se pueden dividir en tres categorías: los que no tienen esqueleto, los que tienen esqueleto externo y los que tienen esqueleto interno. Los anélidos (por ej., lombriz de tierra) y los gusanos chatos (por ej., planarias) carecen de esqueleto rígido y sus movimientos son generados por ondas excitatorias que se desplazan a través de las pequeñas células musculares mononucleadas. Estas células se encuentran unidas eléctricamente mediante uniones en hendidura, pero no producen la propagación de PAm. En estas especies, como en los vertebrados, la ACh es el neurotransmisor excitatorio. La ACh también es el neurotransmisor excitatorio en los nematodos, entre los que se encuentra el extensamente estudiado *Caenorhabditis elegans*.

En los nematodos, las células musculares mononucleadas son muy largas, se extienden a lo largo de todo el cuerpo y, en efecto, generan la propagación de PAm. La inervación de estas células se produce en sitios de contacto entre “brazos” musculares largos y delgados, que se orientan hacia los cordones nerviosos dorsales y ventrales de localización central. En esos sitios de contacto, se forman las UNM con los axones motores no ramificados, que son inexitables desde el punto de vista eléctrico.²² Los brazos musculares transmiten la excitación desde la UNM hacia el resto de la célula muscular mediante PAm.²³ Otra característica peculiar de la inervación muscular de los nematodos es la presencia de inervación inhibitoria mediada por el neurotransmisor GABA,

que se libera desde los axones motores inhibitorios que también están presentes en los cordones nerviosos.²⁴

Los artrópodos, como los crustáceos y los insectos, tienen un exoesqueleto que limita la libertad de rotación de las articulaciones. A diferencia de la mayoría de los invertebrados, los artrópodos tienen músculos formados por fibras multinucleadas grandes. Desde el punto de vista eléctrico, estas fibras son inexcitables, razón por la cual, para asegurar la activación en todo su recorrido, los nervios tienen múltiples puntos de contacto distribuidos a lo largo de cada célula muscular.^{4,25} Otra particularidad de los artrópodos es que el glutamato es el neurotransmisor excitatorio, como ocurre en muchas sinapsis excitatorias del SNC de los vertebrados. Además, muchos de los músculos de los artrópodos reciben inervación inhibitoria separada y mediada por GABA. Tanto las terminales excitatorias como las inhibitorias liberan el neurotransmisor en forma de *quanta* multimoleculares.

Las UNM de los vertebrados

El desarrollo del esqueleto interno proporcionó a los vertebrados una mayor flexibilidad de movimiento. Junto con esta característica, las fibras multinucleadas y grandes de los músculos esqueléticos adquirieron la capacidad de generar y propagar PAm de manera rápida. Esto permite el control mediante la inervación en un único punto y por una única terminal axónica, economizando así la cantidad de terminales presinápticas mantenidas por cada motoneurona. Además, en los vertebrados, no existe inervación inhibitoria.

El tamaño y la conformación de las UNM son muy variables en los vertebrados (fig. 1-4). Como ya se mencionó, el contenido cuántico es un indicador significativo del tamaño de las UNM (fig. 1-5 A). Así, el contenido cuántico de los humanos, cuyas UNM se encuentran entre las más pequeñas estudiadas hasta el momento, equivale sólo al 10% del contenido cuántico de las ranas, que poseen las

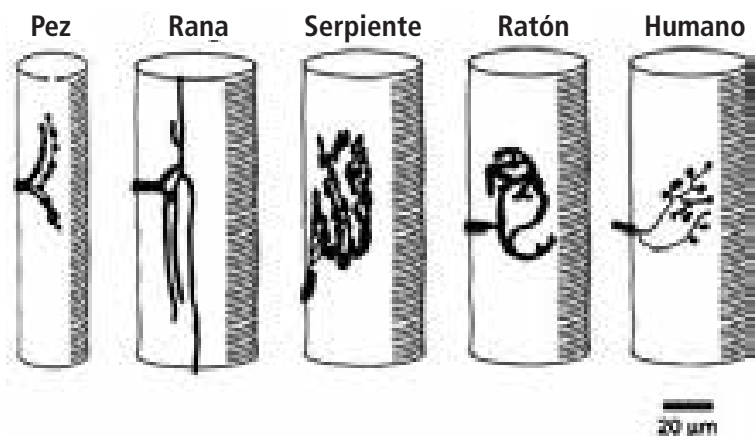


Figura 1-4. Conformación de las UNM de diferentes vertebrados. Esquemas de preparaciones en las que se tiñeron las terminales nerviosas motoras.¹⁶

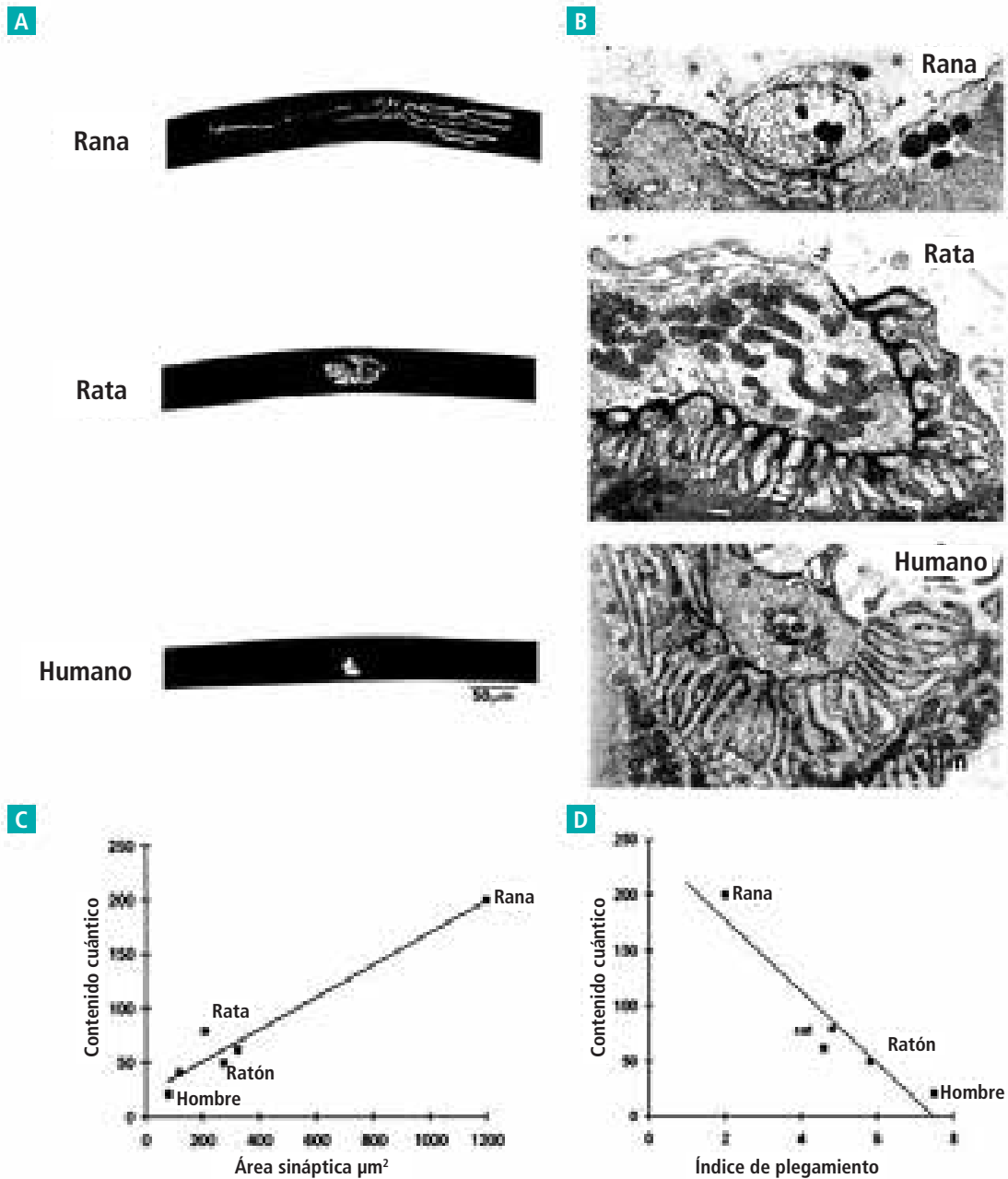


Figura 1-5. Correlación entre la estructura y la función de las UNM de los vertebrados. **A)** Imágenes de las UNM de una rana, una rata y un humano después de la marcación de los AChR con bungarotoxina alfa FITC. Obsérvense los tamaños relativos de las UNM en estos diferentes vertebrados. Las fibras musculares se muestran en color negro. **B)** Imágenes obtenidas mediante microscopía electrónica de las UNM de las mismas tres especies. **C)** En las UNM de los vertebrados, la liberación cuántica es directamente proporcional al tamaño sináptico. **D)** En las UNM de los vertebrados, la liberación cuántica es inversamente proporcional al grado de plegamiento.²

UNM más grandes. También es cierto que las características de los pliegues postsinápticos varían mucho entre las especies. El “índice de plegamiento”, definido como el aumento relativo de la longitud de la membrana (evaluado mediante microscopía electrónica) que produce el plegamiento,¹³ se puede usar para comparar las UNM. Se sabe

que ese índice varía hasta 4 veces entre los extensamente estudiados vertebrados (fig. 1-5 D).

Cuando se comparan las UNM de las distintas especies de vertebrados, parece existir una relación inversa entre el área de contacto sináptico en la UNM –y por lo tanto, la cantidad de *quanta* de neurotransmisor liberados por

cada PAN– y el grado de plegamiento (véase la fig. 1-5 C y D). Este último fenómeno es de particular importancia funcional. Por ejemplo, en la rana, la UNM es muy grande (500-1000 μm^2), así como también el contenido cuántico, pero tiene pocos pliegues y es poco profunda. En la rata y el ratón, las UNM son más pequeñas que las de la rana (área típica de 200-400 μm^2), liberan una menor cantidad de *quanta* y tienen pliegues significativamente más grandes. Las UNM del humano son mucho más pequeñas (50-100 μm^2) que las de la rata y el ratón y, en consecuencia, liberan una menor cantidad de *quanta*; sin embargo, sus pliegues en general están más juntos y son más profundos.

Es probable que en los vertebrados, la relación inversa entre el tamaño de la UNM y el grado de plegamiento postsináptico refleje una tendencia evolutiva subyacente que permite mantener un alto factor de seguridad y la generación confiable de PAm en una única UNM en cada fibra muscular, aun cuando las UNM sean pequeñas y liberen pocos *quanta*. En este contexto, tiene sentido que las UNM relativamente pequeñas del humano, que liberan la menor cantidad de *quanta* de neurotransmisor, en comparación con las del resto de los vertebrados estudiados hasta el momento, tengan tan alto grado de plegamiento, lo que parece amplificar los efectos del neurotransmisor. Está claro también que cualquier enfermedad que produce una reducción del grado de plegamiento, como la miastenia gravis o cualquiera de los síndromes miasteniformes congénitos, puede disminuir la capacidad para generar PAm de manera confiable.

DESARROLLO DE LA UNM DE LOS MAMÍFEROS

Las características peculiares de las UNM del humano aparecen durante el desarrollo, que es cualitativamente similar entre todos los mamíferos (fig. 1-6).²⁶

Eventos tempranos

La formación de las UNM comienza en un estadio muy temprano del desarrollo del sistema neuromuscular.^{27,28} En la rata, todas las motoneuronas presentes en el adulto se generan antes del día 14 del desarrollo embrionario (E14), a pesar de que el día 3 posnacimiento (P3), la mitad de esas motoneuronas han muerto. El E14, cuando los mioblastos mononucleados comienzan a fusionarse para formar miotúbulos multinucleados, las ramificaciones de los axones de las motoneuronas inmaduras ya están presentes en la región de los futuros músculos.

Cuando se forman las primeras UNM en la rata y el ratón, sólo se encuentra formada una pequeña fracción (1-10%) del complemento adulto definitivo de fibras musculares y su cantidad es similar al número de motoneuronas del adulto. En este estadio temprano, los axones motores

se ramifican de manera profusa. Cada motoneurona inerva una gran cantidad de fibras musculares inmaduras y cada una de esas fibras musculares recibe la inervación de una gran cantidad de motoneuronas. Este último proceso se denomina “inervación polineuronal” (véase la fig. 1-6 A).²⁷ Cuando se forman las primeras UNM, los AChR ya se expresan en los miotubos y se han formado algunos agrupamientos de relativa alta densidad, incluso antes que ocurra el contacto con el nervio. Aún continúa el debate acerca de la posibilidad de que los axones en crecimiento busquen estos agrupamientos preformados para formar la base de las primeras UNM.¹⁰

Maduración de la UNM

Durante el principal período de formación de la fibra muscular, que sigue al período más temprano de formación de la UNM, la inervación polineuronal se pierde de manera gradual y deja un único grupo de “sobrevivientes” para inervar cada fibra muscular adulta (véase la fig. 1-6 A).²⁷ En la rata y el ratón, este proceso ocurre al cabo de 2-3 semanas después del nacimiento.^{29,30} Sin embargo, en el cobayo, que es totalmente móvil e independiente al momento de nacer, este proceso sucede antes (observaciones no publicadas del autor). En el humano, los primeros contactos entre nervio y músculo tienen lugar durante las primeras 16-18 semanas in utero y la inervación polineuronal se pierde durante la semana 25 in utero.³¹

La pérdida de la inervación polineuronal es sólo uno de los muchos cambios que ocurren durante el proceso de maduración de la UNM. A medida que se establece el patrón maduro de inervación, las terminales de los axones sobrevivientes se agrandan y el área de contacto sináptico aumenta (véase la fig. 1-6 B). Al mismo tiempo, ocurren alteraciones moleculares en las terminales, tales como el cambio en el tipo de los canales Ca_v1 que se expresan.³² Una vez que se completa la pérdida de la inervación polineuronal, se produce la mielinización de los axones motores preterminales, lo que les proporciona la posibilidad de mantener una actividad de PAN de alta frecuencia.³⁰

Junto con la maduración de la terminal nerviosa, ocurren modificaciones importantes en la región postsináptica. La región de alta densidad de AChR, que está presente desde los primeros estadios de la formación de la UNM, ajusta su distribución a la de la terminal nerviosa (véase la fig. 1-6 C). Esos cambios dan lugar a que la placa con una distribución más o menos uniforme de AChR se transforme en una región en la que hay subregiones con muy alta densidad de AChR, que se mantienen estrechamente asociadas con las ramificaciones de la terminal nerviosa en maduración.^{30,33} A medida que eso ocurre, la forma molecular del AChR cambia, ya que la subunidad gamma de la molécula de AChR fetal es sustituida por una subunidad épsilon.^{10,34} Esto altera las propiedades de los canales activados por ACh: les permite el paso de mayor cantidad de corriente, pero los mantiene

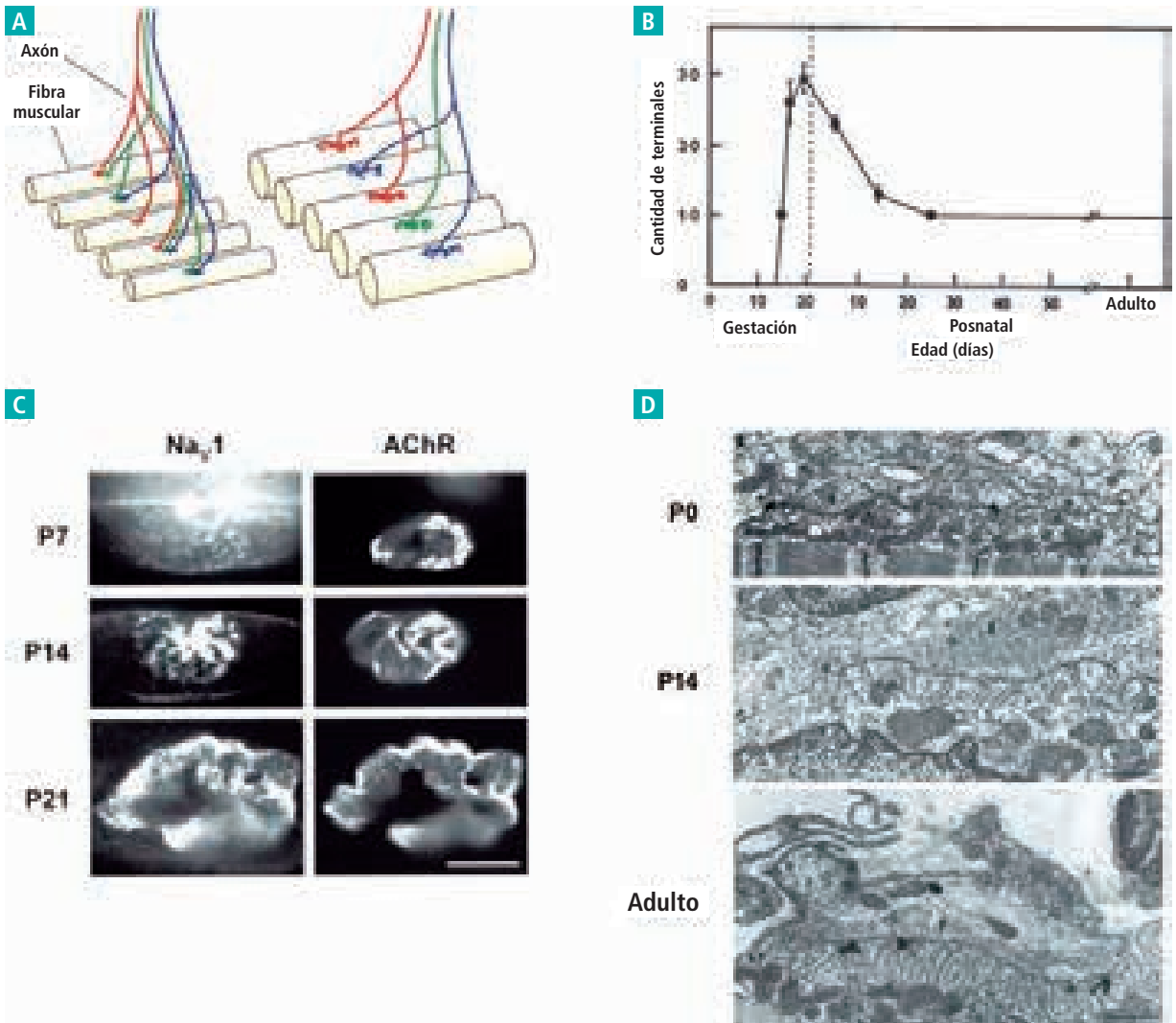


Figura 1-5. Desarrollo de la UNM de los mamíferos. **A)** Inicialmente, cada fibra muscular recibe la inervación de varios axones motores. Durante la maduración de la UNM, se pierden todos los axones, excepto uno. **B)** Cantidad de terminales axónicas que inervan las fibras musculares individuales durante el desarrollo, en una rata.⁷⁵ **C)** Imágenes que ilustran los cambios en la distribución de los AChR y los canales de sodio de tipo Na_v1 durante el desarrollo de las UNM, en una rata.³⁵ **D)** Imágenes que ilustran el aumento del plegamiento postsináptico durante el desarrollo de las UNM, en un ratón.³⁶

abiertos durante menos tiempo. Esto facilita la respuesta a la actividad de alta frecuencia.

La acumulación de canales de tipo Na_v1 , que median la generación del PAm, ocurre más tarde y de una manera menos “focalizada” que la de los AChR. En la rata, los canales Na_v1 se detectan cerca del nacimiento, cuando aparecen como una región de densidad aumentada, localizada en la región de la UNM, pero que se extiende varios cientos de micrones más allá de ésta (véase la fig. 1-6 B).³⁵ En este momento, los pliegues postsinápticos aún no han comenzado a formarse. Durante las 2-3 semanas siguientes, los pliegues aparecen por primera vez y luego crecen en profundidad (véase la fig. 1-6 D).³⁶ Junto con este proceso,

se produce un aumento de la intensidad de marcación de los canales Na_v1 y la zona de más alta intensidad de marcación comienza a restringirse a la región ocupada por los AChR.³⁵ Al mismo tiempo, los canales Na_v1 cambian de $Na_v1.5$ a $Na_v1.4$.^{37,38} Una vez más, parecería que este cambio molecular redundaría en un aumento de la transmisión neuromuscular rápida y de alta frecuencia.

Aspectos espaciales de la diferenciación postsináptica

Hasta el momento, se han hecho muchos esfuerzos para entender la acumulación y la estabilización de los AChR debido, por una parte, al rol central que desempeñan en la

transmisión y, por otra parte, a la disponibilidad de un excelente reactivo para estudiarlos: la bungarotoxina alfa. La agrina es una proteína clave para asegurar que los AChR estén presentes en alta densidad cerca de los sitios de liberación de ACh. Es sintetizada y liberada desde las motoneuronas¹¹ y se une a la lámina basal sináptica, que restringe su distribución a la cercanía inmediata de la terminal nerviosa. Desde allí, la agrina activa la MuSK presente en la membrana de la fibra muscular y esta proteína, a su vez, desencadena la aparición de muchas de las características más notorias de la UNM madura.

Uno de los muchos efectos posteriores de la activación de la MuSK es el aumento de la expresión de genes que codifican las subunidades del AChR y otras proteínas postsinápticas claves por parte de los mionúcleos que se encuentran más cerca del sitio de contacto con el nervio.¹⁰ Sin embargo, la distribución de los AChR está mucho más restringida de lo que representa la distribución del ARNm que lo codifica. Un efecto adicional de la activación de la MuSK es la formación de un andamiaje complejo de proteínas, entre las cuales la rapsina es particularmente importante. La rapsina fija los AChR de la UNM para que formen una zona de alta densidad en la región postsináptica inmediata.

La información que se tiene acerca de la acumulación de los canales Na_v1 durante el desarrollo de la UNM es mucho más fragmentada. La distribución relativamente difusa de los canales $Na_v1.5$ durante las etapas tempranas del desarrollo tiene una extensión similar a la del ARNm que lo codifica, lo que sugiere que tal distribución está determinada por la distribución de su síntesis.³⁹ Desde el momento en que se forman los pliegues y aparecen proteínas estructurales tales como la ankirina G,^{40,41} comienzan a concentrarse en la UNM los canales $Na_v1.5$ y, luego, los $Na_v1.4$. Aun en las etapas iniciales de su formación, los canales $Na_v1.5/Na_v1.4$ están parcialmente excluidos de la región de alta densidad de AChR y, a diferencia de éstos, se acumulan en las profundidades de los pliegues. Eso sugiere la posibilidad de que el andamiaje proteico asociado con la acumulación de AChR pueda evitar la acumulación de los canales Na_v1 .

A diferencia de los efectos sobre la distribución de los canales iónicos, las bases moleculares de muchos de los cambios que se producen en la estructura de la UNM en desarrollo aun no se conocen. A pesar de que está claro que el patrón de actividad nerviosa desempeña un rol importante en la eliminación de la inervación polineuronal, las bases moleculares de este proceso son desconocidas. Además, poco se sabe acerca de la expansión de la terminal nerviosa que sobrevive en la UNM en crecimiento, la regulación de la distribución de las zonas activas en las terminales y la formación de los pliegues en la membrana postsináptica; los factores que determinan la profundidad y la distancia entre ellos también se ignoran.

ENVEJECIMIENTO DE LA UNM DE LOS MAMÍFEROS

Se supone que en los mamíferos, una vez que se completa el proceso de maduración de la UNM, comienza un período de relativa estabilidad. En estudios in vivo, en los que se realizaron observaciones repetidas de UNM individuales de ratón, a intervalos de hasta varios meses, sólo se vieron pequeños cambios en su tamaño y conformación.^{42,43} También hay evidencias que indican que tanto en los animales como en el hombre se produce un aumento gradual de la complejidad del patrón de ramificación de las terminales nerviosas motoras, así como también de la distribución de las regiones de diferenciación sináptica en la membrana postsináptica (fig. 1-7).⁴⁴⁻⁴⁸ Estos hallazgos sugieren que, cuanto mayor es la escala temporal, más plasticidad exhibe la UNM. Una característica de esta reorganización es la “fragmentación” de las regiones de contacto sináptico (véase la fig. 1-7). Aún existen interrogantes acerca del origen y las implicancias funcionales de esta reorganización.

Varios factores participarían en el aumento de la plasticidad relacionado con la edad de la UNM. Uno de esos factores sería la muerte de las motoneuronas por envejecimiento, proceso mejor estudiado en el humano que en el ratón. Se estima que en el hombre mueren, en promedio, más del 50% de las motoneuronas entre los 50-70 años de edad.⁴⁹ Estudios experimentales sobre los efectos de la denervación parcial de músculos de rata y ratón han demostrado que la degeneración de las motoneuronas axotomizadas es un estímulo potente para el crecimiento tanto de los axones que sobreviven como de las células de Schwann.⁵⁰ Con frecuencia, ese crecimiento produce la reinervación de las fibras musculares denervadas. Cuando se produce la reinervación, la UNM resultante suele ser más fragmentada que lo normal.

Un segundo factor que produciría la fragmentación de la UNM sería el daño de las fibras musculares.⁴⁸ Cuando se induce daño de las fibras musculares de manera experimental sin afectar la inervación, se produce la regeneración de una nueva fibra muscular dentro de la vaina de la lámina basal. La respuesta a ciertas neurotoxinas naturales y la degeneración muscular que ocurre en los ratones *mdx* con deficiencia de distrofina son buenos ejemplos de esto.⁵¹ Las nuevas fibras musculares a menudo son invadidas por la terminal axónica persistente, pero las UNM reinervadas están formadas por muchas regiones sinápticas circulares y no por bandas continuas de contacto sináptico, como las observadas en condiciones normales.⁵² Una característica sorprendente de estos supuestos contactos nuevos es la presencia de una cantidad limitada de pliegues postsinápticos.

Otro factor que no se discute con frecuencia es que, tal vez, el envejecimiento produciría en los animales una disminución del “impulso” para moverse. Se sabe que la inac-

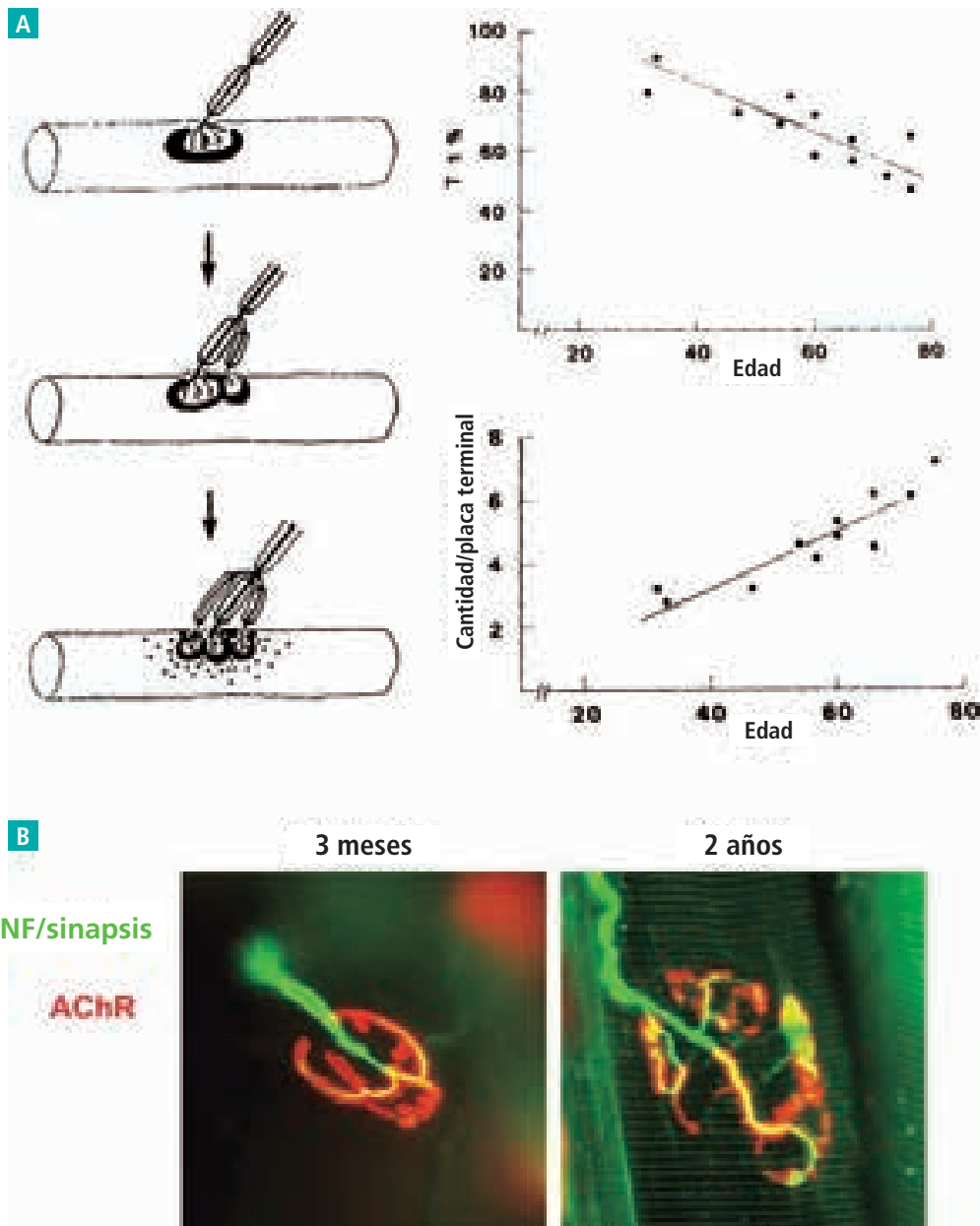


Figura 1-5. Desarrollo de la UNM de los mamíferos. A) Inicialmente, cada fibra muscular recibe la inervación de varios axones motores. Durante la maduración de la UNM, se pierden todos los axones, excepto uno. B) Cantidad de terminales axónicas que inervan las fibras musculares individuales durante el desarrollo, en una rata.⁷⁵ C) Imágenes que ilustran los cambios en la distribución de los AChR y los canales de sodio de tipo Na_v1 durante el desarrollo de las UNM, en una rata.³⁵ D) Imágenes que ilustran el aumento del plegamiento postsináptico durante el desarrollo de las UNM, en un ratón.³⁶

tividad causa atrofia de las fibras musculares y consecuente debilidad. Un buen ejemplo de ese último fenómeno es lo que sucede con la intoxicación botulínica, que causa el bloqueo parcial o incluso total de la activación muscular, lo que ocasiona atrofia muscular severa y debilidad. La respuesta a la toxina botulínica incluye crecimiento axónico extenso y formación de contactos sinápticos nuevos a varios cientos de micrones de distancia de la UNM original.⁵³⁻⁵⁵

Cualquiera sea la causa de la remodelación de la UNM relacionada con el envejecimiento, la comprensión de las consecuencias funcionales de ese proceso aún es una tarea necesaria. Se ha sugerido que la debilidad muscular relacionada con el envejecimiento o “sarcopenia” es el resultado, al menos en parte, de la inactividad relativa que causa la pérdida de eficiencia de la transmisión neuromuscular. Muchos estudios han evaluado el efecto de la edad en la trans-

misión neuromuscular.⁵⁶⁻⁶⁰ Sin embargo, en general, tanto los hallazgos de estudios minuciosos de la transmisión en las UNM de músculos aislados de animales como los resultados de estudios clínicos neurofisiológicos llevados a cabo con humanos coinciden en que no existen cambios constantes o importantes en la eficiencia de la transmisión. Un estudio reciente, que comparó la eficiencia de la transmisión en las UNM del diafragma de ratones con el nivel de fragmentación,⁵⁸ no halló una correlación significativa entre el grado de fragmentación relacionado con el envejecimiento de una UNM individual y varias características claves de la transmisión neuromuscular en la misma UNM.

Sin duda, es necesario llevar a cabo más estudios para comprender en su totalidad los efectos de los cambios relacionados con el envejecimiento de las UNM en las propiedades del músculo, así como también en los mecanismos involucrados. A pesar de que algunos autores han intentado atribuir la debilidad gradual que ocurre en la vejez al deterioro de la transmisión neuromuscular, no existen evidencias contundentes que apoyen esta teoría. Por el contrario, lo que está claro es que incluso los notorios cambios que ocurren en la estructura de la UNM son compatibles con una activación muscular efectiva.

CONCLUSIONES

Las UNM del humano y las de los animales comparten muchas características. Esas características incluyen la presencia de terminales axónicas motoras con un alto grado de especialización, que les permiten responder con rapidez a los impulsos nerviosos mediante la liberación de neurotransmisores en forma de *quanta* multimoleculares. Esa liberación es desencadenada por la entrada de calcio a través de los canales Ca_v2 y ocurre en zonas activas especializadas que tienen una estructura virtualmente idéntica a la de las zonas activas de otros mamíferos y similar a la de las zonas activas de otros vertebrados inferiores. En la cara postsináptica, la superficie de la fibra muscular de la UNM de los vertebrados forma pliegues profundos que tienen una alta densidad de AChR en las crestas y de Na_v1 en la zona profunda.

A su vez, las UNM del humano tienen algunas características que las distinguen de las UNM de otros vertebrados, y aun de las de otros mamíferos, estudiadas hasta el momento. Es sorprendente que las UNM del humano sean las más pequeñas que se conocen y las que liberan menos *quanta* en respuesta a cada PAn. En la región postsináptica, en general, los pliegues son profundos y muy cercanos entre sí. En el contexto del actual conocimiento del rol de los pliegues como amplificadores del efecto de la ACh, el plegamiento particularmente extenso se puede entender como una forma de compensar el bajo nivel de liberación de neurotransmisor desde las pequeñas terminales.

Se desconoce la razón por la cual las UNM humanas son tan pequeñas y liberan tan pocos *quanta*. Una posibilidad

surge del hecho de que a medida que aumenta el tamaño de los animales, el número de fibras musculares se incrementa más rápido que el de motoneuronas. Como resultado, cada motoneurona tiene que inervar más fibras musculares. Es probable que exista un límite a la cantidad de terminales presinápticas que puede soportar una motoneurona individual. La necesidad de compartir ese límite entre más fibras musculares, obligaría a que el tamaño de las terminales presinápticas individuales fuese menor. Para probar esta hipótesis, habría que llevar a cabo estudios cuantitativos apropiados con animales de un cierto rango de tamaños, y en particular con aquellos tanto o más grandes que el hombre.

Implicancias en cuanto a la interpretación de los procesos patológicos

Cualquiera sea la razón que explique su existencia, es importante considerar el posible impacto funcional de las características estructurales de las UNM del humano cuando se trata de comprender la base de la disminución de la transmisión neuromuscular. La miastenia gravis fue la primera enfermedad de la UNM estudiada en detalle. En poco tiempo, quedó en evidencia que la amplitud de los MEPP/EPP y las MEPC/EPC era más pequeña que lo normal^{61,62} y que eso se asociaba con –y sin duda, era causado por– la disminución generalizada de la cantidad de AChR/UNM.^{62,63} Debido a que en los individuos afectados el tamaño de las UNM era mayor que en los pacientes control,⁶² se concluyó que la densidad de AChR/área está muy disminuida en los pacientes con miastenia gravis.

Estudios posteriores llevados a cabo con pacientes con síndromes miasténicos congénitos determinaron que hay un conjunto de factores diferentes que también causan una reducción del número de AChR/UNM. Por ejemplo, en algunos pacientes con miastenia de cinturas, a pesar de que había una reducción aproximada del 40% en la cantidad de AChR/UNM con respecto a los individuos control, el área de contacto sináptico también estaba reducida. Como resultado de esto, la densidad local de AChR, donde estaban presentes, era equivalente al 85% del valor normal.¹³ La densidad local es el factor que determina la amplitud de las MEPC, que estaban por encima del 90% del valor normal. Por lo tanto, en esos pacientes, el tamaño reducido de las UNM fue un factor clave en la disminución de la transmisión y, por lo tanto, del contenido cuántico de la UNM.

Si bien es indudable que, en las personas con miastenia gravis, el principal factor que afecta la transmisión es la disminución generalizada de la densidad de los AChR, las consideraciones estructurales que se han mencionado señalan otra consecuencia importante de la presencia de los anticuerpos anti-AChR. Luego de realizar estudios estructurales, ha quedado claro que la miastenia gravis conlleva una gran alteración del “aparato postsináptico”,

y en especial de la extensión y el orden de la membrana postsináptica, probablemente debida a los efectos citotóxicos que produce la unión de los anticuerpos anti-AChR.⁶⁴ En particular, están aumentados el ancho de la hendidura sináptica y el espacio que hay entre los pliegues y éstos tienen una disposición irregular anormal.^{65,66} Dado que estas características de la membrana postsináptica serían la base estructural de su capacidad para promover la generación de PAm, es muy probable que la alteración de los pliegues per se dificulte aun más la generación del PAm por parte de los EPP que ya se encuentran muy disminuidos. Se puede considerar que, en los pacientes miasténicos, la disminución generalizada y severa de la transmisión neuromuscular resulta del efecto combinado de estos dos factores. La similar alteración de los pliegues que se produce con algunas síndromes miasténiformes congénitos (por ej., deficiencia de ColQ y síndrome de los canales lentos) también disminuiría la eficiencia de la transmisión.⁶⁷

Estos ejemplos confirman por qué es importante tener en cuenta las particulares características biológicas de las UNM humanas descritas en este capítulo, antes de arribar a una conclusión acerca del origen de la disminución de la transmisión neuromuscular en cualquier paciente. En la actualidad, poco se conoce acerca de los factores que determinan el tamaño y la conformación de las UNM de los vertebrados. En los mamíferos, el tamaño y la forma de las UNM presentan una variación sistemática, aun en los distintos músculos de un mismo animal.⁶⁸ No se sabe cómo se generan estas diferencias durante el desarrollo. Durante los últimos años, el gran éxito de las técnicas de biología molecular ha restado importancia, en cierto modo, a la idea de que el impacto que tienen muchas de las moléculas de la UNM sobre el proceso de transmisión está determinado no sólo por las propiedades individuales de cada una de estas moléculas, sino también por su disposición espacial en la UNM. Se necesitan más estudios para poder lograr un mejor conocimiento de los factores que determinan el tamaño y la forma de las UNM humanas normales y menos patológicas. Tales estudios son esenciales para comprender adecuadamente las bases patológicas de la disminución de la transmisión neuromuscular.

Referencias

- Engel AG. The neuromuscular junction. *Handb Clin Neurol* 2008;91:103-148.
- Slater CR. Reliability of neuromuscular transmission and how it is maintained. *Handb Clin Neurol* 2008;91:27-101.
- Salpeter MM. The Vertebrate Neuromuscular Junction. *Neurology and Neurobiology series, volume 23*. New York: Alan R. Liss, Inc., 1987.
- Slater CR. The functional organization of motor nerve terminals. *Prog Neurobiol* 2015;134:55-103.
- Fertuck HC, Salpeter MM. Localization of acetylcholine receptor by 125I-labeled alpha-bungarotoxin binding at mouse motor endplates. *Proc Natl Acad Sci USA* 1974;71:1376-1378.
- Auld DS, Robitaille R. Perisynaptic Schwann cells at the neuromuscular junction: nerve- and activity-dependent contributions to synaptic efficacy, plasticity, and reinnervation. *Neuroscientist* 2003;9:144-157.
- Sanes JR. The basement membrane/basal lamina of skeletal muscle. *J Biol Chem* 2003;278:12601-12604.
- Carlson SS, Valdez G, Sanes JR. Presynaptic calcium channels and alpha3-integrins are complexed with synaptic cleft laminins, cytoskeletal elements and active zone components. *J Neurochem* 2010;115:654-666.
- Massoulié J, Millard CB. Cholinesterases and the basal lamina at vertebrate neuromuscular junctions. *Curr Opin Pharmacol* 2009;9:316-325.
- Tintignac LA, Brenner HR, Ruegg MA. Mechanisms regulating neuromuscular junction development and function and causes of muscle wasting. *Physiol Rev* 2015;95:809-852.
- McMahan U J. The agrin hypothesis. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 1990;55:407-418.
- Katz B. *The Release of Neural Transmitter Substances*. Liverpool: Liverpool University Press, 1969.
- Slater CR, Lyons PR, Walls TJ, Fawcett PR, Young, C. Structure and function of neuromuscular junctions in the vastus lateralis of man. A motor point biopsy study of two groups of patients. *Brain* 1992;115(Pt 2):451-478.
- Wood SJ, Slater CR. Safety factor at the neuromuscular junction. *Prog Neurobiol* 2001;64:393-429.
- Engel AG, Franzini-Armstrong C. *Myology: Basic and Clinical, vol. 2*. New York: McGraw-Hill, 1994.
- Slater CR. Structural factors influencing the efficacy of neuromuscular transmission. *Ann NY Acad Sci* 2008;1132:1-12.
- Flucher BE, Daniels MP. Distribution of Na⁺ channels and ankyrin in neuromuscular junctions is complementary to that of acetylcholine receptors and the 43 kd protein. *Neuron* 1989;3:163-175.
- Haimovich B, Schotland DL, Fieles WE, Barchi RL. Localization of sodium channel subtypes in adult rat skeletal muscle using channel-specific monoclonal antibodies. *J Neurosci* 1987;7: 2957-2966.
- Vautrin J, Mambrini J. Synaptic current between neuromuscular junction folds. *J Theor Biol* 1989;140:479-498.
- Martin AR. Amplification of neuromuscular transmission by postjunctional folds. *Proceedings of the Royal Society of London, Series B* 1994;258:321-326.
- Hoyle G. *Muscles and their Neural Control*. New York: John Wiley & Sons, 1983.
- Stretton AO, et al. Structure and physiological activity of the motoneurons of the nematode *Ascaris*. *Proc Natl Acad Sci USA* 1978;75:3493-3497.
- del Castillo J, De Mello WC, Morales T. The initiation of action potentials in the somatic musculature of *Ascaris lumbricoides*. *J Exp Biol* 1967;46:263-279.
- del Castillo J, De Mello WC, Morales T. Inhibitory action of gamma-aminobutyric acid (GABA) on *Ascaris* muscle. *Experientia* 1964;20:141-143.
- Atwood HL. Crustacean neuromuscular mechanisms. *Am Zool* 1967;7:527-551.
- Sanes JR, Lichtman JW. Development of the vertebrate neuromuscular junction. *Annu Rev Neurosci* 1999;22:389-442.
- Jansen JK, Fladby T. The perinatal reorganization of the in-

- nervation of skeletal muscle in mammals. *Prog Neurobiol* 1990;34:39-90.
28. Dennis MJ, Ziskind-Conhaim L, Harris AJ. Development of neuromuscular junctions in rat embryos. *Developmental Biology (Orlando)* 1981;81:266-279.
 29. Brown MC, Jansen JK, Van Essen D. Polyneuronal innervation of skeletal muscle in new-born rats and its elimination during maturation. *J Physiol* 1976;261:387-422.
 30. Slater CR. Postnatal maturation of nerve-muscle junctions in hindlimb muscles of the mouse. *Dev Biol* 1982;94:11-22.
 31. Hesselmann LF, Jennekens FG, Van den Oord CJ, Veldman H, Vincent A. Development of innervation of skeletal muscle fibers in man: relation to acetylcholine receptors. *Anat Rec* 1993;236:553-562.
 32. Rosato SMD, Uchitel OD. Calcium channels coupled to neurotransmitter release at neonatal rat neuromuscular junctions. *J Physiol* 1999;514(Pt 2):533-540.
 33. Courtney J, Steinbach JH. Age changes in neuromuscular junction morphology and acetylcholine receptor distribution on rat skeletal muscle fibres. *J Physiol* 1981;320:435-447.
 34. Sakmann B, Brenner HR. Change in synaptic channel gating during neuromuscular development. *Nature* 1978;276:401-402.
 35. Bailey SJ, Stocksley MA, Buckel A, Young C, Slater CR. Na_v1 channels and ankyrin G occupy a different postsynaptic domain from AChRs from an early stage of neuromuscular junction formation in rats. *J Neurosci* 2003;23:2102-2111.
 36. Matthews-Bellinger JA, Salpeter MM. Fine structural distribution of acetylcholine receptors at developing mouse neuromuscular junctions. *J Neurosci* 1983;3:644-657.
 37. Lupa MT, Krzemien DM, Schaller KL, Caldwell JH. Aggregation of sodium channels during development and maturation of the neuromuscular junction. *J Neurosci* 1993;13:1326-1336.
 38. Stocksley MA, Slater CR. Voltage gated sodium channels increase in density in junctional, peri-junctional and non-junctional regions of developing rat muscle fibres. *British Neuroscience Society Abstracts* 1999;15:75.
 39. Slater CR. Structural determinants of the reliability of synaptic transmission at the vertebrate neuromuscular junction. *J Neurocytol.* 2003;32:505-522.
 40. Kordeli E, Lambert S, Bennett V. AnkyrinG. A new ankyrin gene with neural-specific isoforms localized at the axonal initial segment and node of Ranvier. *J Biol Chem* 1995;270:2352-2359.
 41. Kordeli E, Ludosky MA, Deprette C, Frappier T, Cartaud J. AnkyrinG is associated with the postsynaptic membrane and the sarcoplasmic reticulum in the skeletal muscle fiber. *J Cell Sci* 1998;111(Pt 15):2197-2207.
 42. Lichtman JW, Magrassi L, Purves D. Visualization of neuromuscular junctions over periods of several months in living mice. *J Neurosci* 1987;7:1215-1222.
 43. Wigston DJ. Remodeling of neuromuscular junctions in adult mouse soleus. *J Neurosci* 1989;9:639-647.
 44. Barker D, Ip MC. Sprouting and degeneration of mammalian motor axons in normal and de-afferentated skeletal muscle. *Proceedings of the Royal Society of London B* 1966;163:538-554.
 45. Oda K. Age changes of motor innervation and acetylcholine receptor distribution on human skeletal muscle fibres. *J Neurol Sci* 1984;66:327-338.
 46. Tuffery AR. Growth and degeneration of motor end-plates in normal cat hind limb muscles. *J Anat* 1971;110:221-247.
 47. Wokke JH, et al. Morphological changes in the human end plate with age. *J Neurol Sci* 1990;95:291-310.
 48. Li Y, Lee Y, Thompson WJ. Changes in aging mouse neuromuscular junctions are explained by degeneration and regeneration of muscle fiber segments at the synapse. *J Neurosci* 2011;31:14910-14919.
 49. Tomlinson BE, Irving D. The numbers of limb motor neurons in the human lumbosacral cord throughout life. *J Neurol Sci* 1977;34:213-219.
 50. Brown MC, Holland RL, Hopkins WG. Motor nerve sprouting. *Annu Rev Neurosci* 1981;4:17-42.
 51. Lyons PR, Slater CR. Structure and function of the neuromuscular junction in young adult mdx mice. *J Neurocytol* 1991;20:969-981.
 52. Li Y, Thompson WJ. Nerve terminal growth remodels neuromuscular synapses in mice following regeneration of the postsynaptic muscle fiber. *J Neurosci* 2011;31:13191-13203.
 53. Duchon LW, Strich SJ. The effects of botulinum toxin on the pattern of innervation of skeletal muscle in the mouse. *Q J Exp Physiol Cogn Med Sci* 1968;53:84-89.
 54. Rogozhin AA, Pang KK, Bukharaeva E, Young C, Slater CR. Recovery of mouse neuromuscular junctions from single and repeated injections of botulinum neurotoxin A. *J Physiol* 2008;586:3163-3182.
 55. de Paiva A, Meunier FA, Molgo J, Aoki KR, Dolly JO. Functional repair of motor endplates after botulinum neurotoxin type A poisoning: biphasic switch of synaptic activity between nerve sprouts and their parent terminals. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:3200-3205.
 56. Banker BQ, Kelly SS, Robbins N. Neuromuscular transmission and correlative morphology in young and old mice. *J Physiol* 1983;339:355-377.
 57. Bhattacharyya BJ, Tsen K, Sokoll MD. Age-induced alteration of neuromuscular transmission: effect of halothane. *Eur J Pharmacol* 1994;254:97-104.
 58. Willadt S, Nash M, Slater CR. Age-related fragmentation of the motor endplate is not associated with impaired neuromuscular transmission in the mouse diaphragm. *Sci Rep* 2016;6:24849.
 59. Smith DO. Acetylcholine storage, release and leakage at the neuromuscular junction of mature adult and aged rats. *J Physiol* 1984;347:161-176.
 60. Bromberg MB, Scott DM. Single fiber EMG reference values: reformatted in tabular form. *Ad hoc Committee of the AAEM Single Fiber Special Interest Group. Muscle Nerve* 1994;17:820-821.
 61. Elmqvist D, Hofmann WW, Kugelberg J, Quastel DMJ. An electrophysiological investigation of neuromuscular transmission in myasthenia gravis. *J Physiol (Lond)* 1964;174:417-434.
 62. Ito Y, Miledi R, Vincent A, Newsom-Davis J. Acetylcholine receptors and end-plate electrophysiology in myasthenia gravis. *Brain* 1978;101:345-368.
 63. Fambrough DM, Drachman DB, Satyamurti S. Neuromuscular junction in myasthenia gravis: decreased acetylcholine receptors. *Science* 1973;182:293-295.

64. Engel AG, Sahashi K, Fumagalli G. The immunopathology of acquired myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci* 1981;377:158-174.
65. Santa T, Engel AG, Lambert EH. Histometric study of neuromuscular junction ultrastructure. I. Myasthenia gravis. *Neurology* 1972;22:71-82.
66. Engel AG, Tsujihata M, Lindstrom JM, Lennon VA. The motor end plate in myasthenia gravis and in experimental autoimmune myasthenia gravis. A quantitative ultrastructural study. *Ann NY Acad Sci* 1976;274:60-79.
67. Engel AG. Congenital myasthenic syndromes. *Handb Clin Neurol* 2008;91:285-331.
68. Lomo T, Waerhaug O. Motor endplates in fast and slow muscles of the rat: what determines their difference? *J Physiol (Paris)* 1985;80:290-297.
69. Salpeter MM. Vertebrate neuromuscular junctions: general morphology, molecular organization, and functional consequences. En: Salpeter MM. *The Vertebrate Neuromuscular Junction. Neurology and Neurobiology series*, pp. 1-54. New York: Alan R. Liss, Inc., 1987.
70. Fukunaga H, Engel AG, Lang B, Newsom-Davis J, Vincent, A. Passive transfer of Lambert-Eaton myasthenic syndrome with IgG from man to mouse depletes the presynaptic membrane active zones. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983;80:7636-7640.
71. Walrond JP, Reese TS. Structure of axon terminals and active zones at synapses on lizard twitch and tonic muscle fibers. *J Neurosci* 1985;5:1118-1131.
72. Fukunaga H, Engel AG, Osame M, Lambert EH. Paucity and disorganization of presynaptic membrane active zones in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Muscle Nerve* 1982;5:686-697.
73. Nagwaney S, et al. Macromolecular connections of active zone material to docked synaptic vesicles and presynaptic membrane at neuromuscular junctions of mouse. *J Comp Neurol* 2009;513:457-468.
74. Ruiz R, et al. Active zones and the readily releasable pool of synaptic vesicles at the neuromuscular junction of the mouse. *J Neurosci* 2011;31:2000-2008.
75. Bennett MR, Pettigrew AG. The formation of synapses in striated muscle during development. *J Physiol* 1974;241:515-545.

CAPÍTULO 2

Funciones de los canales iónicos y propiedades de la membrana

Basilio Aristidis Kotsias

El agua pura es letal tanto para la célula como para sus constituyentes estructurales, de modo que la vida tiene lugar en soluciones iónicas dentro y fuera de la célula. Los iones, partículas con carga eléctrica negativa o positiva, son responsables de conducir la corriente eléctrica en las células, así como los electrones lo hacen en un conductor sólido. Las corrientes de sodio y potasio actúan como señales físicas que cambian el potencial eléctrico de las células, mientras que las corrientes de calcio actúan del mismo modo, pero además lo hacen como una señal química en sí mismas. Las corrientes de cloruro tienden a estabilizar la membrana, como en las sinapsis de tipo inhibitorio o la fibra muscular esquelética, o facilitan el movimiento transmembrana de agua y sales.

La membrana bilipídica es impermeable a los iones y moléculas polares, pero dos clases de proteínas alostéricas le confieren permeabilidad: bombas y canales iónicos que operan en paralelo. Las bombas utilizan una fuente de energía como el trifosfato de adenosina (ATP) para transportar iones en contra de un gradiente de concentración. Los canales iónicos están presentes en las membranas de las células de animales, plantas y bacterias. Transportan iones de un lado a otro de la membrana a una tasa de hasta 10^7 iones/segundo en una dirección. Los gradientes de concentración a uno y otro lado de la membrana y la diferencia de potencial celular facilitan el transporte de iones y permiten que ocurran cambios rápidos en el potencial de membrana. Debido a que el movimiento de los iones tiende a disipar su gradiente, los canales tienen “compuertas” que los regulan.

En los animales vertebrados, los canales iónicos y transportadores son codificados por más de 400 genes. Algunos canales, como los de cloruro, están formados por una sola unidad, mientras que otros canales funcionales representan complejos de varias subunidades codificadas por diversos genes. Esta particularidad es responsable de la existencia de una amplia variedad de canales iónicos, los cuales cuentan con el agregado de proteínas auxiliares y sufren modificaciones en la transcripción y la traducción, además de cambios postranscripcionales, en el tráfico intracelular de sus constituyentes y en su activación cuando están localizados en la membrana celular.

La mayoría de las células utilizan en su funcionamiento la electricidad, que es uno de los “lenguajes” celulares, al igual que la organización bioquímica. Los canales iónicos tienen una función similar a la de las enzimas: catalizan una reacción. Sin embargo, en el caso de las enzimas, el producto y el sustrato son distintos, con disímiles energías libres (magnitud termodinámica que indica si la reacción es o no espontánea o si está en equilibrio), y la reacción ocurre en una misma región celular, mientras que en el caso de los canales iónicos el producto y el sustrato siguen siendo lo mismo, aunque las energías libres son diferentes, y la reacción tiene lugar en distintas regiones de la célula.

Los canales iónicos cumplen numerosas funciones, tales como traducción de señales, propagación de la señal eléctrica, homeostasis iónica, regulación del volumen, diferenciación y proliferación celulares, apoptosis y transporte transepitelial (fig. 2-1). La membrana de

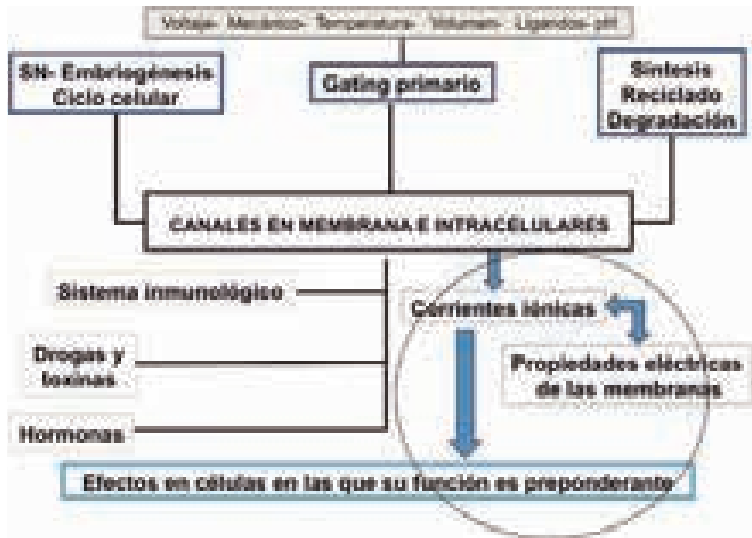


Figura 2-1. Funciones generales de los canales iónicos.

cada célula tiene diferentes tipos de canales distribuidos en paralelo, cuya su densidad varía entre unos pocos (por ej., canales de potasio) hasta miles por μm^2 (por ej., receptores nicotínicos). El término paralelo, cuando se aplica a un circuito eléctrico, significa que la corriente total es llevada por una serie de canales y, si uno de ellos disminuye su participación, los otros la aumentan. Esta distribución en paralelo también es un factor de seguridad y forma parte de la organización general del sistema nervioso central.

Los canales iónicos tienen dos propiedades: selectividad iónica y activación (*gating*). Los canales seleccionan los iones en función de su tamaño, carga y energía de hidratación, por eso se puede establecer una primera clasificación de acuerdo con los iones que permiten pasar con mayor facilidad. Como se describe más adelante, en este mismo capítulo, los canales se activan y este proceso los lleva a cerrarse o abrirse en respuesta a varios estímulos, como ligandos intra y extracelulares, cambios en el potencial de membrana y temperatura o deformación mecánica, que producen movimientos en su proteína constitutiva. La actividad de los canales fluctúa entre los estados abierto (conduce) y cerrado (no conduce), pero además existe un tercer estado refractario, la inactivación, durante el que los canales se cierran entre un milisegundo y un minuto o más.

Los canales iónicos se componen de una o más subunidades, a menudo asociadas con subunidades accesorias (fig. 2-2). Casi todos de ellos tienen una estructura común con un poro central para

el pasaje de los iones, formado por cuatro o cinco hélices alfa transmembrana, que en general provienen de subunidades separadas, por lo que son tetraméricos o pentaméricos. Otros canales son dímeros o están formados por una única subunidad. Los canales de potasio dependientes del voltaje están formados por cuatro subunidades idénticas, cada una con seis segmentos transmembrana, asociadas con subunidades auxiliares. Por su parte, los canales de sodio están constituidos por una subunidad principal alfa que consta de 4 dominios, cada uno con seis segmentos transmembrana y unidades auxiliares, de modo que forman heterodímeros o heterotrímeros. Esta estructura hace que la subunidad alfa se asemeje a las cuatro subunidades se-

paradas de los canales de potasio.

La diversidad de las propiedades de los canales iónicos se puede deber, asimismo, a una diferente combinación de las subunidades, distintas isoformas, modificaciones posttransduccionales y polimorfismos de un solo nucleótido. Se han descrito numerosas enfermedades que se heredan de forma dominante o recesiva y se deben al deficiente funcionamiento de los canales iónicos resultante de mutaciones en los genes que codifican las moléculas que los regulan (véase el cap. 14). La presencia de autoanticuerpos dirigidos contra las proteínas del canal también pueden producir diversas patologías. Por otro lado, algunas de las enfermedades de mayor prevalencia, como la diabetes, los trastornos metabólicos, las cardiopatías y las afecciones neurodegenerativas, tienen como elemento común la desregulación de canales iónicos, razón por la cual éstos están siendo estudiados como blancos de esquemas terapéuticos.¹⁻⁵

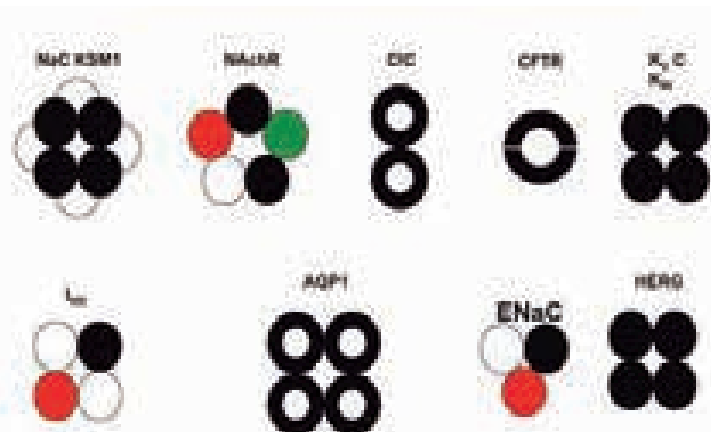


Figura 2-2. Composición básica de las subunidades constitutivas de los canales iónicos.

Los canales iónicos están presentes en todas las células eucariotas. La aparición de estas proteínas en la escala evolutiva es muy antigua y habría sucedido de manera más o menos simultánea con los procesos regulados por el calcio. El conocimiento y la comparación de la estructura de los canales iónicos de diferentes especies, incluidos desde organismos unicelulares hasta el hombre, ha dejado en claro que el efecto de las fuerzas evolutivas ha sido muy lento, en correspondencia con la función primaria elemental que cumplen estas proteínas en todas las células. Por ejemplo, la secuencia de aminoácidos de los canales de sodio de *Drosophila melanogaster* es similar a la de la rata en un 67%, es decir que dos de cada tres aminoácidos se han conservado durante los millones de años de diferencia evolutiva entre ambos organismos. Estos estudios han permitido conocer que la tasa de remplazo de los canales iónicos es similar al del citocromo C y menor que la de la hemoglobina, la tripsina y la albúmina y esta estabilidad se refleja en el mantenimiento de la selectividad iónica de cada canal a lo largo de la escala evolutiva.

Hasta comienzos de 1982, el conocimiento sobre el funcionamiento de los canales iónicos estuvo limitado a modelos basados en los trabajos extraordinarios de Cole, Hodgkin, Huxley, Eccles, Miledi, Katz, Hille, Bezanilla, Armstrong y Horowicz, quienes entre otros descubrieron las bases iónicas de la actividad eléctrica, primero en el axón gigante de calamar y luego en las sinapsis, el sistema nervioso central y las fibras musculares. Otros estudios con preparaciones de mamíferos aportaron sólo evidencia indirecta de un funcionamiento similar, aunque de mayor complejidad, dado que aún no se conocía la estructura de los canales. En 1982, el grupo de Numa clonó la subunidad alfa del receptor nicotínico,¹⁴ el primer canal iónico del cual se conoció su composición. Más tarde, las técnicas de biología molecular permitieron identificar los genes que codifican los canales iónicos y fueron descritas familias enteras de ellos, esenciales para todas las funciones celulares, entre las que la secreción de insulina, la audición, la contracción mecánica y la actividad cerebral son sólo algunos ejemplos. Una combinación de técnicas genéticas y el desarrollo de la técnica de ón de membranas o *patch clamp* por parte de Neher y Sakmann hicieron posible el estudio de los canales iónicos de todos los tipos de células, sin importar su tamaño, incluidos desde el axón de calamar de 1 mm de diámetro hasta las células grano del cerebelo de 3 μm . Esto permitió eliminar la restricción de los modelos y mejorar la comprensión sobre el papel de la maquinaria molecular en el funcionamiento de los canales iónicos.

En 1998, el grupo de MacKinnon cristalizó un canal de potasio, un logro extraordinario que permitió “ver” por primera vez un canal iónico y conocer su estructura, su forma de activación, cierre, apertura e inactivación, su se-

lectividad y los aminoácidos responsables de cada una de esas funciones.¹³ La combinación de técnicas de biología molecular y electrofisiología hizo posible la clonación, la expresión y la caracterización de los genes que codifican estas proteínas. La obtención de detalles con alta resolución sobre la estructura de los canales y su agrupamiento en complejos macromoleculares amplió la visión respecto de su función y aportó nuevos datos sobre la energética, la selectividad iónica y la permeación a través de ellos. Dado que la estructura de los canales está directamente relacionada con su función, conocer la primera fue un paso esencial en la investigación de la segunda y ayudó a develar el vínculo entre las propiedades físicas y el papel biológico que cumplen estas proteínas.

La investigación clínica de enfermedades congénitas puso en evidencia la conexión entre los canales iónicos y determinadas patologías que han sido denominadas *canalopatías*. Éstas afectan casi todos los tejidos y ahora son objeto de numerosos estudios. En un sentido amplio, representan una vasta variedad fenotípica de disfunción —por aumento o disminución— de los canales iónicos y transportadores. Aunque la mayoría de las canalopatías se deben a mutaciones genéticas hereditarias, que modifican las propiedades de los canales iónicos, algunas entidades son consecuencia de pasos posteriores a la síntesis de estas proteínas. Por ejemplo, una de las formas de fibrosis quística es generada por un defecto en el plegamiento del canal regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR), causado por la mutación ΔF508 ; ciertas arritmias cardíacas graves, como el síndrome de QT prolongado, son causadas por el mal funcionamiento de los canales de sodio o potasio; del mismo modo, algunas patologías son el resultado de una deficiente integración de algunos canales (por ej., el canal de potasio dependiente de ATP [K_{ATP}]) con el citoesqueleto y otras proteínas o la presencia de autoanticuerpos dirigidos contra ciertas proteínas, como sucede en el caso de la miastenia gravis.

La base de datos Medline de la Biblioteca Central de Estados Unidos incorpora cada año unos 12.000 trabajos básicos y clínicos acerca de los canales iónicos. Dada semejante cantidad de estudios, es imposible conocer la mayoría ellos y, por esta razón, este capítulo se limita a incluir sólo aquellas referencias que pueden servir como inicio para otras búsquedas.⁶⁻¹⁴

MAGNITUDES RELATIVAS DE LOS CANALES IÓNICOS

Las escalas relativas son útiles para ver en perspectiva ciertos sucesos o fenómenos biológicos cuyos valores no son fáciles de percibir, como por ejemplo, la aparición de los seres humanos en el planeta, el último día de un calendario anual o las distancias interestelares respecto de

la distancia Tierra-Sol. La figura 2-3 muestra las escalas de tiempo (horas) y amplitud (amperes) relativas a diversos procesos biológicos y las compara con las propiedades de los canales iónicos. En respuesta a un estímulo, un canal iónico se activa en 20 microsegundos, es decir, con una rapidez mucho mayor que la correspondiente a otros fenómenos biológicos, como el potencial de acción o la contracción muscular (milisegundos), y procesos bioquímicos, como la fosforilación de las proteínas o la traducción o transcripción (horas). Un canal iónico puede tener una vida media de varios días, como los receptores nicotínicos, o de horas, como el canal de sodio sensible a amilorida (ENaC) o el CFTR.

Respecto de la amplitud de la corriente transportada por los canales iónicos, el inicio y el final de la flecha temporal marcan en la figura los extremos mínimo y máximo considerados. Por un lado, el valor de la carga electrónica (10^{-18} amperes) y el máximo, 1 ampere, equivalente al de una lamparita de uso doméstico. Los potenciales de acción son generados por corrientes de miliamperes, la amplitud de las corrientes sinápticas se mide en microamperes y los canales iónicos transportan corrientes de picoamperes (10^{-12} amperes). Por lo tanto, las señales de los canales iónicos son muy pequeñas y rápidas; esto se pudo comprobar a partir de la invención del triodo y el transistor, que permitieron medir las pequeñas corrientes, y el osciloscopio de rayos catódicos, que hizo posible la medición de señales rápidas, los que más tarde fueron remplazados por la toma de datos analógica digital.

RECEPTORES IONOTRÓPICOS Y METABOTRÓPICOS

Cuando un neurotransmisor se une a un receptor se produce un fenómeno de transducción de energía, que es un paso fundamental de la transmisión de señales. Una forma de energía química, representada por el neurotransmisor (el ligando), se une al receptor y produce en la estructura de éste un cambio. El receptor se activa y genera una corriente iónica, una energía eléctrica diferente a la química, que es la que define al transductor. La figura 2-4 muestra los dos tipos básicos de canales y receptores. Los receptores ionotrópicos poseen en su estructura un poro o canal iónico que es abierto por un estímulo (cambio de potencial o voltaje, unión de un ligando, etc.).

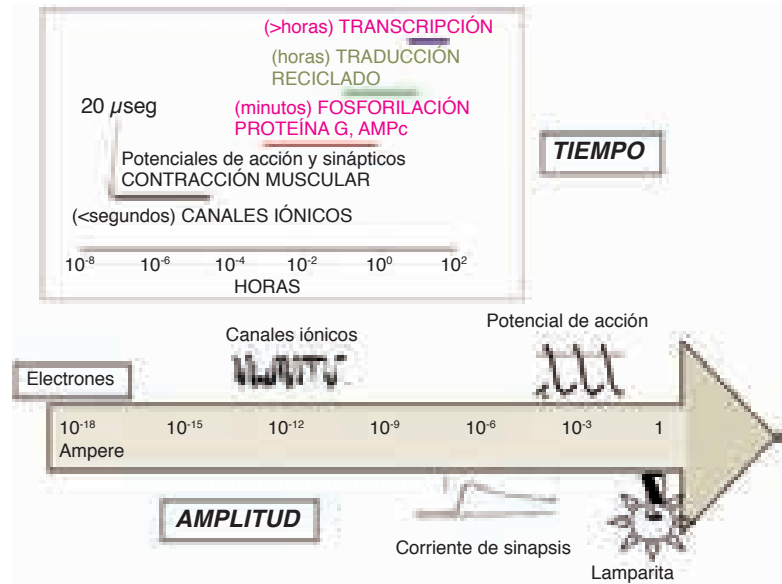


Figura 2-3. Escalas de tiempo y amplitud relativas a diversos procesos biológicos, que se comparan con las propiedades de los canales iónicos.

La respuesta es rápida. Los receptores metabotrópicos, a diferencia de los ionotrópicos, son activados por el ligando, pero además, por medio del mecanismo de transducción de señales, producen mensajeros intracelulares, como monofosfato de adenosina cíclico (AMPc), calcio, proteína G y fosfolípidos, que a su vez activan proteínas quinasas, las cuales fosforilan activando o desactivando canales iónicos. Por ejemplo, la activación de los receptores muscarínicos por parte de la acetilcolina (ACh) involucra la activación de un canal de potasio, independiente de la estructura del receptor. De esta manera, los receptores metabotrópicos están sujetos a múltiples regulaciones por parte de los componentes de la cascada de señales activada. Por otro lado, un receptor que tiene como ligando un compuesto, como el glutamato o la ACh, puede ser ionotrópico o metabotrópico.

INTERACCIÓN DE LOS CANALES CON OTRAS PROTEÍNAS

Mediante el uso de técnicas imagenológicas muy avanzadas, como la microscopía de fuerza atómica, se ha comprobado que los canales iónicos no se presentan como entidades independientes, sino que forman complejos macromoleculares. Varios tipos de canales se unen a proteínas adicionales que no forman el poro, pero cumplen otras funciones, como las subunidades beta de los canales de potasio dependientes del voltaje, o que interaccionan con otras proteínas, como los canales dependientes de ATP.

Uno de esos canales es el CFTR, una glicoproteína con 1480 aminoácidos y un peso molecular de 160 KDa. Tie-

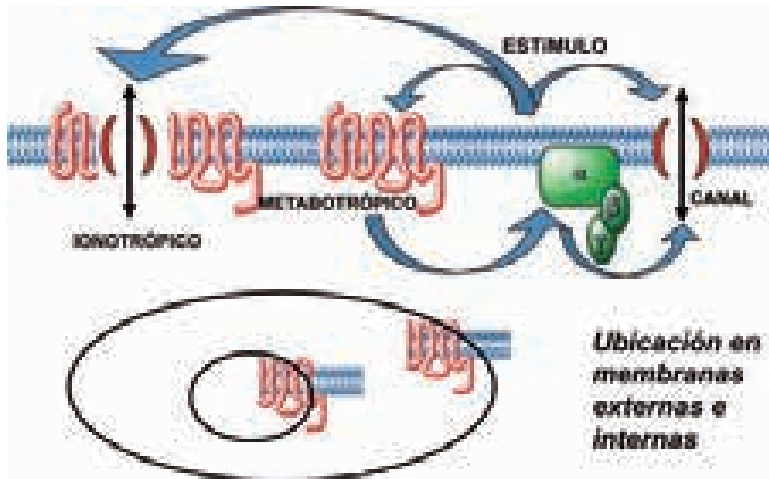


Figura 2-4. Canales iónicos ionotrópicos y metabotrópicos.

ne 5 dominios, dos de ellos transmembrana, cada uno con seis pasos de membrana hélices alfa, unidos al dominio de unión a nucleótidos citoplasmático. La figura 2-5 esquematiza la interacción entre el CFTR y proteínas relacionadas con el citoesqueleto. El extremo C terminal del CFTR tiene un dominio de unión a los dominios PDZ (PDZBD) y, de esta forma, se une a la proteína NHERF1. A su vez, ésta se une por su extremo C terminal a EZRIN, una proteína estructural que se conecta tanto con la membrana celular como con los filamentos de actina que forman el citoesqueleto. Cabe aclarar que en la figura sólo se han dibujado TM 2, dominio regulatorio R, NBD2 y PDZBD del CFTR.

Otro ejemplo es el canal K_{ATP} , un octámero formado por 4 subunidades que forman el poro y 4 subunidades (SUR1), que son los receptores de sulfonilureas (fig. 2-6). Es esencial para la secreción de insulina por parte de las células beta pancreáticas. También integran este grupo los canales de potasio dependientes del voltaje, los cuales constituyen la clase más compleja y numerosa. Sus funciones incluyen la regulación de la secreción de neurotransmisor y la frecuencia cardíaca, el control de la excitabilidad neuronal, el transporte en epitelios, el volumen celular y la contracción del músculo liso. Son tetrámeros compuestos por subunidades idénticas que forman las paredes del poro, cada una con seis segmentos transmembrana hidrofóbicos de secuencias hélices alfa. Además, cuentan con proteínas auxiliares del lado intracelular, las su-

bunidades beta que se asocian con las cadenas alfa, a menudo en una relación de uno a uno.¹⁵⁻¹⁶

ESTRUCTURA CRISTALINA DE UN CANAL

El canal de potasio KcsA es activado por cambios en el pH y su selectividad por el potasio es 1000 veces superior que por el sodio. MacKinnon y colaboradores fueron los primeros en conseguir la cristalización de un canal iónico. Por tratarse de una proteína incrustada en la membrana plasmática, la obtención de un cristal era

una empresa sumamente difícil, pero el uso de membranas de la bacteria *Streptomyces lividans* les permitió obtener cantidad suficiente de material para conocer en detalle su estructura y funcionamiento. Gracias a este logro se les otorgó el Premio Nobel de Química en 2003. El KcsA es un tetrámero de subunidades idénticas, cada una de las cuales tiene sólo dos segmentos transmembrana, en lugar de las seis que poseen otros canales de potasio, y cuenta con 160 aminoácidos, por lo que se trata de una proteína pequeña en comparación con otros canales iónicos, como el CFTR, que tiene 1480 aminoácidos.

En la figura 2-7, la cual esquematiza la estructura cristalina del canal, las líneas punteadas indican los límites de los compartimientos extra e intracelular. Cada subunidad tiene dos hélices transmembrana, una externa (M1) y otra interna (M2), unidas por un anillo dispuesto alrededor del poro, que tiene un fil-

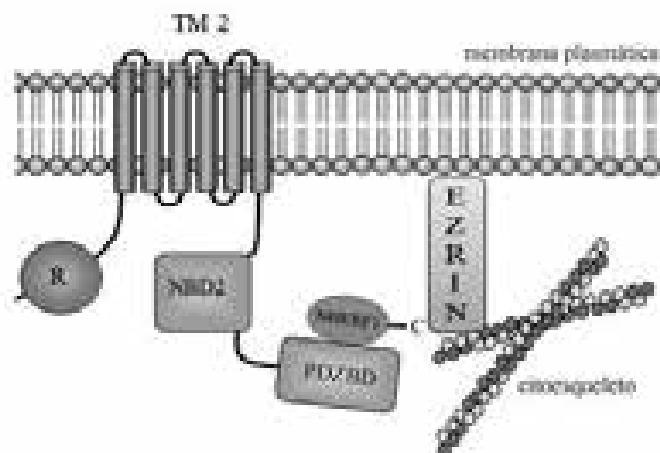


Figura 2-5. Asociación entre el CFTR y otras proteínas de la que resulta un complejo macromolecular asociado con la membrana plasmática.

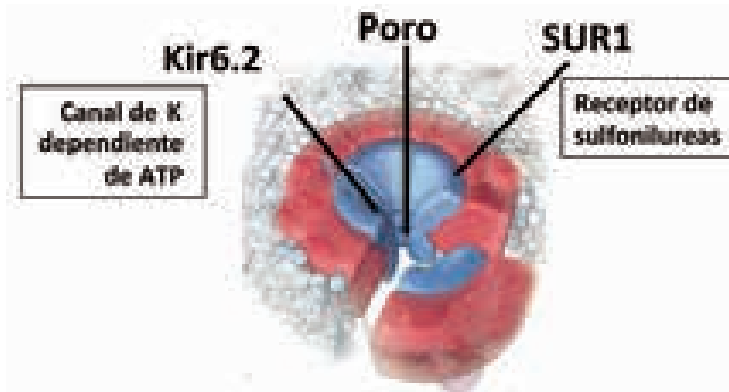


Figura 2-6. Receptor de sulfonilureas asociado con el canal de potasio dependiente de ATP.

tro de selectividad formado por bucles de aminoácidos (*P-loops*), una cavidad dilatada con agua en la parte central y una compuerta cerca del lado citoplasmático formado por las cuatro hélices M2. Cuando el canal se activa, las hélices se desplazan y esto permite que los iones potasio pasen de un lado a otro de la membrana (véase más adelante, en este mismo cap.). La zona del filtro de selectividad de los canales de potasio conserva una serie de aminoácidos: glicina (G, hidrófobo), treonina (T, hidrófilo, polar), valina (V, hidrófobo o apolar) y tirosina (Y, hidrófilo, apolar). La eliminación o el remplazo de estos aminoácidos por otros no similares provocan un cambio en la selectividad del canal y la sensibilidad a bloqueantes. Estos conocimientos son muy útiles para entender no sólo cómo funciona el canal, sino también por qué las mutaciones en los genes que codifican esta proteína causan canalopatías, como las ataxias episódicas, el síndrome de QT prolongado y ciertos tipos de sorderas y epilepsias familiares.¹⁷⁻²¹

EL SENSOR

La figura 2-8 A muestra una de las cuatro subunidades de un canal de potasio activado por voltaje, en la que se identifica el segmento S4, el sensor que rodea al poro. Este segmento, esquematizado en la figura 2-8 B con los símbolos positivos de cuatro argininas (aminoácido con carga positiva), se conecta al poro

metabotrópicos, el disparador de la apertura del poro es poco conocido y no es fácil imaginar cómo el efecto de la unión del neurotransmisor, que tiene unos 0,60 nm de diámetro, se puede trasladar de forma tan rápida hacia el poro del receptor situado a 5 nm del sitio del ligando. Por ejemplo, un mecanismo muy interesante propuesto para la apertura de las hélices del receptor de serotonina (5-HT) es la rotación del aminoácido prolina en respuesta al ligando. La prolina es el único aminoácido que puede estar en configuración *cis* o *trans* y esto le confiere la capacidad de rotar. La presunción del rol clave de su rotación es reforzada por el hecho de que el reemplazo de la prolina por otro aminoácido resulta en la no apertura del receptor 5-HT.²²

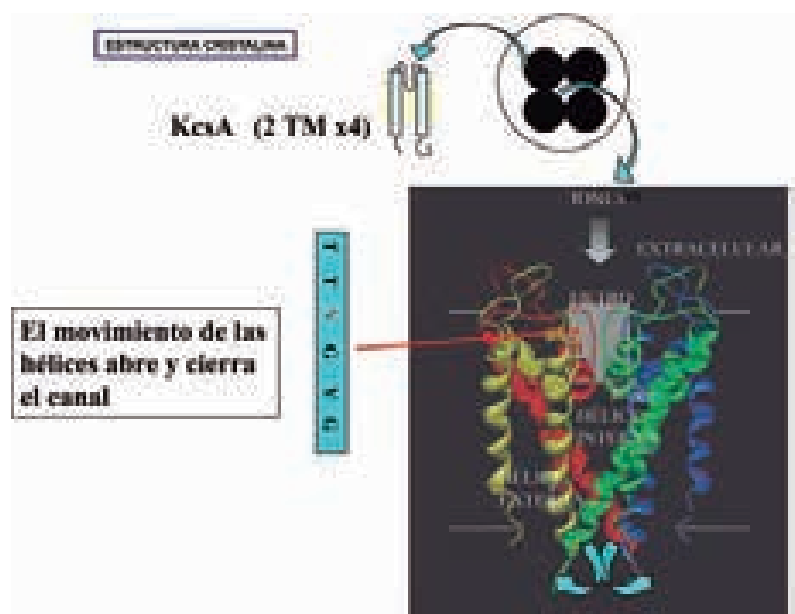


Figura 2-7. Estructura cristalina de un canal de potasio. Se muestran el poro, el filtro de selectividad con su "marca" de aminoácidos y las hélices alfa.

central por medio de una serie de aminoácidos, denominados *linkers*. Las argininas se mueven (flecha vertical) en respuesta a un cambio en el potencial de membrana, identificado como las cargas negativas en un lado de la membrana, que permite que el movimiento del *linker* (flecha horizontal) modifique la conformación del poro para que los iones potasio lo atraviesen. Este modelo ha sido estudiado con técnicas cristalográficas, aunque no se conoce el movimiento real del sensor ante el estímulo eléctrico.

En el caso de los receptores

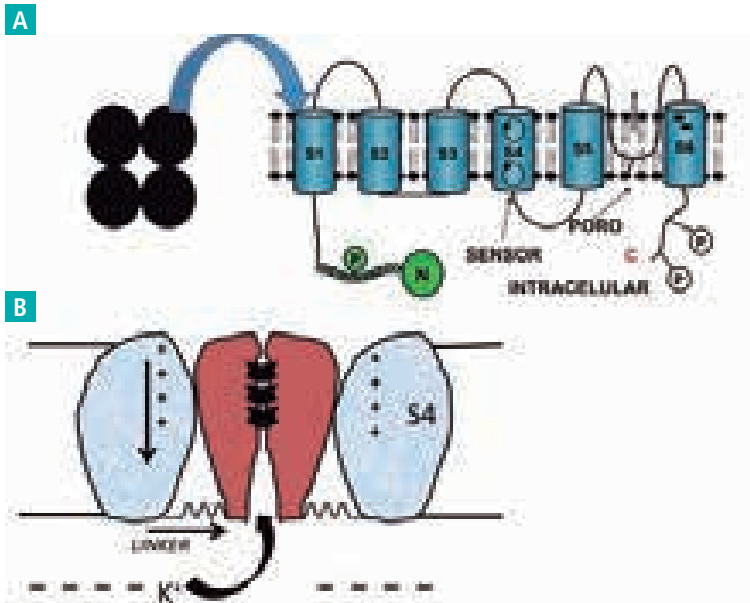


Figura 2-8. Diagrama del sensor de un canal dependiente del voltaje (A) y su respuesta ante un cambio de polaridad en la membrana (B).

PASAJE DE IONES POR EL CANAL

La estructura cristalina del canal de potasio con una resolución de 3 nm demostró el mecanismo por el cual los iones potasio pasan de un lado a otro de la membrana celular una vez que un canal es activado por un estímulo secundario al movimiento de las hélices de las subunidades que lo componen. Debido a su carga eléctrica, los iones siempre se encuentran unidos a los grupos de moléculas de agua de la solución, una reacción espontánea con una gran energía, y para poder pasar por los canales iónicos deben ser deshidratados. Esto ocurre en la mayoría de los canales, con excepciones tales como el poro del receptor nicotínico, que por su amplitud permite el paso de iones hidratados. Por otro lado, la deshidratación no es espontánea; para desprenderse de esa corona de agua, los canales necesitan que se les unan otros grupos químicos con una energía similar.

La figura 2-9 es un esquema simplificado de un canal KcsA. El diámetro de los iones hidratados es de unos 8 nm y la deshidratación se

logra gracias a la coordinación de grupos carbonilo en las paredes del poro. Los iones potasio son dirigidos hacia la profundidad del poro por grupos hidroxilo del aminoácido treonina, que excluyen los aniones. La zona del filtro de selectividad, que en la imagen cristalográfica corresponde a la región *P-loop*, tiene unos 3 nm de diámetro y una secuencia de aminoácidos conocida como “firma del canal”, que se presenta en la mayoría de los canales de potasio con sus grupos carbonilo orientados hacia el pasaje central y las cadenas laterales hacia afuera del poro. De esta manera, 2-3 iones potasio en “fila india” se alojan en el poro en un instante dado, como lo señalaron medio siglo atrás Hodgkin, Huxley y Keynes. Estos estudios permitieron responder una pregunta planteada décadas antes: ¿por qué los iones sodio no pasan por estos canales si, al deshidratarse, son de menor tamaño que los iones potasio? Al ser

más pequeños, los iones sodio no alcanzan a ser coordinados por los grupos carbonilo; en otras palabras, no se pueden desplazar por esa porción del canal sin “tocar” las paredes. La droga TEA es una molécula con carga

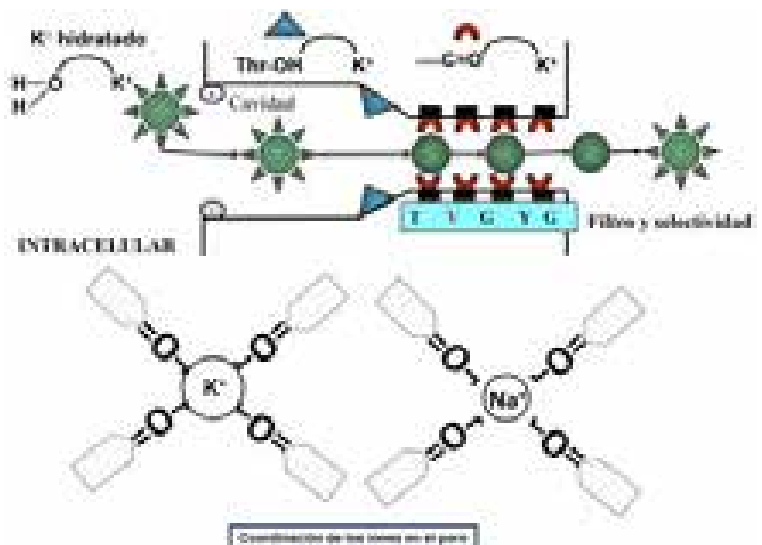


Figura 2-9. Deshidratación de iones previa a su pasaje por el poro de un canal de potasio y su coordinación con los grupos carbonilo de la pared del poro. En la parte inferior, se pueden ver un ion potasio, que alcanza a ser coordinado por los grupos carbonilo del canal de potasio, y un ion sodio de menor tamaño, que no es coordinado por estos grupos y, por lo tanto, presenta menor permeabilidad en el canal. (Modificada de la ref. 20.)

positiva que, cuando se aplica desde el lado intracelular, actúa como bloqueante de estos canales; su diámetro de 8 nm es igual que el del potasio hidratado y, de aquí, su efecto.²³

SÍNTESIS, MADURACIÓN, RECICLADO Y DEGRADACIÓN DE LOS CANALES IÓNICOS

El CFTR es un buen ejemplo para hacer referencia a la síntesis, la maduración, el reciclado y la degradación de los canales iónicos. Se trata de una glicoproteína con 1480 aminoácidos y un peso molecular de 180 KDa. Tiene 5 dominios, dos transmembrana (TM), cada uno con seis pasos de membrana hélices alfa unidos al dominio de unión a nucleótidos citoplasmático. Su mal funcionamiento produce fibrosis quística, la enfermedad monogénica de carácter multisistémico más frecuente en la población mundial (1/3000). Se hereda de manera autosómica recesiva. El defecto básico consiste en mutaciones en el gen que codifica el CFTR, un canal aniónico expresado en las células epiteliales y endoteliales del corazón, las células de la sangre y las células de la placenta, entre otras. El ENaC también desempeña un papel importante en la fisiopatología de la enfermedad. Se han detectado cerca de 1900 mutaciones en el gen que codifica el CFTR, las cuales afectan el plegamiento, la localización o la actividad del canal. Dependiendo de la zona geográfica, el 25-90% de ellas consiste en la eliminación de un residuo de fenilalanina en la posición 508 del dominio NBD1 (mutación $\Delta F508$), que impide la inserción del canal en la membrana celular.

Como todas las proteínas, el CFTR se sintetiza en el retículo endotelial y completa su maduración y glicosilación en el sistema de Golgi, para luego insertarse en la membrana plasmática donde cumple su función de canal iónico. Una vez en la membrana, el CFTR es reciclado en endosomas proximales y vuelve a la membrana celular, mientras que una pequeña fracción es transferida para su degradación a endosomas terminales, cuerpos multivesiculares y lisosomas (fig. 2-10).

Los potenciadores son compuestos derivados de quinolina-carboxamida que mejoran la funcionalidad del canal insertado. Uno de ellos es el ivacaftor, que aumenta la probabilidad de apertura del CFTR, en aquellos casos en los que la fibrosis quística es causada por una mu-

tación que provoca un mal funcionamiento del canal (G551D). Por su parte, los correctores incrementan el número de canales en la membrana al disminuir su degradación (signo negativo en la fig. 2-10) o facilitar su maduración, como lo hace el ataluren. Éste es un aminoglicósido diseñado para promover la lectura en las mutaciones por codones de terminación, como la mutación G542X, lo que restaura la función del gen en enfermos con fibrosis quística. El lumacaftor (VX-809) ha promovido, en cultivos, el tráfico hacia la membrana plasmática del CFTR con la mutación $\Delta F508$. En condiciones experimentales, se ha comprobado que tanto la proteína M2 del virus de la influenza, un canal protónico, como la inflamación, la hipoxia y factores oxidantes disminuyen la expresión y la función del CFTR, lo que sugiere que este canal tiene un papel en la fisiopatología de la influenza y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.²⁴⁻²⁸

MÉTODOS DE ESTUDIO

Los ovocitos de la rana *Xenopus laevis* son muy utilizados como modelo para el estudio de la expresión de genes y proteínas y la inhibición de genes (*knockdown*). Son células muy grandes de 1 mm de diámetro y permiten introducir ADNc o ARNm de otros organismos mediante microinyecciones, para luego de 1-2 días estudiar la expresión de sus genes por medio de técnicas de electrofisiología. En la figura 2-11 B se ven dos ovocitos de esta rana, que han sido penetrados con microelectrodos de vidrio y conectados al sistema de registro. La figura 2-11 C muestra dos corridas electroforéticas con la técnica

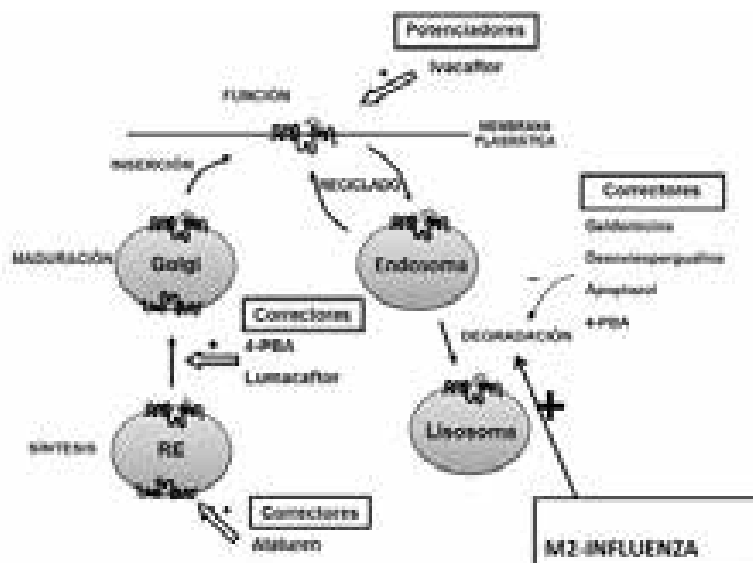


Figura 2-10. Esquema de la síntesis, maduración, reciclado y degradación del canal aniónico CFTR con las drogas que afectan cada uno de estos procesos.

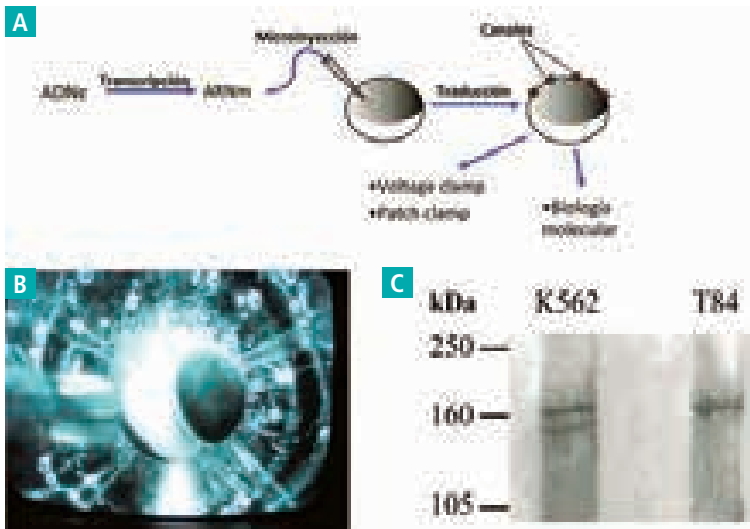


Figura 2-11. A) Técnicas empleadas para el estudio de los canales iónicos expresados en ovocitos de *Xenopus laevis*. **B)** Dos ovocitos en una cámara experimental con solución salina, cada uno de los cuales ha sido penetrado con dos microelectrodos, uno de registro de las corrientes y otro para la aplicación de pulsos de voltaje, que mantienen el potencial celular en un valor determinado. **C)** Detección del canal CFTR en células K562 de un paciente humano con leucemia crónica y células de colon T84. Las membranas de las células fueron incubadas con un anticuerpo monoclonal dirigido contra un segmento de la proteína CFTR. En las células K562, además, se observa una banda de menor peso (105 kDa) correspondiente a una forma inmadura y no glicosilada de CFTR. (Modificada de la ref. 30.)

Western blot, en las que se observan los CFTR de células K562 de un paciente humano con leucemia humana y células de colon T84.

En 1991, Neher y Sakmann recibieron el Premio Nobel de Fisiología o Medicina por el desarrollo de la técnica de fijación de membrana o *patch clamp*. Esta técnica electrofisiológica detecta el flujo de iones a través del canal como corriente eléctrica y permite medir la corriente que pasa a través de un solo canal y también las corrientes macroscópicas de una célula entera (fig. 2-12 A). Consiste en acercar una micropipeta de vidrio a la membrana celular, de manera que ambas queden en íntimo contacto y se forme una unión (fig. 2-12 B). Después de aplicar una leve succión desde el interior de la pipeta, se obtiene un sello de alta resistencia entre la membrana y el vidrio. Así, la resistencia entre el interior de la pipeta y la solución que baña la célula es del orden de 10^9 Ohms ($10^9 \Omega = 1$

G Ω) y el sello formado se denomina "gigasello". La micropipeta, que constituye el electrodo de medida del sistema, se conecta a un amplificador y el electrodo de referencia se ubica en la solución del baño. El electrodo de medida puede capturar todos los iones que fluyen en su área después de la aplicación de un estímulo y determinar la corriente transportada por los canales iónicos. En muchos casos, es posible que en la región de la membrana circunscrita por la punta de la pipeta ($\sim 1 \mu\text{m}$) exista un solo canal, lo que permite la medición de la corriente unitaria. Esta configuración de la técnica de *patch clamp* se denomina *cell attached* y se utiliza para registrar la actividad de canales únicos, manteniendo intacta la composición del medio intracelular. Además, es el modo precursor del resto de las configuraciones. Debido al bajo ruido electrónico y la aplicación de filtros, se pueden medir corrientes del orden de los picoamperes (pA). La determinación *inside-out* se obtiene después de alejar la pipeta de la superficie celular, donde usualmente se mantiene la integridad del gigasello después de la escisión. Esta configuración ofrece la posibilidad de modificar, durante el experimento, la solución que baña las células, que representa el medio citoplasmático o intracelular.²⁹⁻³⁰

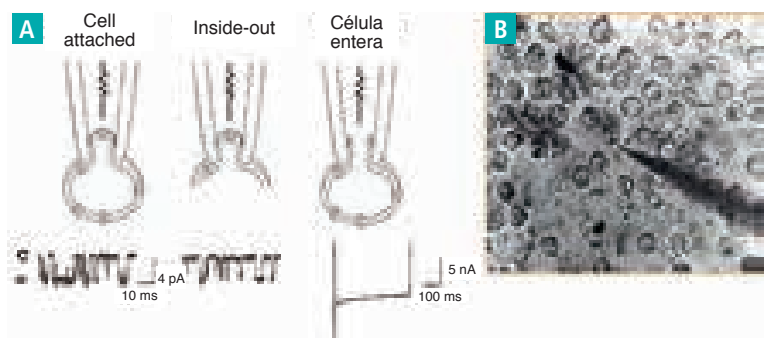


Figura 2-12. Técnica de patch clamp y las tres conformaciones básicas de registro: célula entera, inside-out y cell-attached. Con la configuración célula entera, se registran corrientes macroscópicas; con las otras dos configuraciones, de canales aislados. A la izquierda, se muestra un microelectrodo de registro acercándose a células K562.

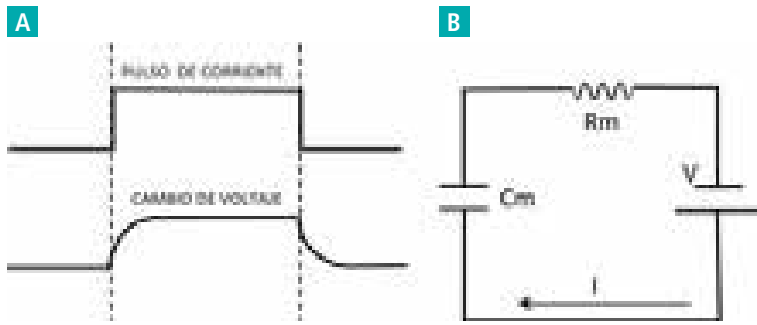


Figura 2-13. A) Cambios en el potencial de una célula cuando es estimulada por un pulso de corriente. B) Circuito eléctrico básico equivalente a esta respuesta, con la batería, la resistencia y la capacitancia.

PROPIEDADES ELÉCTRICAS DE LAS CÉLULAS

Definiciones

Cuando se aplica un pulso de corriente a una célula, dicha corriente debe atravesar una resistencia para que se produzca un cambio en el potencial. Esto es así porque, debido a la ley de Ohm:

$$V = I \times R$$

es decir que el potencial (V) es el producto de la corriente (I) por la resistencia (R). Si la resistencia es cero, no ocurren cambios en el potencial. Por otro lado, la respuesta en el potencial no sigue de forma exacta el curso temporal del pulso de corriente: tarda un tiempo en llegar al máximo valor cuando se inicia el pulso y persiste luego de su cese. Esto hace que la membrana celular se asemeje a un circuito eléctrico: las membranas son la resistencia (R_m) que limita el paso de la corriente eléctrica y la membrana lipídica es la capacitancia (C_m), que por definición es un medio no conductor, rodeado de dos medios conductores: las soluciones salinas extra e intracelular (fig. 2-13). Este elemento acumula cargas eléctricas, pero para esto requiere un tiempo, que es la diferencia entre el pulso de corriente y el cambio en el voltaje. Las diferentes concentraciones de iones a uno y otro lado de la membrana operan como una batería con dos polos (uno negativo y otro positivo) y la corriente circula por el circuito. De esta forma, los componentes de la membrana celular se relacionan con sus propiedades eléctricas y la hacen equivalente a un circuito eléctrico.

La figura 2-14 ejemplifica cómo actúa el neurotransmisor ACh al ser aplicado sobre la superficie exterior de una fibra muscular esquelética y cómo se observa el mismo fenómeno con distintos tipos de técnicas, que permiten identificar desde un canal aislado hasta la generación de un potencial de acción en una célula entera. El gráfico inferior es la respuesta a la ACh de un receptor nicotínico aislado

en un segmento de membrana, con los cierres y aperturas del canal asociado mediante la técnica de *patch clamp*; la magnitud de esta corriente es del orden de los picoamperes. En lugar de aplicar ACh, se puede estimular el nervio motor de una fibra muscular intacta con la técnica de control del potencial (*voltage clamp*) y registrar la corriente macroscópica (corriente de la placa terminal o EPC), que resulta de la estimulación de los receptores nicotínicos en la célula a una amplitud que puede oscilar entre microamperes y nanoamperes. Este mismo fenómeno puede ser visto

como el cambio en el potencial de la célula o potencial de la placa terminal (EPP), en el orden de los mV. Si el estímulo es de mayor amplitud, se registra un potencial de acción propagado, que se genera a partir del EPP con una amplitud absoluta de unos 100 mV. Como se explica más adelante, si el EPP alcanza un valor determinado puede despolarizar la membrana anexa, donde se concentran los canales de sodio dependientes del voltaje responsables de la despolarización del potencial de acción.

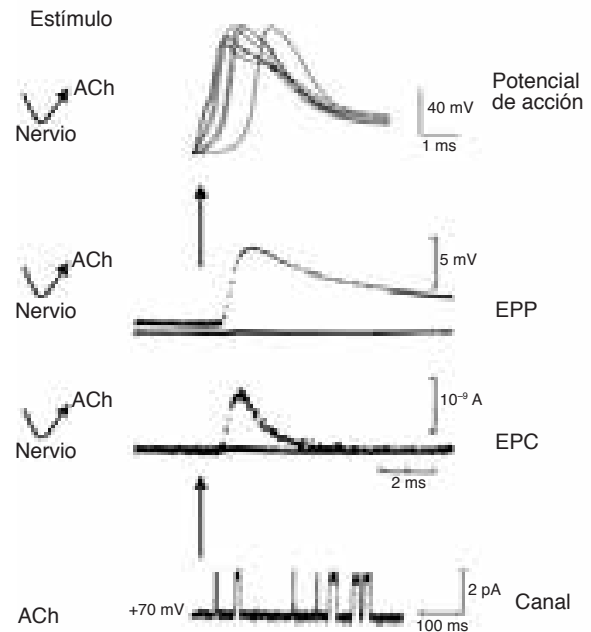


Figura 2-14. Efectos de la aplicación de acetilcolina (ACh) sobre distintos tipos de preparación y su registro. Se observan respuestas de un receptor aislado y la activación de múltiples receptores y se miden tanto la corriente que generan (EPC) o el cambio en el potencial provocado (EPP) como un potencial de placa que al alcanzar una magnitud determinada desencadena un potencial de acción propagado.

La figura 2-15 esquematiza el papel que desempeñan los iones, su concentración y las corrientes en relación con las propiedades eléctricas de una célula. El potencial de equilibrio de un ion (E_{ion}) es un valor teórico dado por la ecuación de Nernst, que relaciona las concentraciones extra e intracelular de un determinado ion:

$$E_{ion} = RT/zF \times \log [ion]_e/[ion]_i$$

donde R es una constante termodinámica, F es la constante de Faraday que relaciona la cantidad de culombios en un mol y T la temperatura absoluta. Teniendo en cuenta ese valor y el potencial de la membrana de la célula (V_m) se obtiene la fuerza impulsora de un ion (FI). Si es positiva, por convención, atrae aniones extracelulares hacia el interior de la célula o impulsa cationes intracelulares hacia el exterior; si resulta negativa, ocurre lo opuesto. La figura también señala la resistencia de la membrana (R_m), la polaridad del potencial de la membrana (negativo en el interior respecto del exterior) y la capacitancia de la membrana (C_m). La C_m depende de la superficie de la membrana y, por eso, es utilizada como un marcador de procesos fisiológicos, como el aumento de la superficie celular dado por el sistema tubular transverso (STT) de la fibra muscular esquelética o resultante de la fusión del neurotransmisor liberado desde las vesículas con las membranas de las terminales nerviosas, y las modificaciones en la forma y el volumen celulares vinculados con la apoptosis.

Efectos de las características eléctricas de la célula

Los cambios en el tamaño de las células (por ej., las neuronas) afectan sus propiedades eléctricas y su capacidad de generar potenciales de acción. Sus propiedades eléctricas son una combinación de factores como las propiedades eléctricas pasivas –la R_m y la C_m –, conductancias activas y el tamaño y la forma de la célula. Por ejemplo, una célula de mayor tamaño tiene una mayor capacitancia total (depende de la superficie) y, por lo tanto, se comporta como un “filtro pasabajos”, en el que la frecuencia de corte (f_c) está dada por la fórmula:

$$f_c = 1/2 \pi \times R_m \times C_m$$

De esta forma, se puede concluir que una célula de mayor tamaño tiene una mayor capacitancia y, por lo tanto, si se le aplican pulsos de alta frecuencia (pulsos de corta duración) no puede generar respuestas de la misma frecuencia por su característica de filtro sólo para las señales de menor frecuencia.

Los canales iónicos actúan sobre las células por medio de las corrientes iónicas, cuya amplitud depende del número de canales en la membrana, su probabilidad de apertura (P_o) y su cinética (activación e inactivación). Como se ha explicado, los canales iónicos tienen un ciclo biológico que comienza con su síntesis y continúa con su maduración, su inserción en la membrana celular y su interacción con otras proteínas. Todos estos eventos influyen en el efecto que ejercen sobre una célula en particular.

Efectos de la corriente iónica en la célula

La figura 2-16 esquematiza una célula con sus principales componentes eléctricos, la R_m y la C_m , un canal iónico, que transporta iones sodio, y la bomba Na-K-ATPasa. También ejemplifica los valores de la R_m en distintos tipos celulares, dejando en evidencia su amplio rango. Esto ayuda a entender cuál es el efecto de una corriente sobre una célula. Como se ha explicado antes, el potencial (V, en voltios) es el producto de la corriente (I, en amperes) por la resistencia (R, en ohms). Por lo tanto, el cambio en el potencial de una célula depende de ambos factores, la corriente y la resistencia. Una corriente de gran amplitud cambia muy poco el potencial cuando la resistencia es baja y viceversa. Por

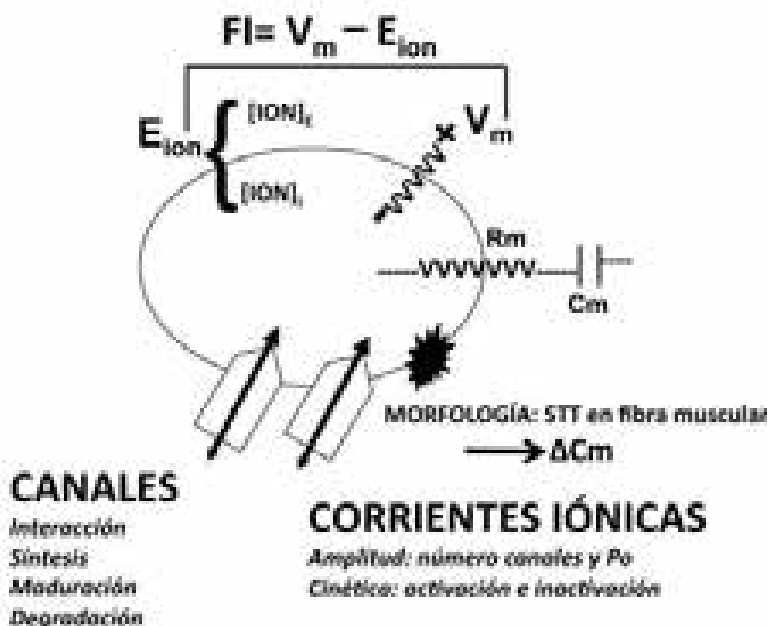
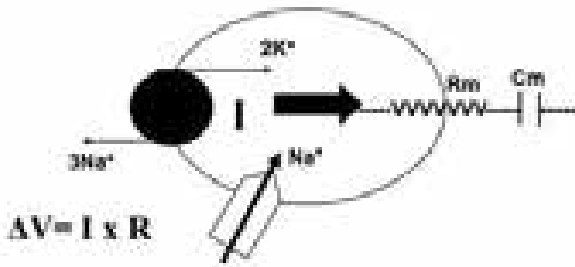


Figura 2-15. Factores intervinientes en la respuesta eléctrica celular. Éstos incluyen las propiedades y el número de los canales, las características de las corrientes iónicas y los componentes eléctricos de la membrana. P_o , probabilidad de apertura.

El efecto de la corriente (I) sobre el potencial de acción (V) depende de su magnitud y la resistencia de la membrana (R)



R_m
Fibra muscular esquelética: $4000 \Omega\text{cm}^2$
Neurona piramidal: $28.000 \Omega\text{cm}^2$
Nódulo sinusal: $15.000 \Omega\text{cm}^2$
Axón gigante de calamar: $700 \Omega\text{cm}^2$

Figura 2-16. Componentes eléctricos de la célula. El efecto de la corriente sobre el potencial eléctrico o de la membrana depende tanto de la magnitud de tal corriente como de la resistencia de la membrana celular (R_m). El recuadro ubicado debajo del esquema incluye ejemplos de la R_m de distintos tipos celulares.

ejemplo, las células del nódulo sinusal tienen una R_m alta en comparación con otras células y esto explica por qué las corrientes iónicas transportadas por canales o sistemas de bombeo, aunque sean de baja amplitud, afectan de forma significativa su potencial y, en consecuencia, su funcionamiento. Por su parte, la fibra muscular esquelética tiene una R_m más baja y, por esta razón, su potencial apenas es modificado por la corriente que pasa por la Na-K-ATPasa. Es importante recordar esto porque, si bien la bomba es electrogénica —es decir, la célula pierde una carga positiva en cada ciclo y esto es como una corriente negativa entrante—, su efecto sobre la célula depende del valor de R_m .

REGISTRO DE LA ACTIVIDAD DE LOS CANALES IÓNICOS

La figura 2-17 ayuda a entender las definiciones básicas que caracterizan a los canales iónicos. La figura 2-17 A esquematiza un canal iónico en sus estados cerrado (C), abierto (A) e inactivado (I). El canal tiene una amplitud de 2 pA cuando es estimulado por un voltaje de 100 mV. De esta relación se extrae un dato fundamental: la conductancia, que se expresa

en picosiemens (pS). En este caso, $2 \text{ pA}/100 \text{ mV} = 2 \text{ pS}$. La figura 2-17 B es un diagrama del registro eléctrico con la técnica de *patch clamp*. La superficie extracelular del segmento de la membrana está en contacto con el interior de la micropipeta que contiene una solución salina, mientras que la superficie intracelular está expuesta a la solución de la cámara experimental (configuración *inside-out*). La micropipeta está conectada a un sistema electrónico, que le aplica un pulso de 100 mV al segmento de la membrana. En este caso, las dos superficies de la membrana (extra e intracelular) son expuestas a una solución isoosmolar de cloruro de sodio de 115 mmol, en la que los iones pueden moverse bajo el impulso de su gradiente de concentración, regulados por el potencial

celular. La figura 2-17 C muestra las curvas que relacionan la corriente generada con diferentes voltajes aplicados o curvas IV. Dos esquemas señalan las condiciones experimentales en un segmento de la membrana con la configuración *inside-out*. En ese segmento, hay canales iónicos y se registra su actividad. En un caso, la solución externa

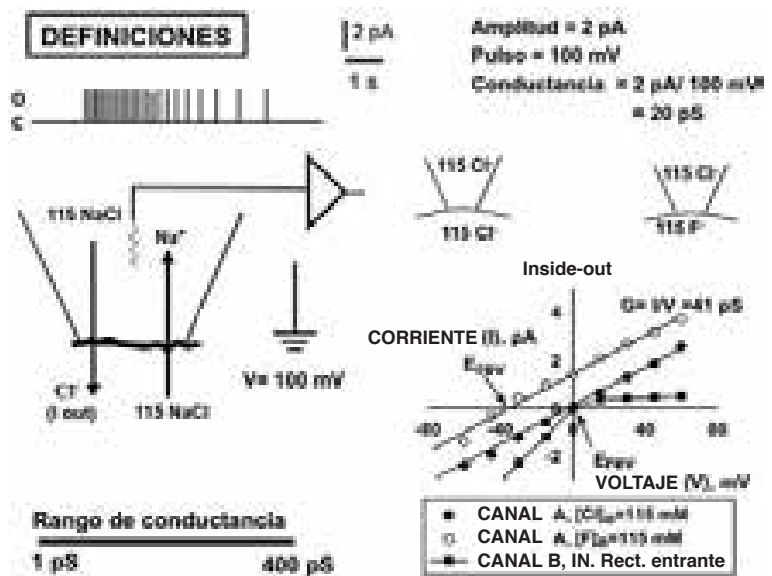


Figura 2-17. Esquematización de las definiciones que caracterizan un canal iónico: estados cinéticos, cierre, apertura e inactivación, conductancia, relación corriente-voltaje y rectificación o linealidad y potencial de reversión de las corrientes estudiadas. Es importante recordar que las definiciones de corriente son para una carga positiva, por lo tanto, una corriente de iones positiva dirigida hacia el interior de una célula (corriente entrante) es similar y opuesta a una corriente de carga negativa dirigida hacia el exterior celular.

tiene 115 mmol de cloruro; en el otro, todo el cloruro ha sido remplazado por el anión fluoruro. Los registros de la corriente en relación con los pulsos aplicados se grafican en las curvas IV, en las que se observa que la corriente es nula cuando el voltaje es de 0 mV. La conductancia del canal es de 41 pS.

Las curvas IV también grafican el comportamiento de un canal B, distinto al anterior, y dejan en evidencia que la relación no es lineal, sino que la corriente es mayor para los pulsos que la dirigen hacia el interior. Esto se denomina rectificación y, cuando es mayor para las corrientes entrantes, se conoce como rectificación entrante. Numerosos canales iónicos presentan rectificaciones tanto entrantes como salientes. Los canales ClC, la variedad más importante de canales de cloruro en los tejidos excitables, constituyen un buen ejemplo de la relevancia de la rectificación. La relación entre corriente y voltaje es de una rectificación entrante, ya que la resistencia a la corriente entrante es menor que a la corriente saliente. Es importante recordar la convención de signos de la corriente definida para una carga positiva. Como el ion transportador de esta corriente es el cloruro de carga negativa, el movimiento de los aniones es el opuesto a tal convención de signos. La rectificación entrante (mayor corriente entrante) en los canales ClC representa una menor entrada de aniones a la célula y éste es el papel biológico de los canales de cloruro: una gran conductancia de cloruro, que interfiere mínimamente con la entrada de cationes durante el potencial de acción. El rango de las conductancias de los canales únicos es muy amplio: oscila entre 1 y 400 pS.³¹

PERMEABILIDAD, CONDUCTANCIA Y SELECTIVIDAD

La permeabilidad es una propiedad intrínseca de la membrana, relacionada con la velocidad a la que es atravesada por los iones. En la mayoría de los casos, es independiente de la concentración del ion (el canal de potasio de rectificación entrante es una de las excepciones). La conductancia es una medida del número de iones que cruzan la membrana con un potencial de la membrana en particular. A menudo, la conductancia y la permeabilidad cambian en el mismo sentido, pero hay que recordar que la conductancia depende tanto de la membrana como de la concentración de un ion. En principio, la conductancia para un ion puede ser alta, pero si en condiciones experimentales la concentración de ese ion es baja, la conductancia también lo será.

Un canal puede conducir con mayor o menor facilidad hacia una u otra dirección, pero ésta se rige por los gradientes de concentración y eléctricos. El potencial en el cual esos dos factores están balanceados es el potencial de equilibrio (E) de un ion y se calcula con la ecuación de Nernst. Por ejemplo, para el cloruro a 20 °C:

$$E_{Cl} = 58 \times \log [Cl^-]_i / [Cl^-]_e$$

Esto significa que el E_{Cl} cambiará 58 mV, si la concentración del ion cambia 10 veces. Es importante recordar que, en la configuración *inside-out*, el lado interno se refiere a la solución de la cámara experimental donde está la preparación y el lado externo mira hacia el interior de la micropipeta. Para los cálculos, se toman en cuenta estas consideraciones, aunque sus detalles están más allá del propósito de este texto. Si un canal es permeable a más de un ion, se puede calcular un dato similar al potencial de equilibrio, el potencial de reversión (E_{rev}), por medio de la siguiente ecuación:

$$E_{rev} = 58 \times \log \frac{[Cl^-]_i + (pA/pCl) \times [A^-]_i}{[Cl^-]_e + (pA/pCl) \times [A^-]_e}$$

La i y la e en subíndice indican los lados intra y extracelular; pA/pCl es el cociente de las permeabilidades de un anión A^- y el cloruro e indica la contribución relativa del ion que substituye al cloruro. El valor del potencial de una corriente igual a cero (nula) es E_{rev} . Más allá de ese valor, los iones siguen la fuerza impulsora:

$$FI = V_m - E_{rev}$$

De esta manera, los iones se mueven en una dirección para alcanzar el E_{rev} . La selectividad compara las permeabilidades de un canal a diferentes iones y, para calcularla, se cuenta con las curvas IV en las diferentes soluciones. En el ejemplo dado, el cloruro del baño experimental es sustituido por fluoruro y el E_{rev} cambia a -35 mV. El cociente pA/pCl es calculado por esa diferencia en el E_{rev} (ΔE_{rev}):

$$\Delta E_{rev} = E_{rev(F^-)} - E_{rev(Cl^-)} = 58 \times \log (pF \times [F^-]_e / pCl \times [Cl^-]_e)$$

En este caso, ΔE_{rev} es -35 mV y, por lo tanto, pF/pCl es 0,25; en otras palabras, el cloruro es 4 veces más permeable que el fluoruro (o el fluoruro es 4 veces menos permeable que el cloruro). Si el canal presentara una mayor permeabilidad al fluoruro, el E_{rev} se desplazaría hacia valores positivos del potencial. En resumen, el canal A se puede definir como un canal de cloruro con una permeabilidad 4 veces mayor que la del fluoruro, una conductancia de 41 pS y un comportamiento lineal. Ésta es una forma corriente de identificar un canal iónico.

MAGNITUD DEL MOVIMIENTO DE IONES Y RELACIÓN CON SU CONTENIDO TOTAL

Aunque la tasa de transporte de los canales es de millones de iones/segundo, en general, este proceso no modifica la concentración de iones en las células. Esto se debe a las propiedades eléctricas de las membranas celulares, y en particular a sus propiedades físicas, que la hacen un dieléctrico y la dotan de una gran capacitancia del

orden de los $\mu\text{F}/\text{cm}^2$. Los canales iónicos son muy eficientes en su actividad. Para explicar esta característica se puede tomar como ejemplo la generación de un potencial de acción en una fibra muscular esquelética de forma cilíndrica, 2 cm de longitud y 60 μm de diámetro con una concentración intracelular de sodio de 15 mmol/L. Es importante recordar que la concentración del ion depende del volumen de la fibra, mientras que el ingreso de iones a la célula está condicionado por la superficie celular. El volumen de la fibra ($l \times r^2 \times \pi$) es de $5,65 \times 10^{-5} \text{ cm}^3$ y el de la superficie ($2\pi \times r \times l$) es de $3,77 \times 10^{-2} \text{ cm}^2$. En el punto máximo del potencial de acción, la amplitud absoluta de la señal eléctrica es de 100 mV (*overshoot* de +30 mV desde un V_m de -70 mV). Con este dato y sabiendo que la capacitancia (C) de la célula muscular es de $6 \mu\text{F}/\text{cm}^2$, se puede calcular la cantidad de carga (Q) movilizada mediante la ecuación:

$$Q = C \times V$$

En este caso, es de 6×10^{-7} culombios/ cm^2 . Un mol de iones univalentes equivale a 96.500 culombios, de modo que tenemos $6,2 \times 10^{-12}$ moles/ cm^2 . Normalizando este dato a la superficie de la célula tomada como ejemplo, participaron $2,3 \times 10^{-13}$ moles/célula para generar la respuesta eléctrica de 100 mV. Normalizando la concentración de sodio al volumen de la fibra, obtenemos $8,5 \times 10^{-10}$ moles/célula. En resumen, para generar una respuesta eléctrica de 100 mV se movilizaron $2,3 \times 10^{-13}$ moles, mientras que la célula contiene $8,5 \times 10^{-10}$ moles, un valor 37.000 veces superior al sodio movilizado. Por supuesto, esta diferencia puede variar si la célula es pequeña, como por ejemplo, una célula grano del cerebelo de 3 μm de diámetro, o si la célula genera potenciales de acción de forma repetitiva por largo tiempo, sin que la actividad de la Na-K-ATPasa sea suficiente para normalizar la concentración intracelular de sodio. Un razonamiento similar puede ser aplicado al ion potasio.

CADENA DEL ESTÍMULO EN LA FIBRA MUSCULAR ESQUELÉTICA

La figura 2-18 A es un esquema de los fenómenos en una fibra muscular esquelética que llevan a la contracción del músculo. La ACh liberada por la terminal nerviosa activa los receptores nicotínicos (AChR) y se une a ellos en la zona de la placa muscular donde su concentración es máxima (varios miles de receptores/ μm^2). La apertura del canal asociado con estos receptores provoca el movimiento de iones sodio y potasio a favor de su gradiente elec-

troquímico, despolariza la célula y genera una respuesta eléctrica graduada, que tiene como registro el potencial de la placa terminal (EPP, por su sigla en inglés) y la corriente subyacente o corriente de la placa terminal (EPC, por su sigla en inglés). Esta última es una señal electrotónica –no de tipo “todo o nada”, como el potencial de acción–, cuya duración y amplitud dependen de la cantidad de ACh liberada y las propiedades eléctricas pasivas de la membrana celular. En un nivel microscópico, se registra el potencial en miniatura de la placa terminal (MEPP, por su sigla en inglés). Si la amplitud del potencial de la placa es suficiente para que la onda despolarizante alcance la membrana celular contigua, donde se concentran los canales de sodio dependientes del voltaje Na_v1 , éstos se activan y generan un potencial de acción propagado hacia el resto de la fibra muscular, que al llegar al fondo del sistema tubular transverso provoca la contracción muscular por medio de acople electromecánico. El curare y los anticuerpos afectan a los AChR y bloquean el inicio de toda esta cadena. Los canales Na_v1 son blanco de ciertos anestésicos locales y drogas experimentales, como la tetrodotoxina; también son afectados por la saxitoxina que, junto a otras sustancias, está presente en el plancton marino y puede afectar la salud humana, como cuando ocurren episodios de marea roja. Las dihidropiridinas y el dantroleno son drogas que bloquean los sensores en el acople electromecánico.

La figura 2-18 B muestra el circuito eléctrico correspondiente a la activación de la fibra muscular. Se han dibujado tres ramas en paralelo que representan la conductancia (G) de los canales de sodio dependientes del voltaje (rama 1), la conductancia de los canales de fondo (*background*), que mantienen el potencial de reposo de la célula (rama 3) y la conductancia que se activa cuando la ACh se une a los

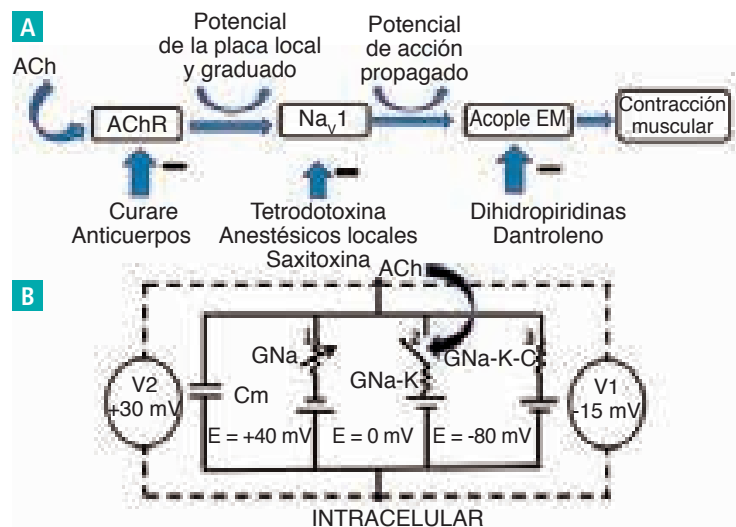


Figura 2-18. Circuitos equivalentes sináptico (A) y extrasináptico (B) y resultados generales en el potencial celular cuando ambos sistemas son activados.

AchR (rama 2). La conductancia de los canales de fondo es la suma algebraica de las conductancias de los tres principales iones, sodio, potasio y cloruro, que mantienen una diferencia de potencial, el potencial de la membrana o V_m , en -80 mV. Por otro lado, cuando la ACh se une a los AchR, éstos se activan (en la figura, el circuito se cierra en la rama 2) y los iones sodio y potasio se mueven a favor de su gradiente electroquímico, llevando el potencial de la célula hasta -15 mV (la diferencia entre este valor y el potencial de reposo es la amplitud del potencial de la placa). Esta despolarización es responsable de la activación de los canales de sodio dependientes del voltaje situados fuera de la placa muscular, que generan el potencial de acción propagado y llevan transitoriamente la amplitud (*overshoot*) del potencial de acción de la célula hasta $+30$ mV. La letra E representa el potencial de equilibrio de los tres principales generadores del potencial: el del canal Na_v1 , ($+40$ mV), el de los AchR (0 mV) y el de los canales de fondo (-80 mV). Por ejemplo, el potencial de equilibrio de una célula con una concentración de potasio de 4 mmol en el exterior y 140 mmol en el interior es de -90 mV, mientras que el V_m registrado es menor (por ej., -70 mV) debido a la permeabilidad de dicha célula al sodio, que se mueve de forma opuesta al potasio. Como ya se mencionó, el potencial de equilibrio de un ion es un valor teórico instantáneo, dado por la ecuación de Nernst.

CANALES DE POTASIO DE FONDO

Existen 15 miembros de la familia de los canales de potasio de fondo (*background* o *leakage*), que permiten el paso selectivo de iones potasio y son responsables de mantener el potencial de la membrana en todo tipo de células. Su función fue propuesta hace más de medio siglo, pero recién ahora se conocen su estructura y modo de funcionamiento. Los canales de fondo se diferencian de otros canales iónicos en que no necesitan de un estímulo (voltaje, ligando, etc.) para activarse, por ellos pasan iones de acuerdo con la diferencia electroquímica que tengan, no experimentan el fenómeno de inactivación y son independientes del tiempo. Incluyen ciertos canales de potasio, que se componen de un homómero o heterodímero, cada uno con cuatro segmentos transmembrana y dos segmentos denominados *P-loops* y, debido a esta última característica, se conocen como canales de potasio de dos poros o K2P (fig. 2-19). Su modo de funcionamiento es importante no sólo por su papel fisiológico, sino también por su

posible intervención en la fisiopatología humana, como se describe más adelante.

La actividad de los canales de potasio mantiene el potencial de reposo de las células en valores negativos. En una célula de mamífero, cuyas concentraciones de potasio son de 4 mmol en el exterior y 140 mmol en el interior, el potencial de equilibrio del potasio está dado por la ecuación de Nernst:

$$E_K = 58 \text{ mV} \times \log \left(\frac{[K^+]_e}{[K^+]_i} \right) = -90 \text{ mV}$$

Ahora bien, la mayoría de las células tienen un V_m de unos -70 mV, es decir, menos negativo que el E_K , porque también son permeables al sodio y porque ingresa la mayor concentración del exterior celular. De acuerdo con esto, la fuerza impulsora del potasio (FIK), como la de cualquier otro ion, es la diferencia entre el V_m y el E_{ion} :

$$FI_K = V_m - E_K = -70 - (-90) = +20 \text{ mV}$$

Por lo tanto, en el interior de la célula, existe una carga neta de $+20$ mV que impulsa a salir a los iones potasio. Esta corriente saliente positiva deja un exceso de cargas negativas en el interior celular, que continúa hasta que la fuerza de repulsión electrostática detiene este proceso y se alcanza un equilibrio: en este caso, un V_m cercano al E_K .

La ecuación de Nernst predice que el aumento o la disminución de la concentración extracelular de potasio despolariza o hiperpolariza la célula. Sin embargo, se ha comprobado que si la concentración externa de potasio es muy baja, la célula se despolariza, en lugar de hiperpolarizarse. ¿A qué se debe este comportamiento opuesto a la teoría? La primera razón que se propuso fue que, por sus características, uno de los canales de potasio, el rectificador entrante o anómalo, se cerraba cuando la FI dirigida hacia afuera de la célula era muy fuerte, a fin

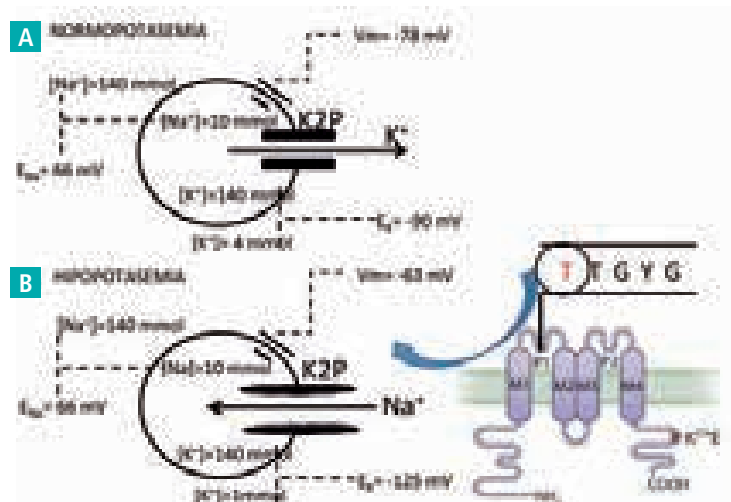


Figura 2-19. Efectos opuestos del canal de KP2 sobre el potencial de la membrana de células expuestas a una concentración normal de potasio (A) y en condiciones semejantes a una hipotasemia (B).

de prevenir la pérdida de potasio del interior celular. Investigaciones posteriores revelaron otro mecanismo que podría explicar ese fenómeno. En fibras de Purkinje humanas, ovinas y caninas, se ha observado que el canal K2P es más selectivo por el potasio que por el sodio, pero si la concentración de potasio es reducida, se produce un cambio en la selectividad, que permite que los iones sodio pasen por el canal. Ciertos estudios han demostrado que la treonina en posición 118 en el *P-loop 1* es clave para este cambio en la selectividad.

En condiciones experimentales, cuando una célula que expresa estos canales (por ej., fibras de Purkinje cardíacas) es expuesta a 1 mmol de potasio: $E_K = 58 \text{ mV} \times \log(1/140) = -125 \text{ mV}$. El V_m medido es de -63 mV , un valor despolarizado cuando se lo compara con el de -78 mV de células que no tienen canales K2P activados. Esta despolarización podría explicar las alteraciones que pueden llevar a la muerte a los enfermos con trastornos cardíacos, que por alguna razón tienen una hipopotasemia significativa.

En la posición 274 en el extremo C terminal, se ha identificado una lisina que es blanco de enzimas similares a las ubiquitinas, las cuales regulan la actividad de este canal. Algunos estudios recientes indican que los canales K2P están regulados por varios factores, como los cambios en el pH y la temperatura, el estiramiento de la membrana y fármacos tales como anestésicos y antidepresivos.³²⁻³⁶

EFFECTO DE LA CONCENTRACIÓN IÓNICA SOBRE LA ACCIÓN DESPOLARIZANTE O HIPERPOLARIZANTE

Al considerar el efecto que ejercen los cambios iónicos en la acción de los neurotransmisores, es útil tomar en cuenta una situación fisiopatológica, como las epilepsias. Ciertos tipos de epilepsia se deben a una disminución de la respuesta inhibitoria del sistema del ácido gamma-aminobutírico (GABA), que da por resultado una despolarización celular y consecuente hiperexcitabilidad neuronal. El GABA es el principal neurotransmisor inhibitorio en el cerebro adulto y promueve la hiperpolarización de la célula por medio de la apertura de un canal aniónico en el receptor de GABAa con un influjo de cloruro. Por lo tanto, la actividad de los receptores de GABAa es esencial para mantener la función normal del cerebro y protegerlo de una descarga eléctrica anormal,

como la causada por actividad glutamatérgica. Ahora bien, en condiciones patológicas, la señal generada por el GABA puede cambiar de una hiperpolarización a una despolarización debido a cambios en la regulación de las concentraciones de cloruro, como se explica a continuación.

El cotransportador KCC2 es miembro de una familia de transportadores electroneutros, que utilizan el gradiente de sodio y potasio por el efecto de la actividad de la Na-K-ATPasa para transportar cloruro y potasio hacia afuera de la célula y, de forma obligada, agua. La isoforma KCC2 es específica de las neuronas y puede ser inhibida por el diurético furosemida y el compuesto específico VU0240551. En la rata, el KCC2 se expresa en bajos valores en neuronas del hipocampo y la neocorteza en el momento del nacimiento. Durante las dos primeras semanas posnacimiento, el E_{GABA} se desplaza hacia valores negativos, al mismo tiempo que aumenta la expresión de KCC2 y disminuye la de NKCC1, otro transportador electroneutro, que promueve el influjo de dos iones cloruro, un ion sodio y un ion potasio. Esto lleva a una dominancia del eflujo sobre el influjo del cloruro, que mantiene baja la concentración intracelular del anión y el E_{Cl} más negativo que el V_m de la célula. En las neuronas embrionarias, como los gliomas, la expresión del KCC2 se reduce, lo que aumenta la concentración intracelular de cloruro y hace que el E_{Cl} sea más positivo. La figura 2-20 detalla las consecuencias celulares de la estimulación del receptor de GABA. En las células controles, la F_{Cl} es positiva, promueve el influjo de cloruro e hiperpolariza la célula, mientras que en condición patológica ocurre lo opuesto —una despolarización celular—, ya que la F_{Cl} está dirigida hacia afuera de la célula. Estas señales pueden llegar a neuronas excitatorias o inhibitorias

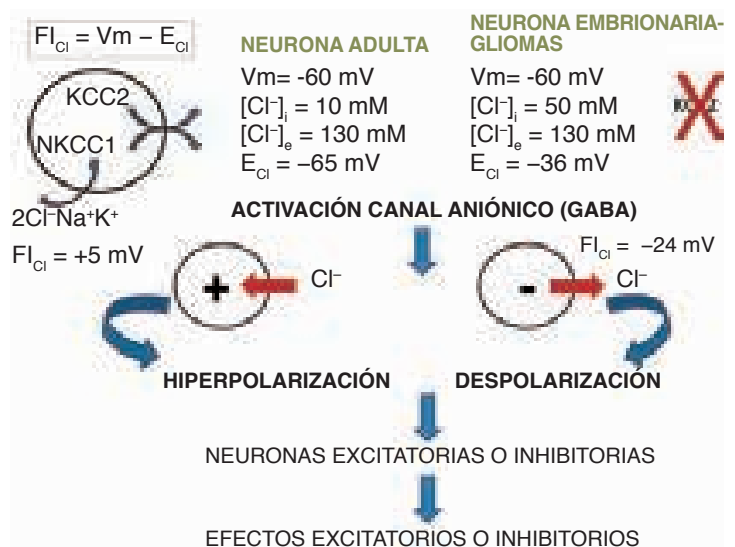


Figura 2-20. Efecto despolarizante o hiperpolarizante como resultado de la activación de los receptores GABA en células con una concentración intracelular de cloruro normal o alterada.

y su efecto final en las células normales será opuesto a su efecto en las células anormales.³⁷⁻⁴²

TERCER ESTADO DE LOS CANALES IÓNICOS: INACTIVACIÓN

Luego de los trabajos pioneros de Hodgkin y Huxley con el axón gigante de calamar quedó claro que en los canales activados por voltaje existe un tercer estado, además del abierto y el cerrado, que es la inactivación. Este concepto es importante por su participación en la fisiopatología de las canalopatías. La figura 2-21 ilustra corrientes de sodio generadas por un estímulo aplicado al axón y muestra cómo, luego de una descarga inicial de tipo capacitivo, la corriente iónica crece con el transcurso del pulso, pero en un momento comienza a declinar, aunque el pulso todavía esté presente. Este fenómeno se denomina inactivación. Un estudio posterior comprobó que la aplicación intracelular de la enzima pronasa afecta la inactivación y hace que la corriente permanezca estable mientras dura el pulso. De este modo se confirmó, por un lado, que la inactivación y la activación son dos procesos independientes, que pueden ser controlados de manera experimental, y por otro, que una falla en la inactivación, como la que ocurre con ciertas canalopatías, puede modificar la corriente total de forma positiva o negativa.

En cuanto a la medición, sólo registra si un canal está abierto o cerrado, pero este último estado también puede ser la conclusión de la inactivación. El estudio cinético de los canales permite distinguir el cierre de la inactivación. Esta diferencia se puede entender mejor a partir de la siguiente analogía: una puerta puede estar abierta o cerrada y pasar de un estado a otro, pero también se puede comprobar que está cerrada con un pasador o una llave y para abrirla se necesita tiempo para destrabarla. Esto es lo que ocurre con la inactivación. Los canales cerrados o bloqueados por una droga, si bien no conducen corriente, se equilibran rápidamente con el resto de los canales abiertos, mientras que los canales inactivados no lo hacen. La función de la inactivación en los canales de sodio es importante para la finalización del impulso nervioso y para establecer el tiempo necesario para que pueda ser generado otro potencial de acción (período refractario). Además, la inactivación modifica la respuesta eléctrica de las células tanto excitables como no excitables, participando en múltiples funciones fisiológicas.

La figura 2-21 representa el fenómeno de inactivación en registros de un solo canal, corrientes microscópicas que se activan sólo al inicio de sucesivos pulsos de igual intensidad y, luego, no responden. Cuando se promedian esas corrientes microscópicas en relación con el tiempo, se obtiene un registro similar al de las corrientes macroscópicas, un hecho esperable, dado que estas últimas son el resultado de la actividad individual de múltiples canales iónicos. La apertura individual de los canales es un proceso estocástico, pero a diferencia de un fenómeno simple, como el de arrojar una moneda al aire y ver si sale cara o seca, la probabilidad de que un canal se abra o se cierre depende tanto del voltaje como del tiempo ($I_{t,v}$) y la corriente total registrada en una célula es igual al producto del número total de canales presentes en la membrana (N), la probabilidad de que estén abiertos, que depende del tiempo y el voltaje ($P_{o,t,v}$), la conductancia de cada canal (γ) y el voltaje (V). Hay que notar que esta ecuación es una modificación de la ecuación de Ohm, $I = V * g$, en la que g es la conductancia o inversa de la resistencia. Ni N ni P_o tienen unidades. Por otro lado, la ecuación es útil para visualizar con facilidad los factores que pueden llevar a una modificación en más o en menos de la corriente iónica en una célula. Por ejemplo, la I total puede ser reducida por una disminución del número total de canales incrustados en la membrana (como la causada por aquellas mutaciones que generan fibrosis quística), una alteración de la probabilidad de apertura por cambios en la inactivación (como la que sucede en individuos con síndrome de Liddle asociado con el canal epitelial de sodio ENaC) o cambios en la conductancia unitaria de los canales (como los que producen algunas formas de fibrosis quística).



Figura 2-21. A-C) Estados cinéticos de un canal iónico: apertura, cierre e inactivación. (B ha sido modificada de la ref. 50.)

Las figuras 2-22 A y B ilustran la dependencia de la activación y la inactivación respecto del tiempo y el voltaje. La figura 2-22 A grafica el número de canales (el 1 indica que todos están abiertos) en respuesta a voltajes positivos o negativos. La respuesta a los pulsos de la activación y la inactivación son opuestos, pero tienen una cinética diferente. La activación es nula (0) con los estímulos negativos y crece a medida que los estímulos son positivos hasta llegar a un máximo; la inactivación es completa con los estímulos negativos y decrece con los pulsos despolarizantes o positivos, aunque con una cinética más lenta que la correspondiente a la activación. El número de canales abiertos depende, por lo tanto, del estado de la activación y la inactivación. Volviendo a la analogía de la puerta, los iones sodio, para ingresar a la célula, deben hacerlo por dos puertas consecutivas. Al principio, la de activación está cerrada y la de inactivación, abierta. Con el desarrollo del pulso despolarizante o positivo, la puerta de activación comienza a abrirse y la de inactivación se va cerrando, de modo que entre la actividad de una y otra queda un “hueco” temporal por el que pasan los iones. Pasado un tiempo, el hueco llega a un máximo y, luego, es nulo. Es importante aclarar que la cinética de los dos procesos es diferente; si no lo fuese, los iones nunca podrían ingresar a la célula porque el “hueco” abierto por la activación se cerraría por la inactivación. En términos de probabilidad, el resultado es la multiplicación de cada una de las probabilidades, tema que está más allá del propósito de este capítulo.

La figura 2-22 B muestra la fracción de canales abiertos resultante de un pulso despolarizante, en relación con la duración de éste. Respecto de la figura 2-22 A se puede

observar una similitud en los procesos de activación e inactivación. Al comienzo del pulso la activación crece hasta un máximo, mientras que la inactivación disminuye, aunque de forma más lenta. El resultado (neto) es la fracción de canales abiertos durante el desarrollo del pulso. Un corolario importante es que a priori no se puede determinar el efecto de la despolarización sobre la actividad eléctrica de una célula. Así, por ejemplo, una despolarización puede activar los canales de sodio, pero si se prolonga, puede conducir a la completa inactivación de estos. En el caso de la fibra muscular, esto puede tener dos resultados opuestos: un aumento de la excitabilidad o una parálisis.

La figura 2-22 C es un esquema simplificado de la operatoria de las dos puertas. En un axón, se han señalado un canal de sodio y otro de potasio operando en paralelo. En ambos, se han dibujado los filtros de selectividad (FS), que permiten que la permeabilidad a un ion sea mayor que al otro. El canal de sodio tiene dos puertas, la de activación (CA-m) y la de inactivación (CI-h), mientras que el canal de potasio sólo tiene una puerta de activación (CA-n). Los signos positivo y negativo en las puertas representan la carga que tendrían los complejos moleculares que las conforman. Debido a ese antagonismo, las puertas responden de forma opuesta a un cambio en el potencial de la célula. Es necesario reiterar que, en la realidad, estas características son más complejas y varían de acuerdo con el tipo de células.

Bases estructurales de la inactivación

Ciertos estudios electrofisiológicos de los canales de potasio han permitido diferenciar dos tipos de inactivación, que por sus características temporales se han denominado inactivación de tipo N e inactivación de tipo C. La de tipo N tiene un curso temporal rápido, mientras que la de tipo C es más lenta y regulada por bloqueantes del poro del canal en estado abierto por parte de una serie de aminoácidos correspondientes al extremo N de la proteína y se esquematiza con el modelo del “balero” (*ball and chain*). La segunda resulta de un cambio en la estructura de los aminoácidos correspondientes al filtro de selectividad del canal de potasio, que ocurre cuando éste se expone a una muy baja concentración iónica. Estas diferencias son responsables de que la inactivación de los distintos tipos de canales de potasio dure desde pocos milisegundos hasta segundos y revierten suma importancia en la regulación de la descarga repetitiva en las células nerviosas.⁴³⁻⁴⁴

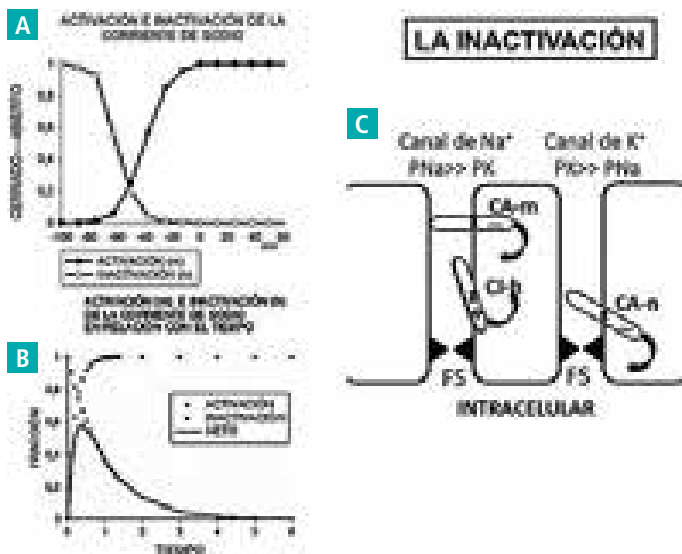


Figura 2-22. Cinética de la activación e inactivación de la corriente de sodio en un axón (A y B) y diagrama del funcionamiento de las puertas que representan estos dos procesos (C). FS, filtro de selectividad.

Desensibilización

Un proceso similar a la inactivación se observa en los canales que son activados por ligandos como ACh o glutamato, fenómeno conocido como desensibilización. En condiciones experimentales, la exposición prolongada al neurotransmisor provoca la falta de respuesta de los canales, luego de un tiempo determinado. En condiciones fisiológicas, esto no parece evidente, al menos para los AChR, porque el curso temporal de las corrientes en la placa motora es de varios milisegundos, mientras que el proceso de desensibilización necesita de varias decenas de milisegundos; es decir, que el EPP tiene una duración menor que la que se requiere para la desensibilización. Debido a esto, el papel fisiológico de este proceso en la zona de la placa neuromuscular no es conocido. Un factor importante para que la desensibilización no ocurra en los AChR es la rápida acción de la acetilcolinesterasa expresada en alta concentración en la unión neuromuscular. Durante el desarrollo embrionario, hay desensibilización porque la densidad de AChR es menor y la secreción de ACh es relativamente alta.

Por otro lado, en los receptores activados por glutamato, la desensibilización es rápida y desempeña un papel significativo en la modificación de la señal eléctrica. Además, representa una forma natural de suprimir la actividad dichos receptores, protegiendo a las neuronas de una entrada excesiva de calcio, que puede ser tóxica. El mecanismo de acción molecular involucra un cambio en la estructura, que bloquea la conexión entre el sitio de unión al ligando y la compuerta del poro y detiene el proceso.⁴⁵

La administración prolongada de agonistas colinérgicos, incluso en dosis bajas, puede llevar a la desensibilización de los AChR y el consecuente cierre de los canales asociados con estos receptores. Por lo tanto, al considerar la instauración de este tipo de esquema terapéutico o cualquier otro que afecte a los AChR es muy importante tener en cuenta el fenómeno de desensibilización.⁴⁶⁻⁵⁰

Inactivación rápida y lenta

Hay dos tipos de inactivación: rápida y lenta. La primera tiene un curso de pocos milisegundos, mientras que la segunda puede ser de varios segundos. Este amplio rango temporal sirve a los canales para modular la respuesta eléctrica de acuerdo con su función. Si una célula presenta los dos tipos de inactivación, la inactivación rápida debe cesar para que la célula se recupere y, entonces, se produce la inactivación lenta. En condiciones experimentales, esto se logra al eliminar el extremo N terminal de la subunidad responsable de la inactivación rápida, de manera que la célula-

la sólo experimente la inactivación lenta. La figura 2-23 muestra los seis segmentos transmembrana de un canal de potasio activado por voltaje, con sus extremos N y C terminales intracelulares. En la figura 2-23 A, la estimulación de la célula genera una corriente que se inactiva con rapidez y cuyo curso temporal es enlentecido por la aplicación intracelular de TEA, un bloqueante del canal que además compite por el mismo sitio con la partícula de la inactivación. La aplicación extracelular de TEA no tiene ningún efecto. En la figura 2-23 B, ha sido eliminado el extremo N terminal, que es lipofílico; esta alteración del canal es la que se estudia para diferenciar la inactivación lenta. La escala temporal es mucho mayor, como lo muestran las barras de calibración: 8 segundos contra 5 milisegundos. La estimulación genera una corriente que se enlentece sólo si se aplica TEA de forma extracelular. La inactivación rápida se identifica como inactivación de tipo N, mientras que la inactivación lenta es de tipo C y comprende una contracción de las paredes del poro del canal, ejemplificada en la figura 2-23 C por flechas dirigidas hacia el interior de aquel.⁵¹

Otra técnica para estudiar la inactivación lenta consiste en aplicar un pulso despolarizante y condicionante de larga duración para inactivar el canal por un corto tiempo y lograr, luego de esta rápida inactivación, la repolarización y la continuidad del pulso despolarizante. La figura 2-23 C esquematiza los dos tipos de inactivaciones y sus posibles mecanismos, que han sido caracterizados por medio de cristalografía. Los canales de calcio dependientes del voltaje experimentan procesos de inactivación que difieren en su curso temporal y

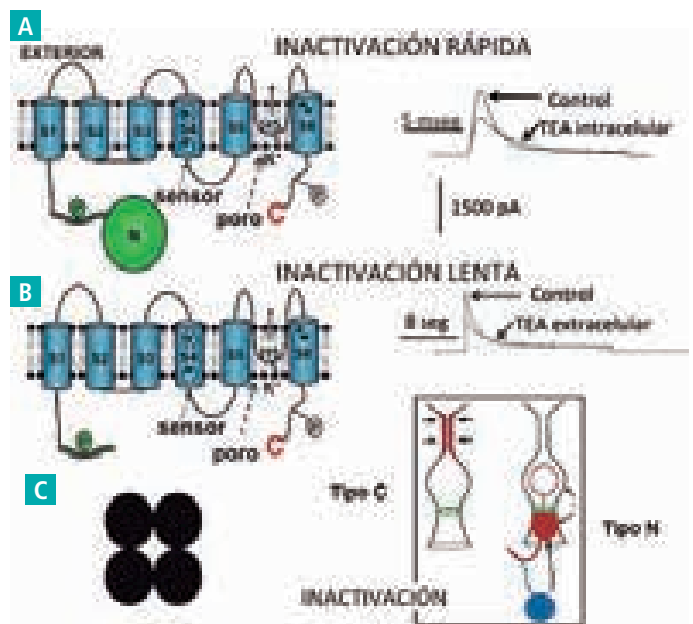


Figura 2-23. Mecanismo y registro eléctrico de los dos tipos de inactivación en un canal de potasio: rápida o de tipo N (A) y lenta o de tipo C (B). Diferenciación de ambos tipos de inactivación mediante el bloqueo de las corrientes con TEA (C; modificada de la ref. 51).

son dependientes del voltaje y el calcio. Así, los canales de tipo L tienen ambos tipos de inactivación con constantes de tiempo de 10 y 90 milisegundos, aunque en condiciones fisiológicas predomina la dependiente de calcio; en los canales P/Q prevalece la inactivación por voltaje. Otras inactivaciones se deben a sustancias intracelulares, como poliaminas, o al aumento de la concentración intracelular de sodio.

En todos los casos mencionados y algunos más, la inactivación de los canales por cualquier mecanismo cumple un papel fisiológico relevante, que puede incluir desde la preparación para generar una segunda respuesta, como sucede en los potenciales de acción repetitivos, hasta evitar la acumulación de iones calcio, que pueden ser citotóxicos, o iones sodio con el concomitante aumento de volumen celular. Como corolario, ya se ha mencionado en otra parte del texto que las mutaciones que alteran la inactivación, ya sea por un aumento o una disminución de la función, subyacen en la fisiopatología de varias canalopatías.⁵²⁻⁵³

CANAL DE POTASIO HERG, EJEMPLO DE UNA CINÉTICA COMPLEJA

A menudo, las propiedades de los canales no se evidencian de forma directa y deben ser expuestas por medio de procedimientos técnicos para su análisis. Tal es el caso del canal de potasio HERG (del inglés *human ether-a-go-go-related gene*), cuyo mal funcionamiento o ausencia es responsable de una forma del síndrome de QT prolongado. Está conformado por cuatro subunidades alfa dispuestas alrededor del poro con 6 segmentos transmembrana cada una. La figura 2-24 muestra sus características cuando una célula es estudiada con técnicas de potencial controlado (por ej., *voltage clamp* o *patch clamp*), que fijan el potencial celular en un valor determinado, mientras se mide la corriente generada. En los canales clásicos de potasio, un pulso positivo o despolarizante, que cambia el potencial de la célula de -90 a $+20$ mV, activa una corriente saliente de potasio que se inactiva de forma lenta. En cambio, el HERG responde con una pequeña corriente; sin embargo, si luego de este pulso el potencial de la célula es llevado de nuevo a -90 mV, se observa una corriente entrante de potasio en los primeros milisegundos y, cuando el potencial es fijado otra

vez de forma rápida en $+20$ mV (“posdespolarización temprana”, representada con una línea de puntos en la fig.), se genera una significativa corriente saliente de potasio. Estas respuestas son opuestas a lo que sucede con otros canales de potasio, como si la activación y la inactivación estuviesen invertidas, ya que la primera es lenta (dura varios milisegundos) y la segunda es muy rápida. Por lo tanto, un pulso positivo activa los canales de forma lenta, pero cuando el potencial es negativo, la inactivación se recupera y los canales se abren con rapidez. En estas condiciones, una vez eliminada la inactivación, se genera una corriente saliente de potasio con un estímulo despolarizante o positivo, como en el resto de los canales de potasio. Esta corriente ejerce un muy importante papel protector en la célula porque evita la generación de potenciales de acción prematuros, que llevarían a una arritmia grave. La inactivación del canal HERG es de tipo C rápido, ya que persiste aun cuando se elimina el extremo N de la proteína constitutiva.⁵⁴⁻⁵⁵

REACCIONES EN UN CANAL IÓNICO PARA SU APERTURA Y CIERRE

Para explicar las reacciones que ocurren en la activación de los canales iónicos se puede tomar como ejemplo la unión de ACh con el receptor nicotínico (AChR), el cual tiene dos sitios para la unión del ligando. De los muchos modelos que hay, adoptamos el lineal por considerarlo el más sencillo. La unión de una molécula del ligando con el receptor es el paso previo a la unión de otra molécula. La activación del receptor requiere la unión de dos moléculas y, aunque es muy poco probable, también es posible con la unión de una sola. La figura 2-25 esquematiza todo el proceso. Una vez unidas las dos moléculas

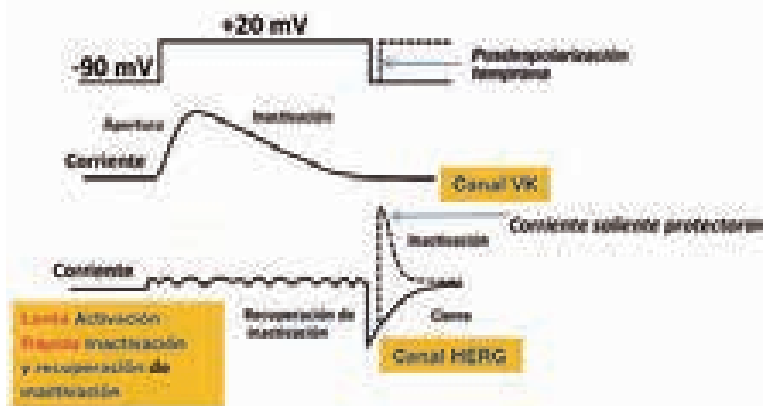


Figura 2-24. Cinética de la activación y la inactivación del canal de potasio HERG. Se grafica su respuesta ante un estímulo despolarizante y se la compara con la respuesta de un canal de potasio activado por voltaje. Nótese la corriente saliente de potasio, luego de remoción de la inactivación del canal HERG, que impide la generación de descargas prematuras.

del ligando, el canal pasa de un estado cerrado a otro abierto, pero si el contacto con el ligando se prolonga, puede pasar al estado de desensibilización, mencionado antes. Cada una de estas reacciones es reversible y cuenta con una constante que la define y se refiere al máximo número de reacciones en una determinada dirección por segundo.

En el ejemplo, se toman en cuenta las constantes que rigen la unión o desunión de la segunda molécula del ligando al receptor ($k+2$ y $k-2$) y su equilibrio indica la mayor o menor afinidad del receptor por el segundo ligando. Si predomina la reacción hacia la izquierda (RA), la afinidad es menor, mientras que si hay desplazamiento hacia la derecha (RA2), la afinidad es mayor. Para establecerlo, se mide el cociente entre estas dos constantes: $k-2/k+2$. Ahora bien, una vez que el receptor está unido a dos moléculas de ligando puede abrirse y esto está determinado por otras dos constantes cinéticas: $k+3$ hacia el estado abierto (RA2*) y $k-3$ hacia el estado cerrado (RA2). El cociente $k+3/k-3$ indica la eficiencia en la apertura del canal: un aumento del cociente indica que la apertura es más eficiente y el canal estará más tiempo abierto; una disminución del cociente implica lo contrario, es decir, que el canal se puede abrir, pero se cierra con frecuencia.

El esquema señala, además, un punto importante: el canal se activa (RA2*) y se puede cerrar y, una vez que se cierra, el ligando se desune. En otras palabras, el cierre ocurre porque las reacciones favorecen ese estado y no porque el ligando se desune; esto último sucede después. Por este motivo, el sistema de la acetilcolinesterasa regula los niveles del neurotransmisor, pero no interviene en esta cadena de reacciones. Este permite entender los síndromes miasténicos congénitos de canal rápido con numerosos cierres y aperturas y los de canal lento con aperturas prolongadas y pocos cierres (mayores eficiencia de apertura y afinidad). En ambos casos, la funcionalidad puede ser afectada porque el canal puede pasar al estado desensibilizado luego de estar mucho tiempo abierto o porque se cierra muchas veces.⁵⁶

DINÁMICA DE CANALES Y RECEPTORES

La distribución de los canales y receptores sufre una serie de cambios importantes durante los procesos fisiológicos y patológicos. Luego de la mielinización de las fibras nerviosas, los canales de potasio y sodio se concentran en las regiones nodal y paronodal. Durante la embriogénesis, los mioblastos mononucleados se fusionan

para convertirse en los miotubos, sobre cuya superficie ocurre una importante síntesis de novo de AchR. Estos receptores, tras la innervación, se concentran en la placa neuromuscular, como lo indica la figura 2-26. Por otro lado, los canales de sodio SkM2 resistentes a la tetrodotoxina (TTX) y la conotoxina están presentes en las fibras musculares durante el período perinatal, mientras que los canales de sodio SkM1 sensibles a la TTX aparecen de manera gradual durante las primeras semanas de vida. Es interesante notar que la denervación ejerce un efecto contrario y revierte el estado de estos canales y receptores al del período embrionario. En músculos de rata, esto se asocia con una declinación de los canales SkM1 y un incremento de los canales SkM2, los que dependen de una neosíntesis proteica. Además, la denervación aumenta el recambio de los AchR, disminuyendo su vida media de 7 días a 24 horas.

La figura 2-26 también muestra algunos cambios que pueden ocurrir con la denervación. Por ejemplo, un pulso de ACh aplicado sobre la superficie de una fibra muscular innervada (IM) sólo genera una respuesta si está en la zona de la placa, pero lo hace en toda la superficie de una fibra muscular denervada (DM), un fenómeno que los autores clásicos denominaron “supersensibilidad por denervación”. Por otro lado, en una fibra muscular innervada, los potenciales de acción generados son bloqueados por la TTX, mientras que esto no ocurre en las fibras denervadas.⁵⁷

EFFECTO DEL SISTEMA TUBULAR TRANSVERSO EN LA ACTIVIDAD ELÉCTRICA MUSCULAR

El STT está conformado por los túbulos T, invaginaciones de la membrana plasmática, que permiten la propagación del potencial de acción hasta la parte más profunda de la fibra muscular y son esenciales para el proceso de acople electromecánico muscular. El diámetro

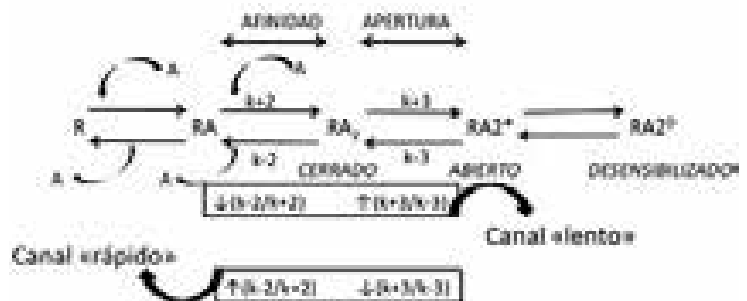


Figura 2-25. Esquema de la unión de ACh y el receptor nicotínico y principales constantes cinéticas para la unión y la liberación de cada molécula del neurotransmisor. El desequilibrio de estas constantes modifica la cinética de la respuesta, como ocurre en los pacientes con síndromes miasténicos congénitos. A, ligando; R, receptor.

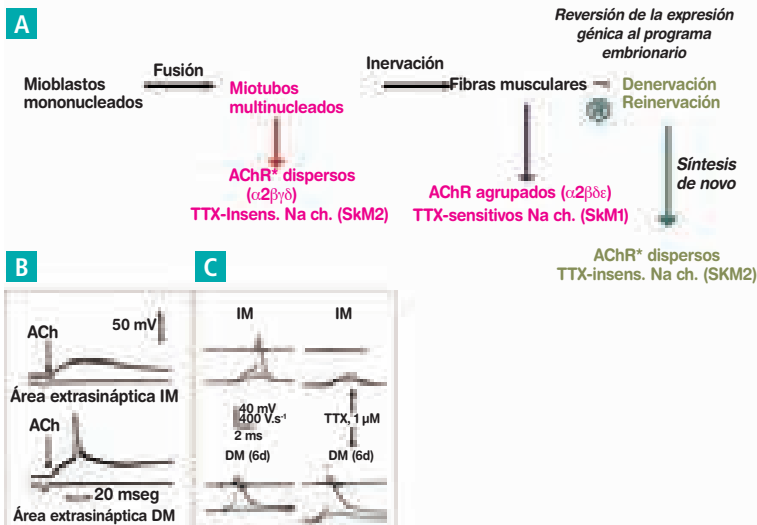


Figura 2-26. A) Dinámica de canales de sodio dependientes del voltaje y su bloqueo por parte de la tetrodotoxina (TTX). B y C) Distribución y características de los receptores nicotínicos tomando en cuenta el desarrollo embriológico y los efectos de la denervación.

de estas invaginaciones es muy variable; de acuerdo con el tipo de músculo y la especie estudiados puede ser de unos 100 nm y este pequeño diámetro es de particular importancia para los efectos que ejercen los cambios en la concentración iónica. Como se puede ver en la figura 2-27, la permeabilidad al cloruro es muy importante tanto en el sarcolema como en el STT. Cualquier proceso que resulte en una menor conductancia del cloruro o un deterioro de su funcionamiento por una mutación o un procedimiento experimental, aumenta la resistencia de la membrana y tiene otros efectos importantes. El flujo de potasio es responsable de la fase de repolarización del potencial de acción y esta salida aumenta la concentración del ion en el estrecho volumen del STT, lo que lleva el potencial de equilibrio del potasio (EK) a valores positivos y, por consiguiente, causa la despolarización del Vm. Ahora bien, dependiendo de su amplitud y la velocidad con que se desarrolla, la despolarización puede acercar el umbral para la activación de los canales de sodio para generar potenciales de acción, facilitando la descarga eléctrica. Por el contrario, si la despolarización es muy significativa o muy rápida, predomina la inhibición de los canales de sodio. No se puede afirmar a priori qué efectos producirá una despolarización

del Vm sobre la actividad eléctrica muscular y, por esta razón, las disminuciones de la conductancia del cloruro, sin poder equilibrar el cambio en la concentración de potasio, pueden llevar a una inactividad de la fibra muscular (parálisis) o el efecto opuesto, como se observa en los casos de miotonía muscular.⁵⁸⁻⁶⁰

AUMENTO DE LA FUNCIÓN DE LOS CANALES IÓNICOS CAUSADO POR MUTACIONES

Es importante tener en cuenta que las mutaciones no sólo pueden reducir la actividad de las proteínas, sino que por el contrario pueden aumentarla. Por ejemplo, todas las mutaciones que afectan el CFTR disminuyen la función de este canal, pero aquellas que comprometen el ENaC y los canales de sodio dependientes del voltaje pueden resultar en un aumento de la función con consecuencias graves. La figura 2-28 muestra posibles mutaciones en una de las subunidades que componen el ENaC, una de ellas lograda de forma experimental y la otra espontánea. El ENaC es un trímero heteromérico con la subunidad beta formada por 638 aminoácidos. Una mutación experimental en la posición 518, consistente en el cambio de un aminoácido por otro (S→K), produce un aumento de la probabilidad de apertura (P_o) del canal, que se manifiesta como una mayor corriente en las curvas que relacionan aquella con el voltaje aplicado. También

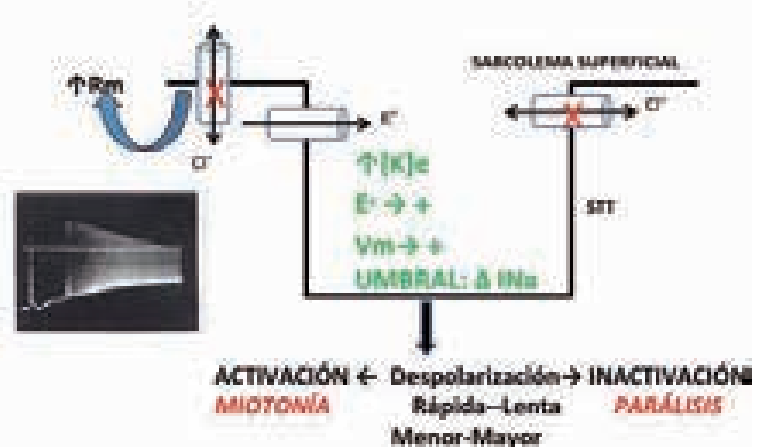


Figura 2-27. Esquema que demuestra el papel del STT y la resistencia de la membrana de la fibra muscular en el fenómeno miotónico que ocurre cuando la conductancia del cloruro está ausente o disminuida.

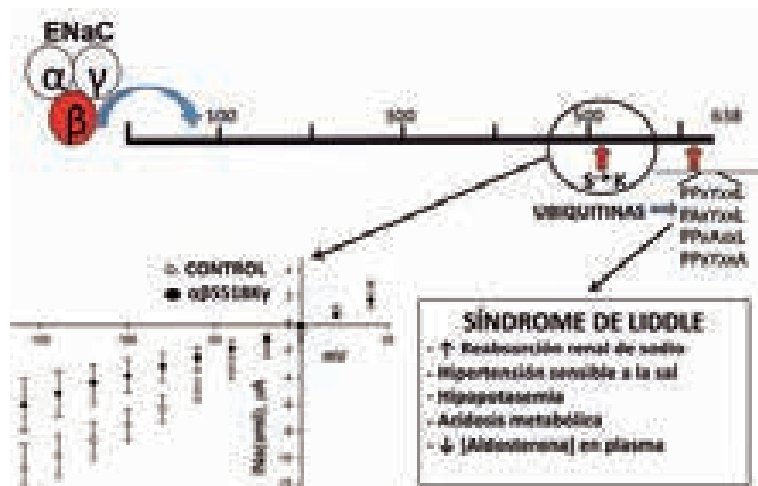


Figura 2-28. Mutaciones en el canal ENaC, que pueden dar lugar a un aumento de su actividad, una obtenida de forma experimental y la otra espontánea, como la que genera el síndrome de Liddle. (Modificada de la ref. 62.)

sobre el final de la cadena polipeptídica ocurren mutaciones en un segmento de seis aminoácidos, que es blanco de las ubiquitinas, como paso previo a la degradación de la proteína, lo que resulta en una degradación disminuida con persistencia del canal por más tiempo en las membranas celulares. Esto se evidencia como una mayor corriente iónica en el canal mutante respecto de la forma salvaje (*wild type*, wt). Estas mutaciones provocan el síndrome de Liddle, una enfermedad monogénica que afecta a niños y les provoca un cuadro grave de hipertensión arterial sensible a la sal con marcado aumento de la reabsorción renal de sodio, aun con bajos niveles plasmáticos de aldosterona (seudohiperaldosteronismo).⁶¹⁻⁶²

EFFECTOS INDIRECTOS DE UNA FALLA EN LOS CANALES

Las mutaciones en el gen que codifica la subunidad alfa del canal de sodio Na_v1 dan por resultado fenotipos de gravedad variable. Así, las mutaciones de sentido erróneo (*missense*) reducen la funcionalidad del canal y, en los niños afectados, provocan desde convulsiones febriles hasta convulsiones generalizadas e incluso un cuadro muy grave, el síndrome de Dravet, caracterizado por un deficiente desarrollo cognitivo, ataxia y movimientos mioclónicos. En principio, no sería esperable que aumente la excitabilidad neuronal cuando disminuye la actividad de este canal, pero el resultado se entiende cuando se demuestra que la disminución de la corriente de sodio de las neuronas conectadas a interneuronas inhibitorias resulta en un incremento en la excitabilidad cerebral.⁶³

Agradecimiento

A los integrantes del Laboratorio de Canales Iónicos, Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari, Uni-

versidad de Buenos Aires: Gabriela Marino, Alejandra Palma y Luciano Galizia por las correcciones y sugerencias acerca del manuscrito y Raquel Almirón y Fernanda Rodríguez por la ayuda en la redacción de este capítulo.

Referencias

- Catterall W. Sodium channels, inherited epilepsy, and antiepileptic drugs. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2014;54:317-38.
- Marino GI, Kotsias BA. Expression of the epithelial sodium channel sensitive to amiloride (ENaC) in normal and preeclamptic human placenta. *Placenta* 2013;34:197-200.
- Marino GI, Assef, YA, Kotsias BA. The migratory capacity of human trophoblastic BeWo cells: Effects of aldosterone and the epithelial Sodium Channel. *J Membrane Biol* 2013;246:243-55.
- Galizia L, Marino GI, Ojea A, Kotsias BA. Hypotonic regulation of mouse epithelial sodium channel in *Xenopus laevis* oocytes. *J Membrane Biol* 2013;246:949-58.
- Marino GI, Kotsias BA. Cystic fibrosis transmembrane regulator (CFTR) in human trophoblast BeWo cells and its relation to cell migration. *Placenta* 2014;35 92-8.
- Katz B. *Nerve, Muscle and Synapse*. New York: MacGraw Hill, 1966.
- Eisenberg B. Interacting ions in biophysics: Real is not ideal. *Biophys J* 2013;104:1849-66.
- Hille B. *Ionic Channels of Excitable Membranes*. Sunderland, Massachusetts: Sinauer Associates, 1992.
- Gadsby DC. Ion channels versus ion pumps: the principal difference, in principle. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2009;10:344-52.
- Sine SM, Engel AG. Recent advances in Cys-loop receptor structure and function. *Nature* 2006;440:448-55.
- Curran J, Mohler PJ. Alternative paradigms for ion channelopathies: disorders of ion channel membrane trafficking and posttranslational modification. *Annu Rev Physiol* 2015;77:505-24.
- Lang F, Stoumaras C. Ion channels in cancer: future perspectives and clinical potentials. *Philosoph Trans Roy Soc Lond B Biol Sci* 2014; Feb 3;369(1638):20130108.
- Doyle DA, Morais Cabral J, Pfuetzner RA et al. The structure of the potassium channel: molecular basis of K^+ conduction and selectivity. *Science* 1998;280:69-77.
- Noda M, Takahashi H, Tanabe T et al. Primary structure of alpha-subunit precursor of Torpedo californica acetylcholine receptor deduced from cDNA sequence. *Nature* 1982;299:793-7.
- Yu FH, Yarov-Yarovoy V, Gutman GA, Catterall WA. Overview of molecular relationships in the voltage-gated ion channel superfamily. *Pharmacol Rev* 2005;57:387-95.
- Eghiaian F, Rico F, Colom A, Casuso I, Scheuring S. High-speed atomic force microscopy: imaging and force spectroscopy. *FEBS Lett* 2014;588:3631-8.
- Doyle DA, Morais Cabral J, Pfuetzner RA et al. The struc-

- ture of the potassium channel: molecular basis of K⁺ conduction and selectivity. *Science* 1998;280:69-77.
18. Zagotta WN. Membrane biology: permutations of permeability. *Nature* 2006;440:427-9.
 19. Raja M, Vales E. Sodium permeability and sensitivity induced by mutations in the selectivity filter of the KcsA channel towards Kir channels. *Biochimie* 2010;92:232-44.
 20. Jiang Y, Lee A, Chen J, Ruta V, Cadene M, Chait BT, MacKinnon R. X-ray structure of a voltage-dependent K1 channel. *Nature* 2003;423, 33-43.
 21. Piccolino M. Fifty years of the Hodgkin-Huxley era. *Trends Neurosci* 2002; 25:552-3.
 22. Lummis SC, Beene DL, Lee LW, Lester HA, Broadhurst RW, Dougherty DA. Cis-trans isomerization at a proline opens the pore of a neurotransmitter-gated ion channel. *Nature* 2005; 438:248-52.
 23. Yu FH, Yarov-Yarovsky V, Gutman GA, Catterall WA. Overview of molecular relationships in the voltage-gated ion channel superfamily. *Pharmacol Rev* 2005;57:387-95.
 24. Palma AG, Kotsias BA, Marino GI. Funciones de los canales iónicos CFTR y ENaC y su relación con la fibrosis quística. *Medicina (Buenos Aires)* 2014;74:133-9.
 25. Peltz SW, Morsy M, Welch EM, Jacobson A. Ataluren as an agent for therapeutic nonsense suppression. *Annu Rev Med* 2013;64:407-25.
 26. Londino JD, Lazrak A, Jurkuvenaite A, Collawn JF, Noah JW, Matalon S. Influenza matrix protein 2 alters CFTR expression and function through its ion channel activity. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2013;304:L582-92.
 27. Cholon DM, O'Neal WK, Randell SH, Riordan JR, Gentsch M. Modulation of endocytic trafficking and apical stability of CFTR in primary human airway epithelial cultures. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2010;298:L304-14.
 28. Plant LD, Dowdell EJ, Dementieva IS, Marks JD, Goldstein SA. SUMO modification of cell surface Kv2.1 potassium channels regulates the activity of rat hippocampal neurons. *J Gen Physiol* 2011;137:441-54.
 29. Neher E, Sakmann B. Single-channel currents recorded from membrane of denervated frog muscle fibres. *Nature* 1976;260:799-802.
 30. Assef YA, Damiano AE, Zotta E, Ibarra C, Kotsias BA. CFTR in K562 human leukemic cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 2003;285:C480-C8.
 31. Fahlke C. Molecular mechanisms of ion conduction in ClC-type chloride channels: lessons from disease-causing mutations. *Kidney Int* 2000;57:780-6.
 32. Ma L, Zhang X, Haijun Chen H. TWIK-1 two-pore domain potassium channels change ion selectivity and conduct inward leak sodium currents in hypokalemia. *Science Signaling* 2011;4 Issue 176 ra37.
 33. Brohawn SG, del Mármol J, MacKinnon R. Crystal structure of the human K2P TRAAK, a lipid- and mechano-sensitive K⁺ ion channel. *Science* 335;2012:436-42.
 34. Enyedi P, Czizjak G. Molecular background of leak K currents: Two-pore domain potassium channels. *Physiol Rev* 2010;90:559-605.
 35. Miller AN, Stephen B. Long SB. Crystal structure of the human two-pore domain potassium channel K2P1. *Science* 2012;335:432-6.
 36. Goldstein SAN. K2P potassium channels, mysterious and paradoxically exciting. *Science Signaling* 2011 Jul 26;4(184):10.1126/scisignal.2002225.
 37. Rivera C, Voipio J, Payne JA et al. The K⁺/Cl⁻ co-transporter KCC2 renders GABA hyperpolarizing during neuronal maturation. *Nature* 1999;397:251-5.
 38. Pallud J, Le Van Quyen M, Bielle F, et al. Cortical GABAergic excitation contributes to epileptic activities around human glioma. *Sci Transl Med* 2014;6:244ra89. doi: 10.1126/scitranslmed.3008065.
 39. Habela CW, Olsen ML, Sontheimer H. CIC3 is a critical regulator of the cell cycle in normal and malignant glial cells. *J Neurosci* 2008;28:9205-17.
 40. Huberfeld G, Wittner L, Clemenceau S, et al. Perturbed chloride homeostasis and GABAergic signaling in human temporal lobe epilepsy. *J Neurosci* 2007;27:9866-73.
 41. Ivakine EA1, Acton BA, Mahadevan V, et al. Neto2 is a KCC2 interacting protein required for neuronal Cl⁻ regulation in hippocampal neurons. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013;110:3561-6.
 42. Medina I, Friedel P, Rivera C, et al. Current view on the functional regulation of the neuronal K(+)Cl(-) cotransporter KCC2. *Front Cell Neurosci* 2014;8:27.
 43. Cuello LG, Jogini V, Cortes M, Perozo E. Structural mechanism of C-type inactivation in K⁺ channels. *Nature* 2010;466:203-8.
 44. Bett GCL, Dinga-Madou I, Zhou Q, Bondarenko VE, Rasmusson RL. A model of the interaction between N-type and C-type inactivation in Kv1.4 channels. *Biophys J* 2011;100:11-21.
 45. Sobolevsky AI. Structure and gating of tetrameric glutamate receptors. *J Physiol* 2015;593:29-38.
 46. Wang S, Liu S, Morales MJ, Strauss HC, Rasmusson RL. A quantitative analysis of the activation and inactivation kinetics of SHEROG expressed in *Xenopus* oocytes. *J Physiology* 1997;502:45-60.
 47. Papke RL. Tricks of perspective: Insights and limitations to the study of macroscopic currents for the analysis of nAChR activation and desensitization. *Mol Neurosci* 2010;40:77-86.
 48. Paradiso K, Brehm P. Long-Term desensitization of nicotinic acetylcholine receptors is regulated via protein kinase A-mediated phosphorylation. *J Neuroscience* 1998;18:9227-37.
 49. Sobolevsky AI. Structure and gating of tetrameric glutamate receptors. *J Physiol* 2015;593:29-38.
 50. Patlak J, Horn R. Effect of N-bromoacetamide on single sodium channel currents in excised membrane patches. *J Gen Physiol* 1982;79:333-51.
 51. Hoshi T, Zagotta WN, Aldrich RW. Two types of inactivation in Shaker K channels: Effects of alterations in the carboxy-terminal region. *Neuron* 1991; 7(4):547-56.
 52. Cens T, Rousset M, Leyris JP, Fesquet P, Charner P. Voltage- and calcium-dependent inactivation in high voltage-gated Ca(2+) channels. *Prog Biophys Mol Biol* 2006;90:104-17.
 53. Goldfarb M. Voltage gated sodium channel associated proteins and alternative mechanisms of inactivation and block. *Cell Mol Life Sci* 2012;69:1067-76.
 54. Cavarra SM, del Mónaco SM, Assef YA, Ibarra C, Kotsias BA. HERG1 currents in native K562 leukemic cells. *J Membrane Biol* 2007;219:49-61.
 55. Vandenberg JI, Perry MD, Perrin MJ, Mann SA, Ke Y, Hill AP. hERG K(+) channels: structure, function, and clinical significance. *Physiol Rev* 2012;92:1393-478.
 56. Schaaf CP. Nicotinic acetylcholine receptors in human genetic disease. *Genetics Med* 2014;16:649-56.

57. Kotsias BA, Venosa RA. Sodium influx during action potential in innervated and denervated rat skeletal muscles. *Muscle Nerve* 2001;24:1026-33.
58. Heiny JA, Valle JR, Bryant SH. Optical evidence for a chloride conductance in the T-system of frog skeletal muscle. *Pflugers Arch* 1990;416:288-95.
59. Ashcroft F. *Ion Channels and Disease*. Londres: London Academic Press, 2000.
60. Cannon SC. Sodium channels defects in myotonia and periodic paralysis. *Ann Rev Neurosci* 1996;19:141-64.
61. Ronzaud C, Loffing-Cueni D, Hausel P, et al. Renal tubular NEDD4-2 deficiency causes NCC-mediated salt-dependent hypertension. *J Clin Invest* 2013;123:657-65.
62. Assef YA, Ozu M, Marino GI, Galizia L, Kotsias BA. ENaC channels in oocytes from *Xenopus laevis* and their regulation by xShroom1 protein. *Cell Physiol Biochem* 2011;28:259-66.
63. Catterall WA. Structure and function of voltage-gated sodium channels at atomic resolution. *Exp Physiol* 2014; 99:35-51.

CAPÍTULO 3

Fisiología de la transmisión neuromuscular

Ricardo A. Maselli

INTRODUCCIÓN

La transmisión neuromuscular tiene lugar en la unión neuromuscular (UNM), que es la sinapsis formada entre las terminales nerviosas de las neuronas motoras del asta anterior espinal con las fibras musculares. Dado que la UNM es una sinapsis, comparte muchas de las propiedades que caracterizan a billones de sinapsis del sistema nervioso central (SNC). Sin embargo, la UNM tiene características propias que la diferencian del resto de las sinapsis. Por ejemplo, mientras que las neuronas centrales reciben múltiples entradas sinápticas, las cuales generan potenciales postsinápticos excitatorios o inhibitorios compuestos, la placa motora madura recibe una sola entrada sináptica, que produce un solo potencial de placa excitatorio.¹

En términos fisiológicos, las sinapsis centrales no sólo propagan potenciales de acción entre neuronas, sino que también actúan como verdaderos amplificadores y moduladores de signos. Esto les permite sostener funciones como la plasticidad sináptica y la potenciación a largo plazo, que participan de actividades esenciales del cerebro, como el aprendizaje y la memoria.²⁻⁵ En contraste, los objetivos fundamentales de la UNM son, primero, garantizar una transmisión de signos eléctricos confiable con un alto margen de seguridad, y segundo, asegurar un flujo unidireccional de signos eléctricos, es decir, de la neurona motora al músculo, y no en sentido contrario.^{6,7}

¿Cómo logra la UNM tal grado de eficiencia en la transmisión neuromuscular? Al menos dos mecanismos contribuyen al alto margen de seguridad de la transmisión neuromuscular. Primero, el contenido cuántico (CQ) —o sea, el número de vesículas sinápticas (VS) liberadas por un potencial de acción en la terminal nerviosa— es muy alto, mucho más alto que el CQ de las sinapsis del SNC.^{8,9} Segundo, la corriente de placa generada por la liberación del neurotransmisor acetilcolina (ACh) es muy robusta, debido a la alta concentración de receptores de ACh (AChR) en la placa neuromuscular.¹⁰

En términos estadísticos el CQ, que también se denomina (m), se puede definir como el producto del número de *quanta* (o VS) inmediatamente disponibles para la liberación (n) por la probabilidad de liberación (p).

$$m = n \times p \quad [1]$$

A pesar de que no existen correlaciones estructurales bien establecidas para los parámetros n y p , extensa evidencia experimental sugiere que n corresponde al número de VS inmediatamente disponibles para la liberación y p representa la probabilidad de liberación de ACh, que está fuertemente influenciada por la concentración de calcio en la terminal nerviosa.¹¹ El CQ de la UNM es alto debido a que los dos parámetros de la ecuación [1] son elevados.

Dependiendo de las condiciones de registro, el CQ promedio en las UNM de los músculos de los miembros humanos

es de alrededor de 20, en las UNM de los músculos de roedores es casi el doble y en las UNM de batracios es aun más alto.¹²⁻¹⁵ Más adelante se detallan las razones estructurales que explican los altos valores de n y p que caracterizan a la UNM.

Las bases de la eficiente respuesta postsináptica a la liberación de ACh han sido estudiadas en detalle por Sackmann y Neher usando la técnica de registro de canal simple. Estos investigadores demostraron que la superposición lineal de 1000 corrientes elementales, cada una correspondiente a la apertura de un solo canal iónico de ACh, resulta en una corriente macroscópica de 4,7 nA.¹⁶ Este valor se acomoda bien a la amplitud de la corriente en miniatura de la placa terminal (MEPC, por su sigla en inglés), que es la respuesta de la placa motora a la liberación espontánea de una sola VS. Dado que se estima que en la VS hay entre 4000-10000 moléculas de ACh¹⁷ y se necesita el acople de 2 moléculas de ACh por receptor para lograr la apertura del canal, se puede concluir que la placa motora responde con gran eficiencia a la liberación de este neurotransmisor.

BASES ESTRUCTURALES DE LA TRANSMISIÓN NEUROMUSCULAR

Para garantizar el amplio margen de seguridad de la transmisión neuromuscular, la UNM debe conseguir un alto grado de aposición e interacción entre las membranas presinápticas y las postsinápticas. Para ello adopta una configuración espacial de mortero y pilón y pliega las membranas postsinápticas formando una hendidura sináptica primaria y múltiples hendiduras secundarias (fig. 3-1).¹⁸ El ensanchamiento final

y la leve convexidad de la terminal nerviosa le permiten acomodar un gran número de zonas activas, que son las regiones donde las VS están estacionadas y listas para ser liberadas por el potencial de acción (véase fig. 3-1).^{19,20}

Dado que en las UNM maduras de los vertebrados es alta la probabilidad de liberación de VS (cerca de 0,9)²¹ y el CQ del potencial de la placa terminal (EPP, por su sigla en inglés) deriva principalmente del número de VS inmediatamente disponibles para su liberación o n , que a su vez depende del tamaño de la terminal nerviosa,²² no es sorprendente que el CQ tenga una correlación lineal con el tamaño de las terminales nerviosas.²³ Esto también explica por qué el CQ de la UNM, que en los humanos mide alrededor de 5-7 μ^2 ,²⁴ es mayor que el CQ de las sinapsis centrales, cuya dimensión en general está en el rango del submicrón.²⁵

Para asegurar que sea alta la probabilidad de liberación (p) de VS, la cual fundamentalmente depende de la entrada de calcio, la terminal nerviosa posiciona canales de calcio dependientes del voltaje (VGCC, por su sigla en inglés) junto a las zonas activas.^{26,27} Esto permite lograr con rapidez una alta concentración de calcio en el lugar donde se encuentran posicionadas las VS listas para ser liberadas, una vez que el potencial de acción invade la terminal nerviosa.

Una característica estructural constante de la UNM es el enfrentamiento entre las zonas activas de la membrana presináptica y las aperturas de las hendiduras sinápticas secundarias de la membrana postsináptica (véase la fig. 3-1).²⁸ Esta disposición permite que la ACh alcance con facilidad no sólo los receptores posicionados en la crestas de los pliegues sinápticos, sino también aquellos que se encuentran en las porciones más superficiales de las hendiduras sinápticas secundarias. Las

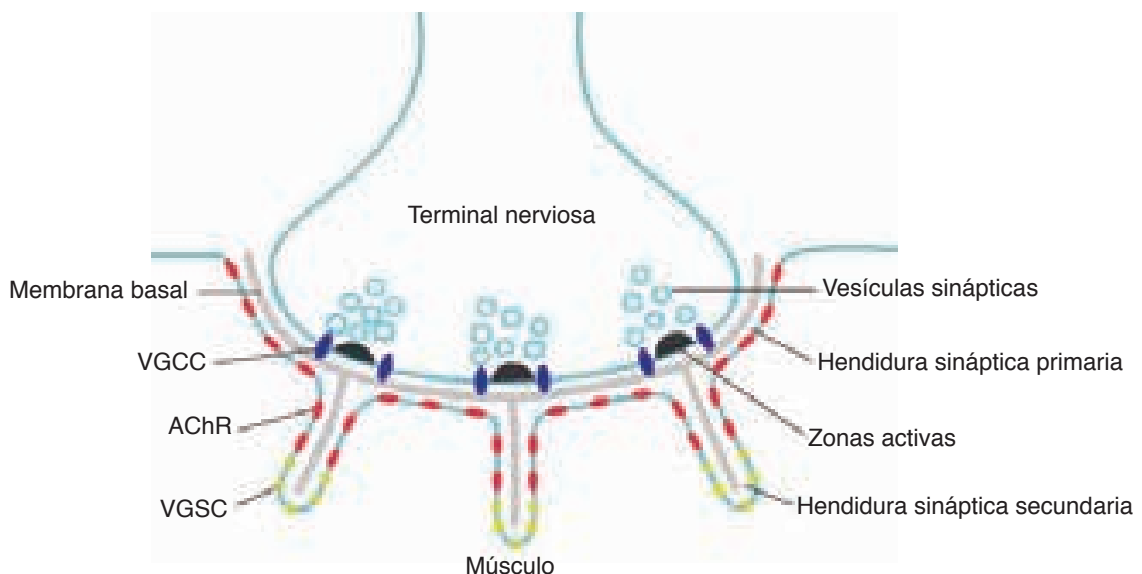


Figura 3-1. Estructura básica de la UNM. Este diagrama muestra la posición estratégica de las zonas activas, enfrentando a las hendiduras sinápticas secundarias. También muestra la distribución de los AChR en las crestas de los pliegues sinápticos y los VGSC en el fondo de las hendiduras sinápticas secundarias.

porciones más profundas de los pliegues no contienen AChR, sino canales de sodio dependientes del voltaje (VGSC, por su sigla en inglés) de tipo $Na_v1.4$, que son los que disparan el potencial de acción en la fibra muscular.^{29,30}

Otra característica estructural de la UNM de importancia crucial para la fisiología de la transmisión neuromuscular es la asombrosa concentración de AChR en la placa motora, que en los ratones puede llegar a ser de hasta $10.000/\mu^2$.³¹ Como se verá más adelante, factores tróficos y varias vías de transducción de signos contribuyen a la gran concentración de AChR en la placa motora.

En la matriz extracelular, se encuentra la lámina basal (lámina basal y membrana basal se usan de manera indistinta en este texto), que se extiende a lo largo de la hendidura sináptica primaria y las hendiduras secundarias y cumple un rol fundamental en la transmisión neuromuscular. Al principio se pensaba que la lámina basal sólo desempeñaba una mera función de sostén, pero hoy se sabe que es un sitio de rica interacción molecular y desempeña un rol decisivo en el funcionamiento de la UNM.³²

La enzima acetilcolinesterasa (AChE), que se encuentra firmemente anclada a la lámina basal y la membrana postsináptica gracias a la interacción de su cola de colágeno Q (ColQ) con la proteína perlecano y la quinasa específica de músculo (MuSK, por su sigla en inglés) (fig. 3-2 A), es indispensable para evitar que la ACh liberada en la matriz extracelular y desacoplada del receptor pueda reexcitar a éste y despolarizar la placa motora, haciéndola inexcitable. El anclaje de la AChE a la lámina basal asegura su presencia en todas las hendiduras sinápticas y le permite hidrolizar toda la ACh remanente en el espacio sináptico.

En la lámina basal, también se encuentra la agrina, un factor trófico secretado por la neurona motora, que constituye el primer eslabón de la vía de transducción de signos conformada por agrina, proteína 4 asociada con el receptor de lipoproteínas de baja densidad (LRP4) y MuSK, la cual tiene una importancia fundamental para la agregación de receptores en la placa motora.³³⁻³⁵

Las lamininas de la lámina basal, proteínas formadas por tres tipos de cadenas (alfa, beta y gamma), también cumplen funciones relevantes en la organización estructural de la UNM. Por ejemplo, las lamininas que contienen la cadena beta2, a través de la interacción de esta cadena con los VGCC, tienen un rol fundamental en la organización de estos canales y las zonas activas de la membrana presináptica.^{36,37} Las lamininas que poseen la cadena alfa5 se relacionan directamente con la proteína vesicular SV2,³⁸ lo que facilita el anclaje de la terminal nerviosa en la placa motora, luego de la translocación de la membrana vesicular a la membrana presináptica. Finalmente, las lamininas que contienen la cadena alfa4 organizan la correcta aposición entre las zonas activas y las aperturas de las hendiduras sinápticas secundarias, lo que asegura la máxima interacción de la ACh con los receptores postsinápticos.³⁹

Por otra parte, las lamininas interactúan no sólo con estructuras presinápticas, sino también con proteínas presentes en la lámina basal, como la agrina, y proteínas de la membrana postsináptica, como el alfa-distroglicano.^{40,41} La relación entre las lamininas y el alfa-distroglicano, que se acopla al beta-distroglicano, permite establecer una continuidad entre la matriz extracelular y el citoesqueleto de la fibra muscular,⁴² que provee sostén adicional a la UNM.

MADURACIÓN DE LA UNM

Para comprender los mecanismos que pueden causar una falla de la transmisión neuromuscular es preciso entender el funcionamiento de la UNM y los procesos involucrados en su maduración.

Antes se pensaba que la maduración de la placa motora era iniciada por factores tróficos derivados del nervio, pero hoy se sabe que, durante la embriogénesis, la maduración de la placa motora comienza bastante antes que el nervio contacte con la fibra muscular.⁴³ El proceso madurativo de la placa que precede a la llegada del nervio se denomina prepatronamiento y consiste en una agregación rudimentaria de receptores en el centro de la fibra muscular.^{44,45} Se cree que este proceso sirve de guía para el posterior contacto de la terminal nerviosa con el centro de la fibra muscular. Sin embargo, existe evidencia experimental que demuestra que puede ocurrir una inervación exitosa de la fibra muscular, en ausencia de prepatronamiento.⁴⁶ De manera que, sobre la base de la información actualmente disponible, no se puede establecer con certeza el rol del prepatronamiento en la maduración de la UNM.

El proceso de diferenciación de la UNM dependiente del nervio es orquestado de manera manifiesta por el factor trófico agrina y, específicamente, por la isoforma z+8 de agrina, que contiene 8 inserciones AA en la región del carboxilo terminal.⁴⁷ La agrina z+8 forma el complejo receptor agrina-LRP4, que a su vez induce la activación y la fosforilación de la MuSK.^{48,49} La activación de la vía agrina-LRP4-MuSK propaga la señal a nivel intracelular a través de una serie de interacciones que aún no han sido completamente elucidadas. Existe evidencia de que la señal se difunde, en parte, gracias a la interacción entre la MuSK fosforilada y distintas proteínas intracelulares, como la proteína Dok7, las quinasas Crk, CrkL, MAGI-1C y 14-3-3-gamma, la geranilgeraniltransferasa (GGT), la proteína dishevelled (Dvl) y otras quinasas, como PAK y Abl. La GGT, la Abl y la Dvl facilitan la activación de las enzimas Rho GTPasas, que a través de la quinasa c-Jun N-terminal (JNK), inducen la expresión de genes y la polimerización de la actina.⁵⁰⁻⁵⁴ Esta activación culmina con la fosforilación y la agregación de los AChR y la proteína de sostén rapsina, que se encuentra íntimamente ligada a los receptores (véase la fig. 3-2 A).

La diferenciación de la UNM, que precede a la llegada del nervio o prepatronamiento, utiliza una vía de señalización di-

ferente. A partir del estudio de la diferenciación de la UNM de *Drosophila* y vertebrados, ha sido implicada la vía de señalización Wnt (acrónimo que deriva de la conjunción del gene *wingless* de *Drosophila* y el gen homólogo de ratón *int-1*, correspondiente al sitio de inserción cromosómica del virus del tumor mamario murino) en la diferenciación aneural de la placa motora.^{55,56} Las proteínas Wnt que activan esta vía de transducción constituyen una gran familia de proteínas altamente glicosiladas y localizadas en la matriz extracelular.⁵⁷ Estas glicoproteínas contienen varios residuos de cisteína conservados, que les permiten formar enlaces disulfuro.⁵⁸ La señalización de la vía Wnt comienza con el acoplamiento entre la proteína Wnt y la región N-terminal del receptor frizzled (Fz) y otros co-receptores, como LRP5 y LRP6.⁵⁹ La señal luego es transmitida a nivel intracelular a través de la proteína adaptadora Dvl.⁶⁰ A partir de este punto, la vía se divide en tres ramas. La rama de la vía canónica inhibe la fosforilación de la beta-catenina por parte de la enzima glicógeno sintetasa quinasa 3B, lo que la protege de la hidrólisis y le permite transferirse al núcleo celular, donde inicia la expresión de genes.^{61,62} En la rama de la vía no canónica dependiente del calcio, la expresión de genes es estimulada por la quinasa dependiente de calmodulina de tipo II (CaMKII; fig. 3-2 B).⁶³ Por último, en la rama de la vía no canónica de polaridad

celular planar, la proteína Dvl activa las Rho GTPasas que, a través de la JNK, inducen la expresión de genes codificadores de proteínas de la UNM (fig. 3-3 A).^{64,65}

Sobre la base de esta información se puede conceptualizar que la maduración de la UNM es el resultado de la contraposición entre factores que agregan los receptores y favorecen la diferenciación de la UNM, como la vía dependiente de agrina y la vía Wnt, y factores que disgregan los receptores e inhiben la diferenciación de la UNM, como la ACh misma.⁶⁷ Es incierto el grado de participación de la vía dependiente agrina y la vía Wnt en la diferenciación y el mantenimiento de la placa neuromuscular en el adulto. Sin embargo, una cosa es clara: tanto las vías de diferenciación dependientes del nervio como aquellas independientes del nervio necesitan de MuSK, ya que en ausencia de esta proteína no ocurren el prepatronamiento ni la agregación de AChR inducida por la agrina.⁶⁸ Esto pone en evidencia, una vez más, el rol fundamental que cumple la MuSK en la diferenciación de la UNM.

La diferenciación de la terminal nerviosa es más compleja y bastante menos conocida que la diferenciación postsináptica. Hasta el presente se sabe que la maduración presináptica se realiza, al menos, a través de dos mecanismos. Uno de ellos se basa en las señales enviadas desde el músculo hacia

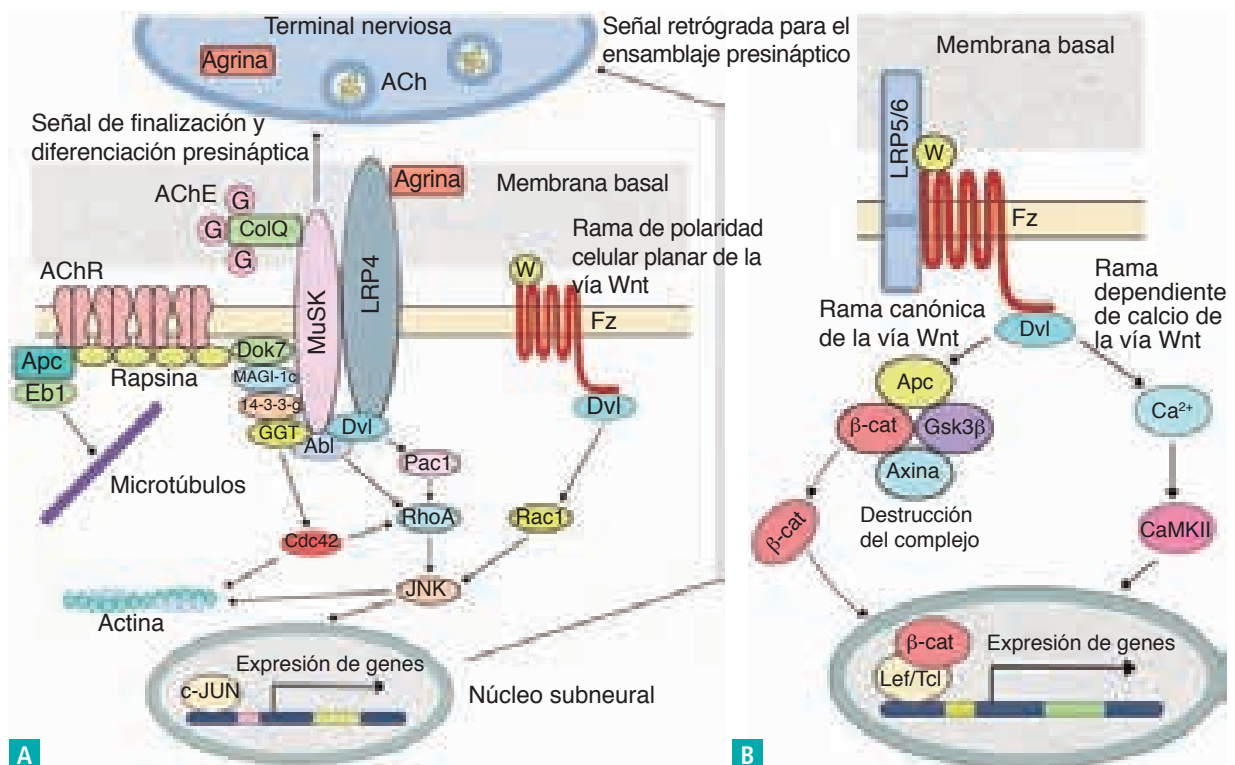


Figura 3-2. Vías de señalización de la UNM. A) Vía de señalización originada en el nervio a partir de la interacción del factor trófico agrina con LRP4 y MuSK. La señal se propaga a nivel intracelular gracias a una serie de interacciones moleculares, que culminan con la agregación de receptores y la activación de la expresión de genes de la UNM. B) La vía de señalización Wnt es independiente del nervio y de agrina e induce la expresión de genes a partir de la translocación de beta-catenina y CaMKII al núcleo subneuronal, donde actúan como factores de transcripción.

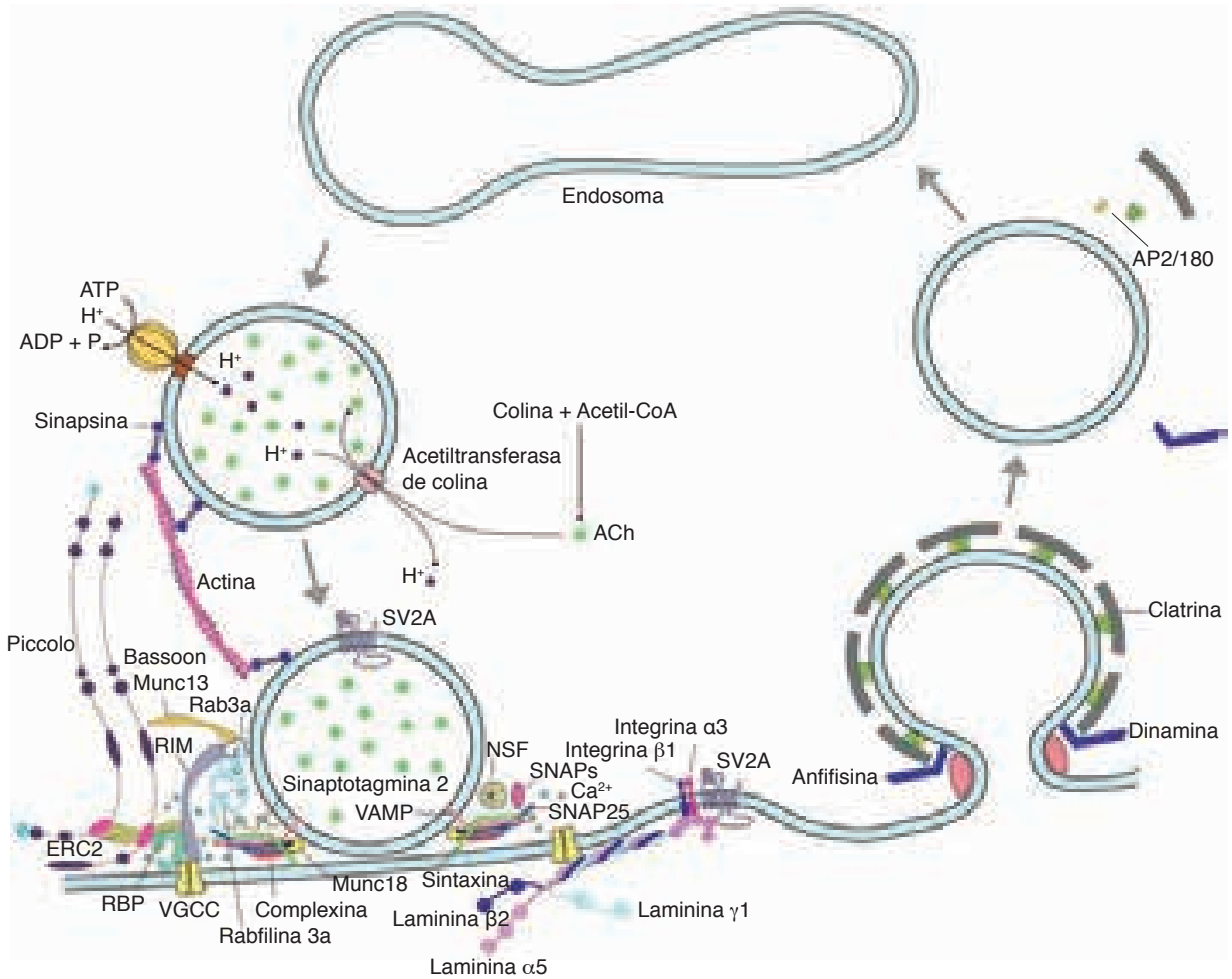


Figura 3-3. Interacciones moleculares claves para la fusión y el reciclado de las VS. La fusión de las VS requiere del complejo SNARE, auxiliado por complexina y Munc18. La sinaptotagmina 2 actúa como el sensor de calcio, mientras que la interacción de la subunidad beta2 de la laminina de la matriz extracelular y el VGCC modula la transmisión sináptica. La unión de la subunidad alfa5 de la laminina con SV2A probablemente sirve para anclar el nervio a la matriz extracelular que cubre la placa motora. En la forma más frecuente de reciclado, las VS nacientes se cubren con clatrina, de la que luego se despojan para unirse al endosoma. A partir de brotes del endosoma se forman nuevas VS nacientes. Éstas requieren ser reemballadas con ACh y movilizadas a las zonas activas a través de la interacción de sinapsina y moléculas de actina.

el nervio a partir de la expresión de genes en el núcleo sub-neuronal (véase la fig. 3-2 A).⁶⁹ El otro mecanismo involucra la MuSK fosforilada, que provee una señal para la finalización de la elongación del nervio.⁷⁰ En ausencia de MuSK fosforilada, la terminal nerviosa continúa elongándose en espera de la señal de finalización y el nervio sigue siendo inmaduro (véase la fig. 3-2 A). Esto también deja de manifiesto el papel esencial de la MuSK en la diferenciación de la UNM.

FISIOLOGÍA DE LA TRANSMISIÓN NEUROMUSCULAR

Clásicamente, el comienzo de la transmisión neuromuscular se interpreta como el momento en el que la llegada de un potencial de acción despolariza la terminal nerviosa y

activa los VGCC, aumentando así la concentración intracelular de calcio, que induce la liberación de VS. Sin embargo, para que esto ocurra, se necesitan una serie de interacciones moleculares que preceden con holgura a la llegada del potencial de acción a la terminal nerviosa. Para facilitar su comprensión, estas interacciones se pueden dividir en tres grupos. El primer grupo incluye aquellas interacciones que participan en la fusión de las VS con la membrana presináptica. El segundo grupo comprende el conjunto de proteínas localizadas en las zonas activas, que están estratégicamente posicionadas en estrecha proximidad con los VGCC. Finalmente, el tercer grupo está representado por las proteínas que participan en el reciclaje de las VS.

El primer grupo comprende aquellos eventos moleculares relacionados con la fusión de las VS y la membrana

presináptica, los cuales están mediados por el complejo SNARE de receptores de proteínas solubles de fijación a factor sensible a N-etilmaleimida (NSF, por su sigla en inglés).⁷¹⁻⁷⁵ Entre las proteínas SNARE se encuentran aquellas adosadas a la membrana presináptica, como syntaxina 1 y SNAP-25, y aquellas asociadas con la membrana vesicular (VAMP, por su sigla en inglés), como la sinaptobrevina (fig. 3-3). La complexina es otra molécula que se encuentra firmemente unida al complejo SNARE y actúa como un cebador del mecanismo de fusión y también como co-factor de la sinaptotagmina.^{76,77}

El proceso de fusión de las VS comienza con el acoplamiento de la proteína Munc18-1 a la conformación cerrada de syntaxina 1, la que en presencia de Munc13 se vuelve una conformación abierta, lo cual le permite interactuar con el complejo SNARE.⁷⁸ La interacción del complejo SNARE involucra un mecanismo de fusión de los cuatro haces helicoidales (uno aportado por syntaxina 1, otro por sinaptobrevina y dos por SNAP-25), similar a un cierre relámpago. El cierre progresa desde la región N-terminal hacia la región C-terminal y fuerza el cambio del complejo SNARE de la posición “trans” a la posición “cis”.⁷⁹ Este mecanismo culmina con el acercamiento y la fusión de la membrana de la VS y la membrana presináptica. El complejo SNARE finalmente es desmantelado por la ATPasa NSF y las proteínas adaptadoras SNAP (fig. 3-3).⁸⁰

La sinaptotagmina –específicamente, la isoforma 2 que se expresa en la UNM– tiene un papel fundamental en la transmisión neuromuscular.⁸¹⁻⁸⁴ La estructura de la sinaptotagmina responde al mismo patrón general que se ve en varias proteínas localizadas en la UNM, incluidas rabfilina 3a, RIM y Munc13. Este patrón involucra dos dominios C2 (C2A y C2B), que se unen a fosfolípidos de manera dependiente del calcio.⁸⁵ La localización estratégica de la sinaptotagmina en la VS, su interacción directa con las proteínas del complejo SNARE, incluida complexina, y su capacidad de aceptar moléculas de fosfolípidos y calcio, le confieren las características para cumplir el rol de sensor de calcio en la UNM. Extensa evidencia experimental indica que la sinaptotagmina actúa como un cepo durante la fusión de las VS y la membrana presináptica, el cual es liberado cuando la llegada del potencial de acción produce la entrada masiva de calcio en la terminal nerviosa⁸⁶ y permite la liberación del neurotransmisor hacia la hendidura sináptica.

La rab3a es una pequeña molécula de la VS que se une al trifosfato de guanosina (GTP) y, cuando éste se hidroliza a difosfato de guanosina (GDP), se desacopla de la VS.⁸⁷ La rab3a no es esencial para la transmisión neuromuscular, pero la supresión experimental de esta proteína en ratones resultó en una disminución de la fusión de las VS y la membrana presináptica y una reducción de la liberación del neurotransmisor espontánea (frecuencia de MEPC) y evocada (CQ).⁸⁸ Las moléculas que se unen a rab3a, como

rabfilina 3a y RIM, también tienen roles regulatorios: mientras que RIM y su proteína ligadora RBP favorecen el acercamiento y la fusión de las VS y la membrana sináptica, la rabfilina 3a tiene un rol inhibitorio.^{89,90}

El segundo grupo está integrado por aquellas proteínas que participan en la liberación de las VS y se concentran en las zonas activas, como piccolo, bassoon y ERC2. Estas proteínas promueven la aglutinación de las VS en cercanías de las zonas activas, pero no tienen participación directa en la fusión de aquellas y la membrana presináptica.^{91,92}

La transmisión sináptica rápida requiere un eficiente reciclado de las VS, que se realiza localmente por medio de un mecanismo de endocitosis. Existen múltiples formas de endocitosis, pero la más importante en la UNM es aquella mediada por la cobertura de las VS con clatrina.⁹³ Este proceso comienza cuando el brote de endocitosis se cubre con una capa de clatrina y continúa con la formación de VS recubiertas con clatrina. Esto requiere proteínas adaptadoras como AP-2, estonina y AP-180 y es facilitado por varias moléculas auxiliares, como anffisina, que estabilizan el complejo.⁹⁴⁻⁹⁶ La fisión de la VS de la membrana presináptica necesita la acción de la GTPasa dinamina.⁹⁷ Finalmente, las VS se deshacen de su cubierta de clatrina a través de la acción de la proteína sinaptojanina y entran en el pool de VS disponibles para la transmisión sináptica.⁹⁸ En algunos casos, las VS descubiertas de clatrina se adosan a una estructura intermediaria, llamada endosoma, de la que luego brotan nuevas VS.⁹⁹ Sin embargo, antes que las nuevas VS puedan ser utilizadas en la transmisión sináptica, se requiere el reembarque de ACh. Ésta es reconstituida a partir de colina y acetil-CoA mediante la acción de la enzima citoplasmática acetiltransferasa de colina.¹⁰⁰ La ACh es trasladada dentro de la VS por el transportador vesicular de ACh (VACHT).¹⁰¹ Para que eso ocurra, el lumen de la VS es acidificado por la acción de la bomba de protones dependiente de trifosfato de adenosina (ATP).¹⁰² El VACHT, esencialmente, intercambia protones intravesiculares por moléculas citoplasmáticas de ACh. Por último, las VS son movilizadas y dirigidas hacia el pool de reserva o hacia las zonas activas mediante la interacción de la proteína vesicular sinapsina y la proteína citoplasmática actina.¹⁰³⁻¹⁰⁵

Una vez que las vesículas se encuentran posicionadas en las Za, la llegada de un potencial de acción a la terminal nerviosa causa la liberación masiva de ACh en la hendidura sináptica. La unión de las moléculas de ACh con varios miles de AChR produce un potencial de placa que desencadena un potencial de acción a lo largo del sarcolema. El potencial de acción es transmitido al interior de la fibra muscular a través de los túbulos T y provoca la apertura de VGCC localizados en el retículo sarcoplasmático.^{106,107} Esto desata un flujo de iones de calcio desde el retículo sarcoplasmático hacia el sarcoplasma. El incremento súbito de calcio en el sarcoplasma permite la unión de la actina y la miosina, lo que desencadena la contracción muscular.¹⁰⁸

Referencias

- Turney SG, Lichtman JW. Reversing the outcome of synapse elimination at developing neuromuscular junctions in vivo: evidence for synaptic competition and its mechanism. *PLoS Biol* 2012;10(6):e1001352.
- Teyler TJ. Long-term potentiation and memory. *Int J Neurol* 1988;21-22:163-71.
- Thompson RF. Memory. *Curr Opin Neurobiol* 1992 Apr;2(2):203-8.
- Costa-Mattioli M, Sossin WS, Klann E, Sonenberg N. Translational control of long-lasting synaptic plasticity and memory. *Neuron* 2009;61:10-26.
- Herring BE, Nicoll RA. Long-term potentiation: from CaMKII to AMPA receptor trafficking. *Annu Rev Physiol* 2016;78:351-65.
- Ruff RL. Endplate contributions to the safety factor for neuromuscular transmission. *Muscle Nerve* 2011;44(6):854-61.
- Marrus SB, DiAntonio A. Investigating the safety factor at an invertebrate neuromuscular junction. *J Neurobiol* 2005;63(1):62-9.
- Cull-Candy SG, Miledi R, Trautmann A, Uchitel OD. On the release of transmitter at normal, myasthenia gravis and myasthenic syndrome affected human end-plates. *J Physiol* 1980 Feb;299:621-38.
- Yamamoto C, Higashima M, Sawada S, Kamiya H. Quantal components of the synaptic potential induced in hippocampal neurons by activation of granule cells, and the effect of 2-amino-4-phosphonobutyric acid. *Hippocampus* 1991;1:83-106m.
- Matthews-Bellinger J, Salpeter MM. Distribution of acetylcholine receptors at frog neuromuscular junctions with a discussion of some physiological implications. *J Physiol* 1978;279:197-213.
- Maselli RA, Wollman RL, Leung C, Distad B, Palombi S, Richman DP, Salazar-Grueso EF, Roos RP. Neuromuscular transmission in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 1993 Nov;16(11):1193-203.
- Maselli RA, Richman DP, Wollmann RL. Inflammation at the neuromuscular junction in myasthenia gravis. *Neurology* 1991.41(9):1497-504.
- Slater CR, Lyons PR, Walls TJ, Fawcett PR, Young C. Structure and function of neuromuscular junctions in the vastus lateralis of man. A motor point biopsy study of two groups of patients. *Brain* 1992;115:451-78.
- Ng F, Lee DC, Schrupf LA, Mazurek ME, Lo VL, Gill SK, Maselli RA. Effect of 3,4 diaminopyridine at the murine neuromuscular junction. *Muscle Nerve* 2016 Jun 2. doi: 10.1002/mus.25208 [Epub ahead of print]
- Katz B, Miledi R. Estimates of quantal content during 'chemical potentiation' of transmitter release. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 1979;205(1160):369-78.
- Sakmann B. Elementary steps in synaptic transmission revealed by currents through single ion channels. *Neuron* 1992;8(4):613-29.
- Kuffler SW, Yoshikami D. The number of transmitter molecules in a quantum: an estimate from iontophoretic application of acetylcholine at the neuromuscular synapse. *J Physiol* 1975;251(2):465-82.
- Maselli RA, Arredondo J, Cagney O, Ng JJ, Anderson JA, Williams C, Gerke BJ, Soliven B, Wollmann RL. Mutations in MUSK causing congenital myasthenic syndrome impair MuSK-Dok-7 interaction. *Hum Mol Genet* 2010;19(12):2370-9.
- Smith SJ, Augustine GJ. Calcium ions, active zones and synaptic transmitter release. *Trends Neurosci* 1988 Oct;11(10):458-64.
- Zhai RG, Bellen HJ. The architecture of the active zone in the presynaptic nerve terminal. *Physiology (Bethesda)* 2004;9:262-70.
- Thomsen RH, Wilson DF. Effects of 4-aminopyridine and 3,4-diaminopyridine on transmitter release at the neuromuscular junction. *J Pharmacol Exp Ther.* 1983; 227(1):260-5.
- Slater CR. Structural factors influencing the efficacy of neuromuscular transmission. *Ann NY Acad Sci* 2008; 1132:1-12.
- Korn, II, Mallet A, Triller A, et al.: Transmission at a central inhibitory synapse. II. Quantal description of release, with a physical correlate for binomial n. *J Neurophysiol* 1982;48: 679-707.
- Ohno K, Engel AG, Shen XM, Selcen D, Brengman J, Harper CM, Tsujino A, Milone M. Rapsyn mutations in humans cause endplate acetylcholine-receptor deficiency and myasthenic syndrome. *Am J Hum Genet* 2002;70(4):875-85.
- Maselli RA, Arredondo J, Cagney O, Ng JJ, Anderson JA, Williams C, Gerke BJ, Soliven B, Wollmann RL. Mutations in MUSK causing congenital myasthenic syndrome impair MuSK-Dok-7 interaction. *Hum Mol Genet* 2010;9(12):2370-9.
- Harlow ML1, Ress D, Stoschek A, Marshall RM, McMahan UJ, Szule JA, Jung JH, McMahan UJ. The architecture of active zone material at the frog's neuromuscular junction. *Nature* 2001 Jan 25;409(6819):479-84.
- The structure and function of 'active zone material' at synapses. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2015; 370(1672).
- Patton BL, Cunningham JM, Thyboll J, Kortessmaa J, Westerblad H, Edström L, Tryggvason K, Sanes JR. Properly formed but improperly localized synaptic specializations in the absence of laminin alpha4. *Nat Neurosci* 2001;4(6):597-604.
- Flucher BE, Daniels MP. Distribution of Na⁺ channels and ankyrin in neuromuscular junctions is complementary to that of acetylcholine receptors and the 43kd protein. *Neuron* 1989;3(2):163-175.
- Haimovich BE, Bonilla E, Casadei J, Barchi R. Immunocytochemical localization of the mammalian voltage-dependent sodium channel using polyclonal antibodies against the purified protein. *J Neurosci* 1984;4(9):2259-2268.
- Fung ET, Lanahan A, Worley P, Hagan RL. Identification of a Torpedo homolog of Sam68 that interacts with the synapse organizing protein rapsyn. *FEBS Lett* 1998 Oct 16;437(1-2):29-33.
- Sanes JR. The basement membrane/basal lamina of skeletal muscle. *J Biol Chem* 2003 Apr 11;278(15):12601-4.
- Kim N, Stiegler AL, Cameron TO, Hallock PT, Gomez AM, Huang JH, Hubbard SR, Dustin ML, Burden SJ. Lrp4 is a receptor for agrin and forms a complex with MuSK. *Cell* 2008 Oct 17;135(2):334-42
- Zhang B, Luo S, Wang Q, Suzuki T, Xiong WC, Mei L. LRP4 serves as a coreceptor of agrin. *Neuron* 2008 Oct 23;60(2):285-97.

35. Zhang W, Coldefy AS, Hubbard SR, Burden SJ. Agrin binds to the N-terminal region of Lrp4 protein and stimulates association between Lrp4 and the first immunoglobulin-like domain in muscle-specific kinase (MuSK). *J Biol Chem* 2011 Nov 25;286(47):40624-30.
36. Sann SB, Xu L, Nishimune H, Sanes JR, Spitzer NC. Neurite outgrowth and in vivo sensory innervation mediated by a Ca(V)2.2-laminin beta 2 stop signal. *J Neurosci* 2008 Mar 5;28(10):2366-74.
37. Carlson SS, Valdez G, Sanes JR. Presynaptic calcium channels and α 3-integrins are complexed with synaptic cleft laminins, cytoskeletal elements and active zone components. *J Neurochem* 2010 Nov;115(3):654-66.
38. Clarke GL, Chen J, Nishimune H. Presynaptic active zone density during development and synaptic plasticity. *Front Mol Neurosci* 2012 Feb 15;5:12.
39. Son YJ, Scranton TW, Sunderland WJ, Baek SJ, Miner JH, Sanes JR, Carlson SS. The synaptic vesicle protein SV2 is complexed with an alpha5-containing laminin on the nerve terminal surface. *J Biol Chem* 2000 Jan 7;275(1):451-60.
40. Ruegg MA. Agrin, laminin beta 2 (s-laminin) and ARIA: their role in neuromuscular development. *Curr Opin Neurobiol* 1996 Feb;6(1):97-103.
41. Sugiyama J, Bowen DC, Hall ZW. Dystroglycan binds nerve and muscle agrin. *Neuron* 1994;13:103-115.
42. Gee SH, Montanaro F, Lindenbaum MH, Carbonetto S: Dystroglycan- α , a dystrophin-associated glycoprotein, is a functional agrin receptor. *Cell* 1994;77:675-686.
43. Yang X, Arber S, William C, Li L, Tanabe Y, et al. Patterning of muscle acetylcholine receptor gene expression in the absence of motor innervation. *Neuron* 2001;30:399-410.
44. Lin W, Burgess RW, Dominguez B, Pfaff SL, Sanes JR, et al. Distinct roles of nerve and muscle in postsynaptic differentiation of the neuromuscular synapse. *Nature* 2001;410:1057-1064.
45. Kim N, Burden SJ. MuSK controls where motor axons grow and form synapses. *Nat Neurosci* 2008;11:19-27.
46. Jing L., Lefebvre JL, Gordon LR, Granato M. Wnt signals organize synaptic prepattern and axon guidance through the zebrafish unplugged/MuSK receptor. *Neuron* 2009;61(5):721-733.
47. Zhang J, Lefebvre JL, Zhao S, Granato M. Zebrafish unplugged reveals a role for muscle-specific kinase homologs in axonal pathway choice. *Nat. Neurosci* 2004;7:1303-1309.
48. Ferns MJ, Campanelli JT, Hoch W, Scheller RH, Hall Z. The ability of agrin to cluster AChRs depends on alternative splicing and on cell surface proteoglycans. *Neuron* 1993 Sep;11(3):491-502.
49. Hallock PT, Xu CF, Park TJ, Neubert TA, Curran T, Burden SJ. Dok-7 regulates neuromuscular synapse formation by recruiting Crk and Crk-L. *Genes Dev* 2010 Nov 1;24(21):2451-61.
50. Strohlic L1, Cartaud A, Labas V, Hoch W, Rossier J, Cartaud J. MAGI-1c: a synaptic MAGUK interacting with muSK at the vertebrate neuromuscular junction. *J Cell Biol* 2001 May 28;153(5):1127-32.
51. Strohlic L, Cartaud A, Mejat A, Grailhe R, Schaeffer L, Changeux JP, Cartaud J. 14-3-3 gamma associates with muscle specific kinase and regulates synaptic gene transcription at vertebrate neuromuscular synapse. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004 Dec 28;101(52):18189-94.
52. Luo ZG, Je HS, Wang Q, Yang F, Dobbins GC, Yang ZH, Xiong WC, Lu B, Mei L. Implication of geranylgeranyltransferase I in synapse formation. *L Neuron* 2003 Nov 13;40(4):703-17.
53. Luo ZG, Wang Q, Zhou JZ, Wang J, Luo Z, Liu M, He X, Wynshaw-Boris A, Xiong WC, Lu B, Mei L. Regulation of AChR clustering by dishevelled interacting with MuSK and PAK1. *Neuron* 2002 Aug 1;35(3):489-505.
54. Wu H, Xiong WC, Mei L. To build a synapse: signaling pathways in neuromuscular junction assembly. *Development*. 2010 Apr;137(7):1017-33.
55. Klingensmith J, Nusse R. Signaling by wingless in Drosophila. *Dev Biol* 1994 Dec;166(2):396-414.
56. Baker NE. Transcription of the segment-polarity gene wingless in the imaginal discs of Drosophila, and the phenotype of a pupal-lethal wg mutation. *Development*. 1988 Mar;102(3):489-97.
57. Smolich BD, McMahon JA, McMahon AP, Papkoff J. Wnt family proteins are secreted and associated with the cell surface. *Mol Biol Cell* 1993 Dec;4(12):1267-75.
58. Coudreuse D, Korswagen HC. The making of Wnt: new insights into Wnt maturation, sorting and secretion. 2007. *Development* 134, 3-12
59. MacDonald BT, He X. Frizzled and LRP5/6 receptors for Wnt/ β -catenin signaling. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2012;4:a007880.
60. Korkut C, Budnik V. WNTs tune up the neuromuscular junction. *Nat Rev Neurosci* 2009 Sep;10(9):627-34.
61. Angers S, Moon RT. Proximal events in Wnt signal transduction. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2009;10:468-477.
62. Gordon MD, Nusse R. Wnt signaling: multiple pathways, multiple receptors, and multiple transcription factors. *J Biol Chem* 2006;281:22429-22433.
63. Kühl M, Pandur P. Measuring CamKII activity in Xenopus embryos as a read-out for non-canonical Wnt signaling. *Methods Mol Biol* 2008;468:173-86.
64. Katoh M. WNT/PCP signaling pathway and human cancer (review). *Oncol Rep* 2005 Dec;14(6):1583-8.
65. Schaeffer L, Duclert N, Huchet-Dymanus M, Changeux JP. Implication of a multisubunit Ets-related transcription factor in synaptic expression of the nicotinic acetylcholine receptor. *EMBO J* 1998 Jun 1;17(11):3078-90.
66. Schaeffer L, de Kerchove d'Exaerde A, Changeux JP Targeting transcription to the neuromuscular synapse. *Neuron* 2001 Jul 19;31(1):15-22.
67. Brandon EP, Lin W, D'Amour KA, Pizzo DP, Dominguez B, Sugiura Y, Thode S, Ko CP, Thal LJ, Gage FH, et al. Aberrant patterning of neuromuscular synapses in choline acetyltransferase-deficient mice. *J Neurosci* 2003; 23: 539-549.
68. DeChiara TM, Bowen DC, Valenzuela DM, Simmons MV, Poueymirou WT, Thomas S, Kinetz E, Compton DL, Rojas E, Park JS, et al. The receptor tyrosine kinase MuSK is required for neuromuscular junction formation in vivo. *Cell* 1996;85:501-512.
69. Schaeffer L, de Kerchove d'Exaerde A, Changeux JP. Targeting transcription to the neuromuscular synapse. *Neuron* 2001 Jul 19;31(1):15-22.
70. Dimitropoulou A, Bixby JL. Motor neurite outgrowth is selectively inhibited by cell surface MuSK and agrin. *Mol Cell Neurosci* 2005 Feb;28(2):292-302.

71. Hata Y, Slaughter CA, Südhof TC. Synaptic vesicle fusion complex contains unc-18 homologue bound to syntaxin. *Nature* 1993 Nov 25;366(6453):347-51.
72. McMahon HT, Südhof TC. Synaptic core complex of synaptobrevin, syntaxin, and SNAP25 forms high affinity alpha-SNAP binding site. *J Biol Chem* 1995 Feb 3;270(5):2213-7.
73. Hanson PI, Heuser JE, Jahn R. Neurotransmitter release: four years of SNARE complexes. *Curr Opin Neurobiol* 1997 Jun;7(3):310-5.
74. Zhao C, Slevin JT, Whiteheart SW. Cellular functions of NSF: not just SNAPs and SNAREs. *FEBS Lett.* 2007 May 22;581(11):2140-9.
75. Südhof TC, Rizo J. Synaptic vesicle exocytosis. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2011 Dec 1;3(12).
76. Ackermann F, Waites CL, Garner CC. Presynaptic active zones in invertebrates and vertebrates. *EMBO Rep* 2015 Aug;16(8):923-38.
77. Mohrmann R, Dhara M, Bruns D. Complexins: small but capable. *Cell Mol Life Sci* 2015 Nov;72(22):4221-35.
78. Südhof TC. Neurotransmitter release: the last millisecond in the life of a synaptic vesicle. *Neuron* 2013 Oct 30;80(3):675-90.
79. Hanson PI, Roth R, Morisaki H, Jahn R, Heuser JE. Structure and conformational changes in NSF & its membrane receptor complexes visualized by quick-freeze/deep-etch electron microscopy. *Cell* 1997;90:523-535.
80. Söllner T, Bennett MK, Whiteheart SW, Scheller RH, Rothman JE. A protein assembly-disassembly pathway in vitro that may correspond to sequential steps of synaptic vesicle docking activation and fusion. *Cell.* 1993b;75:409-418.
81. Perin MS, Fried VA, Mignery GA, Jahn R, Südhof TC. Phospholipid binding by a synaptic vesicle protein homologous to the regulatory region of protein kinase C. *Nature* 1990; 345:260-263.
82. Pang ZP, Melicoff E, Padgett D, Liu Y, Teich AF, Dickey BF, Lin W, Adachi R, Südhof TC. Synaptotagmin-2 is essential for survival and contributes to Ca²⁺ triggering of neurotransmitter release in central and neuromuscular synapses. *J Neurosci* 2006 Dec 27;26(52):13493-504.
83. Paddock BE, Striegel AR, Hui E, Chapman ER, Reist NE. Ca²⁺-dependent, phospholipid-binding residues of synaptotagmin are critical for excitation-secretion coupling in vivo. *J Neurosci* 2008 Jul 23;28(30):7458-66.
84. Jorquera RA, Huntwork-Rodriguez S, Akbergenova Y, Cho RW, Littleton JT. Complexin controls spontaneous and evoked neurotransmitter release by regulating the timing and properties of synaptotagmin activity. *J Neurosci* 2012 Dec 12;32(50):18234-45.
85. Leitz J, Kavalali ET. Ca²⁺ dependence of synaptic vesicle endocytosis. *Neuroscientist* 2016 Oct;22(5):464-76
86. Xu J, Pang ZP, Shin OH, Südhof TC. Synaptotagmin-1 functions as a Ca²⁺ sensor for spontaneous release. *Nat Neurosci* 2009 Jun;12(6):759-66.
87. Fischer von Mollard G, Stahl B, Khokhlatchev A, Südhof TC, Jahn R. Rab3C is a synaptic vesicle protein that dissociates from synaptic vesicles after stimulation of exocytosis. *J Biol Chem* 1994 Apr 15;269(15):10971-4.
88. Geppert M, Bolshakov VY, Siegelbaum SA, Takei K, De Camilli P, Hammer RE, Südhof TC. The role of Rab3A in neurotransmitter release. *Nature* 1994 Jun 9;369(6480):493-7.
89. Kaeser PS, Deng L, Wang Y, Dulubova I, Liu X, Rizo J, Südhof TC. RIM proteins tether Ca²⁺-channels to presynaptic active zones via a direct PDZ-domain interaction. *Cell* 2011; 144:282–295.
90. Deak F1, Shin OH, Tang J, Hanson P, Ubach J, Jahn R, Rizo J, Kavalali ET, Südhof TC, Michel K, Müller JA, Oprea AM, Schoch S. Rabphilin regulates SNARE-dependent re-priming of synaptic vesicles for fusion. *EMBO J* 2006 Jun 21;25(12):2856-66.
91. Michel K, Müller JA, et al. The presynaptic active zone: A dynamic scaffold that regulates synaptic efficacy. *Exp Cell Res* 2015 Jul 23;335(2):157-64.
92. Slepnev VI, De Camilli P. Accessory factors in clathrin-dependent synaptic vesicle endocytosis. *Nat Rev Neurosci* 2000 Dec;1(3):161-72. Review.
93. Jung N, Haucke V. Clathrin-mediated endocytosis at synapses. *Traffic* 2007 Sep;8(9):1129-36.
94. Schmid EM1, McMahon HT. Integrating molecular and network biology to decode endocytosis. *Nature* 2007 Aug 23;448(7156):883-8.
95. Gordon SL, Cousin MA. The Sybtraps: control of synaptobrevin traffic by synaptophysin, α -synuclein and AP-180. *Traffic* 2014 Mar;15(3):245-54.
96. Willox AK, Royle SJ. Stonin 2 is a major adaptor protein for clathrin-mediated synaptic vesicle retrieval. *Curr Biol* 2012 Aug 7;22(15):1435-9.
97. Cousin MA, Tan TC, Robinson PJ. Protein phosphorylation is required for endocytosis in nerve terminals: potential role for the dephosphins dynamin I and synaptotagmin, but not AP180 or amphiphysin. *J Neurochem* 2001 Jan;76(1):105-16.
98. De Camilli P, Takei K, McPherson PS. The function of dynamin in endocytosis. *Curr Opin Neurobiol* 1995 Oct;5(5):559-65.
99. Kim WT, Chang S, Daniell L, Cremona O, Di Paolo G, De Camilli P. Delayed reentry of recycling vesicles into the fusion-competent synaptic vesicle pool in synaptotagmin 1 knockout mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002 Dec 24;99(26):17143-8.
100. Arredondo J, Lara M, Ng F, Gochez DA, Lee DC, Logia SP, Nguyen J, Maselli RA. COOH-Terminal collagen Q (COLQ) mutants causing human deficiency of endplate acetylcholinesterase impair the interaction of ColQ with proteins of the basal lamina. *Hum Genet Hum Genet* 2014 May;133(5):599-616.
101. Erickson JD, Varoqui H, Schäfer MK, Modi W, Diebler MF, Weihe E, Rand J, Eiden LE, Bonner TI, Usdin TB. Functional identification of a vesicular acetylcholine transporter and its expression from a "cholinergic" gene locus. *J Biol Chem* 1994 Sep 2; 269(35):21929-32.
102. Reimer RJ, Fon EA, Edwards RH. Vesicular neurotransmitter transport and the presynaptic regulation of quantal size. *Curr Opin Neurobiol* 1998 Jun; 8(3):405-12.
103. Bloom O, Evergren E, Tomilin N, Kjaerulf O, Low P, Brodin L, Pieribone VA, Greengard P, Shupliakov O. Colocalization of synapsin and actin during synaptic vesicle recycling. *J Cell Biol* 2003;161:737-747.
104. Rizzoli SO, Betz WJ. Synaptic vesicle pools. *Nat Rev Neurosci.* 2005;6:57–69.
105. Cesca F, Baldelli P, Valtorta F, Benfenati F. The synapsins: key actors of synapse function and plasticity. *Prog Neurobiol* 2011;91:313-348.

106. Clarke D M, Loo TW, Inesi G, MacLennan DH. Location of high affinity Ca²⁺-binding sites within the predicted transmembrane domain of the sarcoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase. *Nature* 1989;339:476-478.
107. Barone V, Randazzo D, Del Re V, Sorrentino V, Rossi D. Organization of junctional sarcoplasmic reticulum proteins in skeletal muscle fibers. *J Muscle Res Cell Motil* 2015 Dec;36(6):501-15.
108. Stehle R, Solzin J, Iorga B, Poggesi C. Insights into the kinetics of Ca²⁺-regulated contraction and relaxation from myofibril studies. *Pflugers Arch* 2009 Jun;458(2):337-57.

CAPÍTULO 4

Mecanismos de acción de los anticuerpos en pacientes con miastenia gravis

M. Mané-Damas, A. Gómez, G. Nogales-Gadea, J. Stevens, P. Molenaar, M. de Baets, M. Losen y P. Martínez-Martínez

INTRODUCCIÓN

La miastenia gravis (MG) es la enfermedad autoinmune mediada por anticuerpos mejor estudiada y cuyos mecanismos fisiopatológicos mejor se conocen.^{1,2} Los antígenos hacia los cuales se dirigen los autoanticuerpos son proteínas que se encuentran en la membrana postsináptica de la unión neuromuscular (UNM; fig. 4-1). Entre ellas, las más importantes son el receptor de acetilcolina (AChR), que es el blanco de los autoanticuerpos en aproximadamente el 85% de los pacientes,¹ y el receptor muscarínico de tirosina quinasa específica de músculo (MuSK, por su sigla en inglés), contra el que se dirigen los autoanticuerpos en el 5-8% de los pacientes.¹⁻⁴

Otra de las proteínas presentes en la UNM es la proteína 4 asociada con el receptor de lipoproteínas de baja densidad (LRP4, por su sigla en inglés), que ha sido identificada como potencial diana antigénica en el 0-50% de los pacientes con MG seronegativos dobles (sin anticuerpos anti-AChR y anti-MuSK).⁵⁻¹¹ También han sido detectados anticuerpos anti-agrina tanto en pacientes con MG seronegativos triples (sin anticuerpos anti-AChR, anti-MuSK y anti-LRP4) como en individuos con anticuerpos dirigidos contra los otros antígenos previamente mencionados.^{5,11,12} Existe un subgrupo de pacientes denominados seronegativos a MG, en los cuales no se han encontrado anticuerpos dirigidos contra ninguna de las proteínas mencionadas y el o los antígenos aún son desconocidos.

Independientemente del blanco al cual se dirigen los autoanticuerpos en los pacientes con MG, la reacción autoinmune, ya sea debida a la degradación y la desorganización de la UNM o algún otro mecanismo, impide el correcto funcionamiento de la sinapsis neuromuscular y, por lo tanto, provoca fatiga y debilidad muscular. En algunos pacientes con MG, también han sido descritos los anticuerpos anti-cortactina I¹³ y los anticuerpos anti-titina, cuya patogenicidad no ha podido ser demostrada.¹⁴⁻¹⁷

Siguiendo la definición de enfermedad autoinmune basada en los postulados de Witebsky,^{18,19} uno de los cuales es que la enfermedad pueda ser reproducida en animales, se han generado diversos modelos animales de MG por inmunización activa o pasiva.^{1,20} Estos modelos han sido de gran ayuda tanto para entender los mecanismos patogénicos de la enfermedad como para probar tratamientos experimentales.

Varios son los mecanismos mediante los cuales los anticuerpos presentes en el suero de los pacientes con MG pueden interferir en la función de las proteínas postsinápticas: activación del complemento; modulación antigénica por reactividad cruzada con la proteína diana; competencia por los lugares de unión del ligando o impedimento estérico; e inhibición de cambios conformacionales de la unión de proteínas asociadas al AChR.^{21,22}

Sobre la base del antígeno que es reconocido por los autoanticuerpos se han definido diversos subgrupos de pacientes con MG y, en cada uno de ellos, difiere la im-

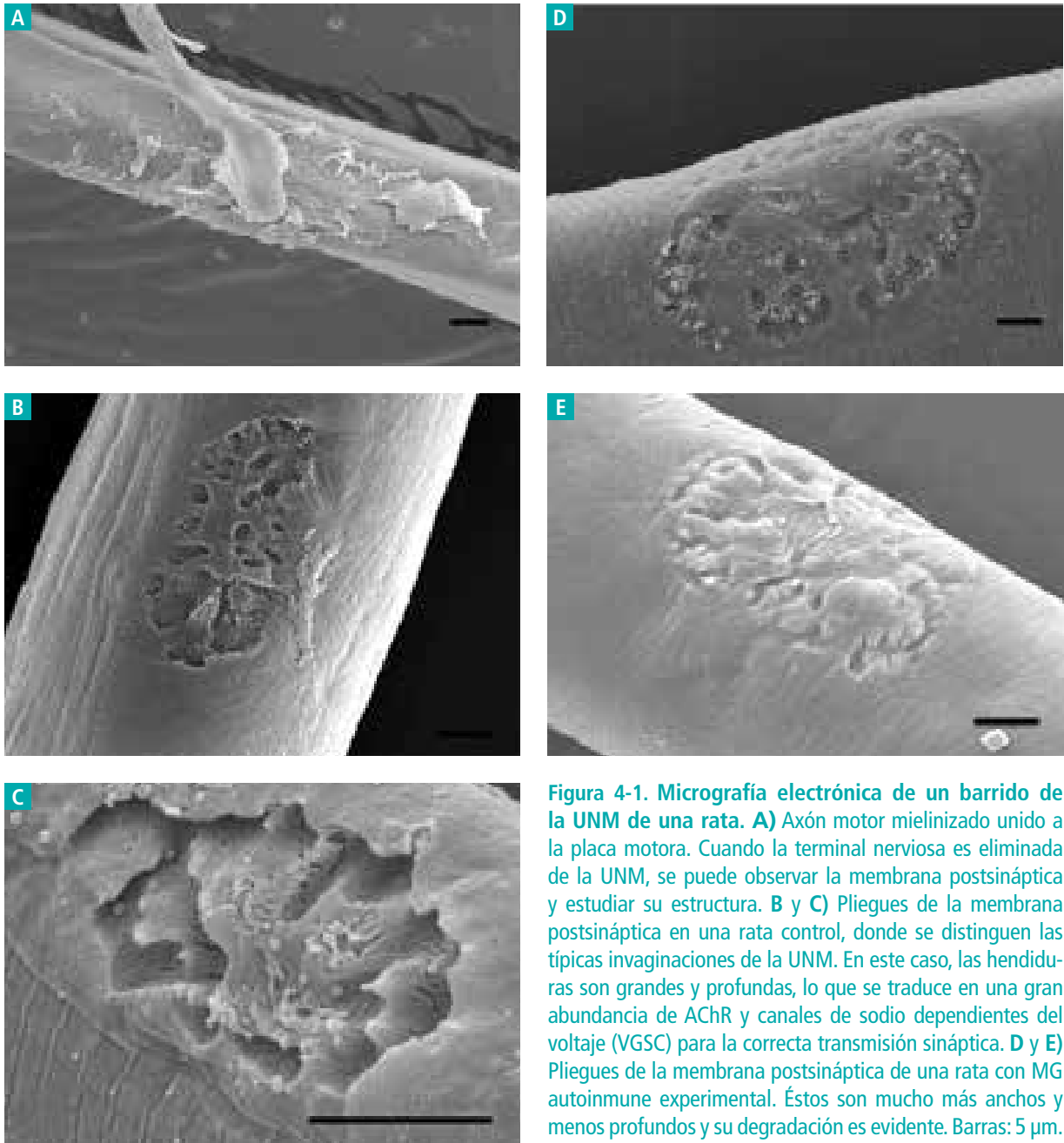


Figura 4-1. Micrografía electrónica de un barrido de la UNM de una rata. A) Axón motor mielinizado unido a la placa motora. Cuando la terminal nerviosa es eliminada de la UNM, se puede observar la membrana postsináptica y estudiar su estructura. **B y C)** Pliegues de la membrana postsináptica en una rata control, donde se distinguen las típicas invaginaciones de la UNM. En este caso, las hendiduras son grandes y profundas, lo que se traduce en una gran abundancia de AChR y canales de sodio dependientes del voltaje (VGSC) para la correcta transmisión sináptica. **D y E)** Pliegues de la membrana postsináptica de una rata con MG autoinmune experimental. Éstos son mucho más anchos y menos profundos y su degradación es evidente. Barras: 5 μm .

portancia relativa de los distintos mecanismos patológicos de los autoanticuerpos. En particular, desempeñan un papel importante factores tales como la especificidad del epítipo, la subclase de inmunoglobulina o la densidad del antígeno.

FISIOPATOLOGÍA DE LA UNM

La UNM es una sinapsis química que permite la comunicación entre el nervio motor y la región postsináptica de la fibra muscular (véase la fig. 4-1). En los pacientes

con MG, ocurren cambios en la fisiología, la bioquímica y la estructura de la UNM, como resultado de su perturbación. Cuando un potencial de acción llega a la terminal nerviosa, las moléculas de acetilcolina (ACh) son liberadas en el espacio sináptico y se unen a los AChR. Estos receptores son canales iónicos que se encuentran en abundancia en la membrana postsináptica,²³ junto con numerosos canales de sodio dependientes del voltaje (VGSC, por su sigla en inglés). Cuando las moléculas de ACh liberadas desde la terminal nerviosa se unen a los AChR agrupados en la membrana muscular, se pro-

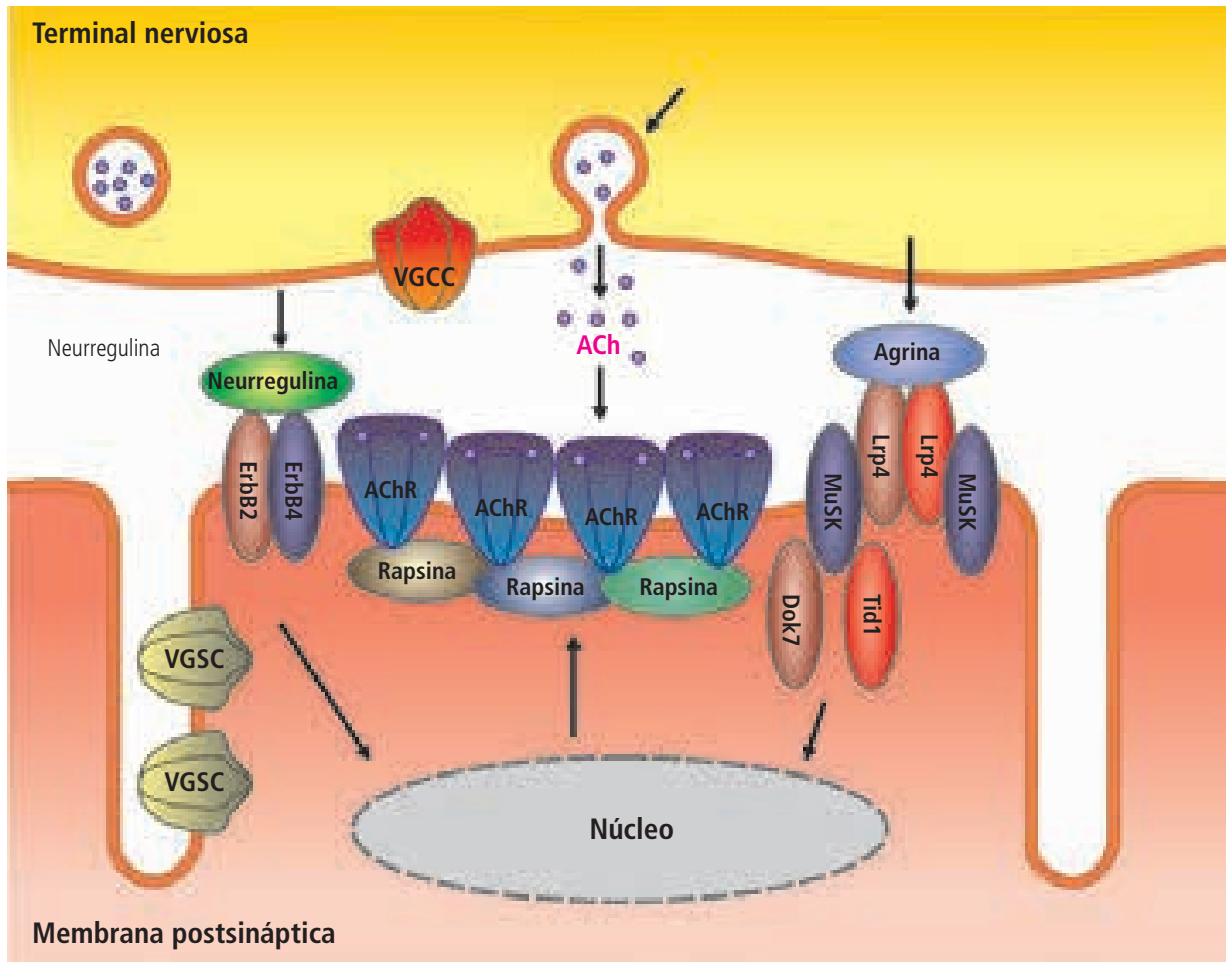


Figura 4-2. Esquemización de la UNM. La ACh, la neurregulina, y la agrina son liberadas desde la terminal nerviosa. El neurotransmisor ACh es liberado desde la terminal nerviosa luego de la apertura de los VGCC, los cuales son activados por la despolarización de la membrana presináptica inducida por el impulso nervioso. La ACh se une al AChR, que facilita su apertura, y juntos inducen una despolarización de la membrana postsináptica, que es inmediatamente amplificada por los VGSC. Las neurregulinas se unen a los receptores ErbB y mejoran la transcripción génica de los AChR, la utrofina, y las acetilcolinesterasas en los núcleos postsinápticos. Los principales mediadores de la señalización de agrina en la membrana postsináptica son LRP4, MuSK, Dok7 y Tid1. Estos mediadores provocan la activación de cascadas intracelulares, que conducen a la agrupación densa de AChR en la parte superior de los pliegues de la UNM. ACh, acetilcolina; AChR, receptores de acetilcolina; Dok7, proteína de acoplamiento 7; ErbB2, homólogo 2 del oncogén viral de la leucemia eritroblástica; ErbB4, homólogo 4 del oncogén viral de la leucemia eritroblástica; LRP4, proteína 4 asociada con el receptor de lipoproteínas de baja densidad; MuSK, quinasa específica de músculo; Tid1, proteína del disco tumoral imaginal 1; VGCC, canales de calcio dependientes del voltaje; VGSC, canales de sodio dependientes del voltaje.

duce la despolarización de la membrana postsináptica y se genera un potencial de acción. Éste activa las cascadas de señalización intracelulares, que eventualmente provocan la contracción de la fibra muscular (fig. 4-2). La cascada de señalización que desencadena la activación y la contracción musculares se describe con más detalle en el capítulo 3.

La presencia de autoanticuerpos dirigidos contra proteínas de la UNM provoca la desorganización de esta compleja estructura (fig. 4-3), impide su correcto funcionamiento y desencadena los síntomas caracterís-

ticos de la MG. A continuación se describe de manera más detallada la fisiopatología en la UNM, según el blanco al cual se dirigen los autoanticuerpos y el subtipo de MG.

Fisiopatología de la UNM en la MG con anticuerpos anti-AChR

Los anticuerpos anti-AChR (principalmente, IgG1 e IgG3)²⁴⁻²⁶ provocan la pérdida de estos receptores en la membrana postsináptica (véase la fig. 4-3 B), alterando la transmisión neuromuscular.²⁷ Como fruto de la merma de

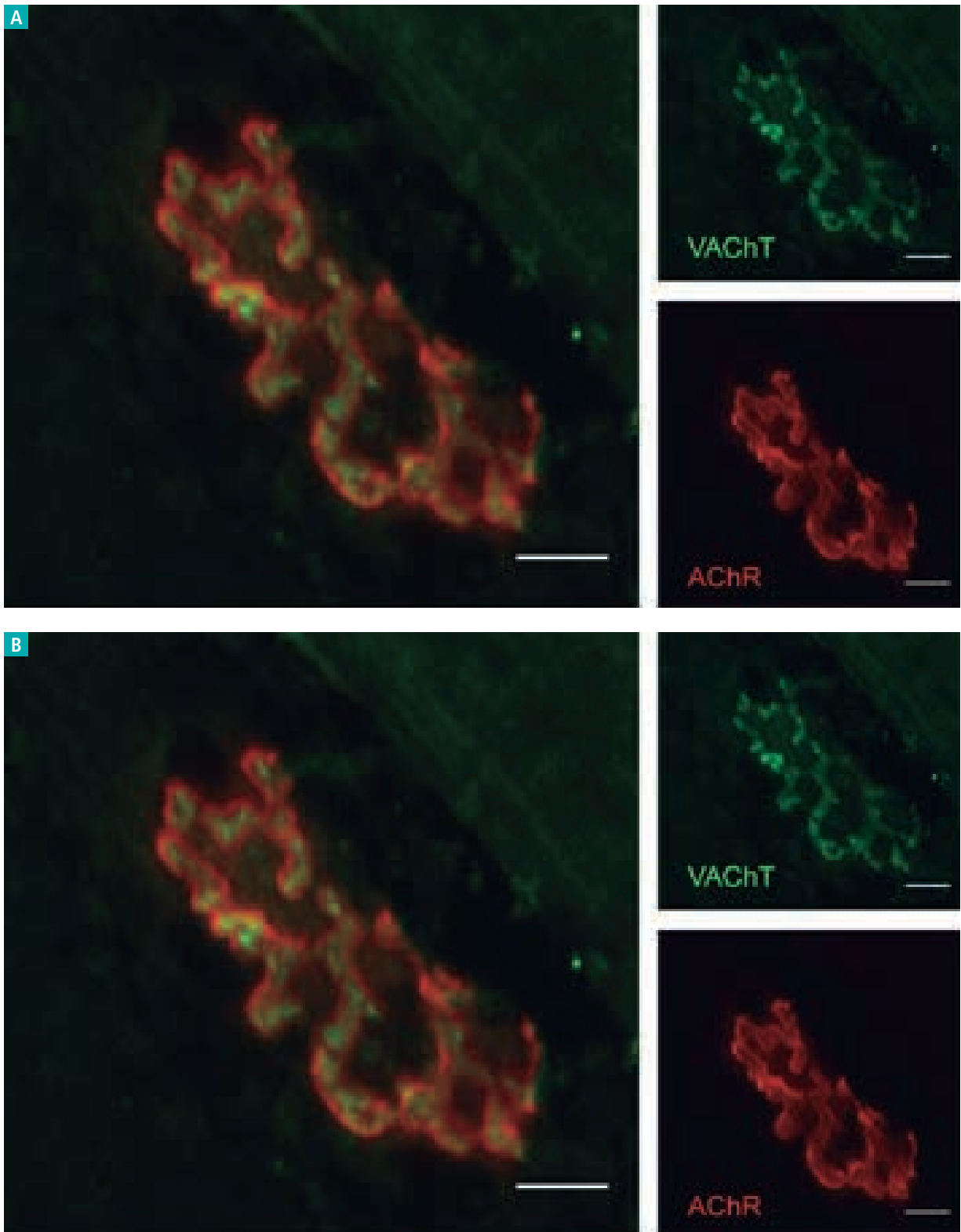


Figura 4-3. Análisis inmunohistoquímico de la UNM utilizando un microscopio de barrido con dos fotones láser. El receptor de acetilcolina (AChR) está teñido de color rojo y el transportador vesicular de acetilcolina (VACHT) de color verde. **A)** Membrana postsináptica normal de un animal control. **B)** Membrana postsináptica de un animal con MG autoinmune experimental, en la que se pueden observar la notable desorganización de esta estructura y la disminución del número de AChR. A la derecha de ambas imágenes se muestran las tinciones individuales de AChR y VACHT. Barras: 10 μ m.

AChR, decrece la sensibilidad de la membrana postsináptica para detectar ACh y, proporcionalmente, disminuye la amplitud del potencial en miniatura de la placa terminal (MEPP, por su sigla en inglés). Sin embargo, en los pacientes miasténicos con anticuerpos anti-AChR, esto es compensado por un incremento de la liberación de ACh en la sinapsis.^{28,29}

Debido a la reducción del número de AChR, los potenciales de la placa terminal (EPP, por su sigla en inglés) pueden estar por debajo del umbral de activación de los VGSC, lo que inhibe la amplificación del potencial de acción muscular y, consecuentemente, bloquea la transmisión neuromuscular. Cuando un EPP se encuentra justo por encima del umbral, se produce un potencial de acción tardío porque el umbral es alcanzado más tarde.

Asimismo, la disminución de los AChR, en combinación con la variabilidad del contenido cuántico (cantidad de ACh liberada/estimulación o *quantal*), conduce a una variación del tiempo de generación de los potenciales de acción luego de la estimulación del nervio motor. Esta fluctuación puede ser medida por medio de una electromiografía (EMG) de fibra única y es un parámetro sensible para la detección de anomalías en la transmisión neuromuscular (fig. 4-4). Este método también permite la detección de bloqueos neuromusculares. El contenido cuántico disminuye en función del tiempo y la frecuencia de la estimulación del nervio. Esto no perjudica la transmisión neuromuscular, debido a su gran margen de seguridad en la UNM, pero la menor sensibilidad de la membrana postsináptica para detectar ACh aumenta la probabilidad de que ocurran bloqueos neuromusculares. En los registros electromiográficos de los pacientes con MG, la menor cantidad de ACh liberada durante la estimulación nerviosa repetitiva (generalmente, medida a 3 Hz) incrementa los bloqueos neuromusculares y reduce la amplitud de los potenciales de acción muscular.

Cambios ultraestructurales en la UNM

La UNM posee un patrón estructural complejo, el cual incluye: la membrana postsináptica, caracterizada por la presencia de una gran cantidad de pliegues, donde se encuentran las proteínas requeridas para una eficiente sinapsis neuromuscular (fig. 4-5 A); el espacio sináptico, donde la ACh es liberada; y la terminal nerviosa o botón terminal, desde donde son secretadas las moléculas necesarias para la transmisión neuromuscular.

La presencia de autoanticuerpos anti-AChR generalmente provoca la lisis de la membrana postsináptica, lo que resulta en su desorganización estructural y la disminución (fig. 4-5 B) o incluso la eliminación (fig. 4-5 C) de los pliegues postsinápticos.

Fisiopatología de la UNM en la MG con anticuerpos anti-MuSK

La MuSK es la principal inductora de la agregación de AChR, al activar el agrupamiento de agrina, LRP4, rapsina y AChR, durante la formación de la sinapsis en el feto; sin embargo, la MuSK también se encuentra expresada en la UNM madura, contribuyendo a su remodelación y mantenimiento en adultos.

Los autoanticuerpos anti-MuSK son, en su mayoría, del isotipo IgG^{430,31} y tienen la capacidad de alterar la función de la MuSK no sólo porque inhiben su activación, sino también porque aceleran su recambio en la membrana postsináptica, lo que reduce su vida media en la UNM y, por lo tanto, su actividad.^{2,32} A diferencia de lo que sucede en los pacientes miasténicos con anticuerpos anti-AChR, la IgG⁴ presente en aquellos con anticuerpos anti-MuSK no activa la cascada del complemento y se considera inmunológicamente inerte.³³ En las biopsias musculares de pacientes miasténicos con anticuerpos anti-MuSK, no se encontraron depósito de complemento ni pérdida de pliegues en la membrana postsináptica ni disminución de la densidad de AChR.^{34,35} Estos hallazgos sugieren que los mecanismos etiológicos y patológicos de los anticuerpos anti-MuSK son significativamente diferentes a los de los anticuerpos anti-AChR.³⁰

A pesar de que algunos de los músculos de los pacientes con MG con anticuerpos anti-MuSK permanecen intactos, otros –particularmente, los músculos faciales– muestran evidentes anormalidades, como una marcada atrofia y/o un aumento de la variabilidad en el intervalo entre la estimulación nerviosa y el potencial de acción muscular.³⁶⁻³⁸ Ciertas investigaciones *in vitro* han demostrado que también hay una reducción de la amplitud de los MEPP, pero sin la concomitante merma de los AChR.^{34,35}

Estudios con modelos animales han establecido el rol fundamental de la MuSK en el mantenimiento de la estructura postsináptica de la UNM.³⁹ En particular, un modelo transgénico (Tg) y un *knockout* condicional de MuSK (MuSK-KO)⁴⁰ demostraron que la inactivación de esta proteína provoca una desorganización masiva de los agrupamientos de AChR en la UNM adulta.

Fisiopatología de la UNM en la MG con anticuerpos anti-LRP4

La LRP4 se encuentra situada en la membrana postsináptica y contiene una extensa región extracelular.^{41,42} Ha sido identificada como el receptor postsináptico de la proteína agrina y es uno de los activadores de la MuSK,^{43,44} junto con la proteína Dok7. Debido a esto, tiene un papel importante en la formación y el remodelado de la UNM, ya que participa en la señalización sináptica tanto en el estado embrionario como en la adultez. Dicha señalización puede ser alterada por una respuesta autoinmune contra la LRP4.^{5,7,45} Además, la LRP4 se puede encontrar en otros

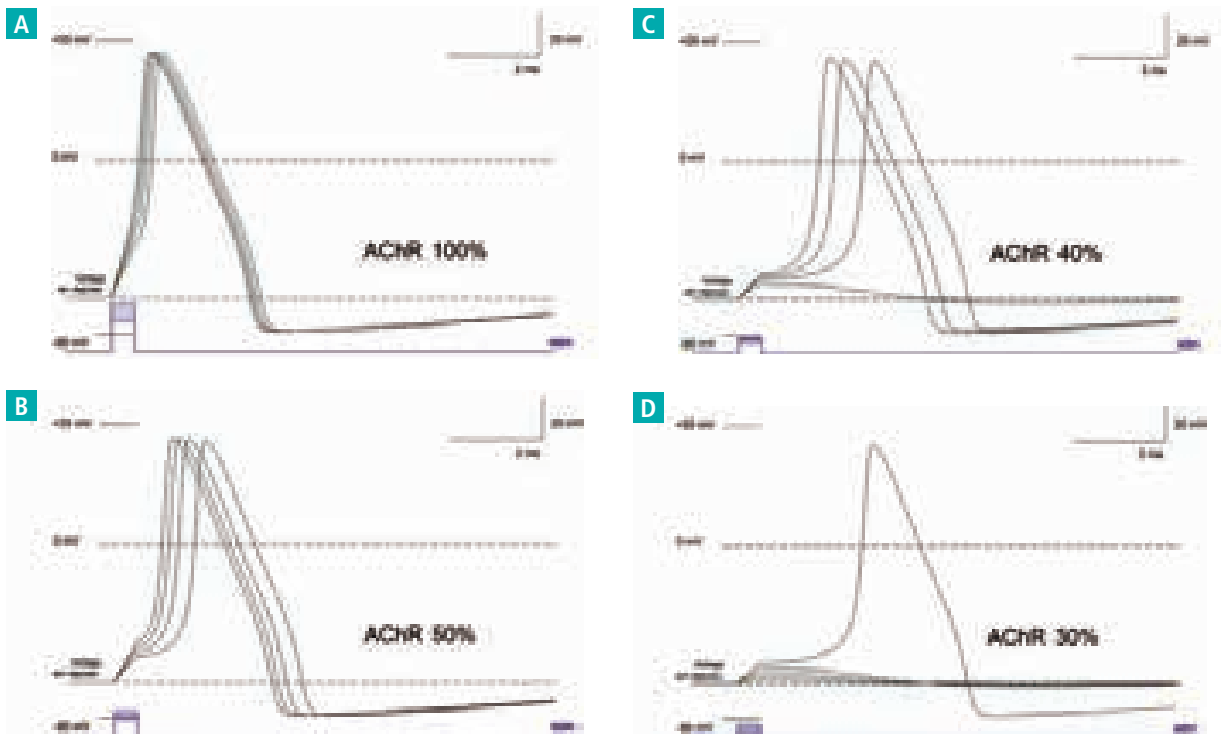


Figura 4-4. Estimulación de potenciales de acción muscular por medio de un ordenador en condiciones de pérdida de AChR. Se ha utilizado el programa NeuralSim / APSimv1.0, diseñado por Steven A. Siegelbaum. La base de la configuración de simulación es la suposición del valor del factor de seguridad 3 para la transmisión neuromuscular en humanos. Cada trama (A-D) muestra cuatro trazas para indicar la variabilidad de la salida cuántica de ACh en cada estímulo: la media + 1 DE; la media; la media - 0,5 DE; y la media - 1 DE (el coeficiente de variación de la liberación del transmisor de la placa terminal en humanos, con un contenido cuántico de 30, es 0,18). **A)** 100% de AChR. **B)** 50% de AChR. Se notan el retraso en el aumento del tiempo de respuesta al estímulo del nervio y también la mayor variación del tiempo de respuesta. **C)** 40% de AChR. Son evidentes el retraso del tiempo de respuesta y un fracaso (bloqueo), dado por la imposibilidad de la estimulación para obtener un potencial de acción. **D)** 30% de AChR. Se observan el retraso del tiempo de respuesta y tres fracasos.

tejidos, como el hueso, las glándulas mamarias, el cerebro, los músculos esqueléticos y las neuronas motoras.^{42,46-49}

En los pacientes con MG, los anticuerpos anti-LRP4 (principalmente, IgG1 e IgG2)⁵ provocan un fenotipo generalizado de debilidad muscular leve. Al igual que en los individuos miasténicos con anticuerpos anti-AChR, el isotipo de autoanticuerpos predominante es IgG1⁵ y, por lo tanto, la activación del complemento es uno de los mecanismos patológicos involucrados.

La presencia de anticuerpos anti-LRP4 (pero no anti-AChR ni anti-MuSK) inhibe la interacción entre LRP4-agrina y la maquinaria de agrupamiento de AChR,^{5,10,50} esenciales para el desarrollo de la UNM en el estado embrionario y para su mantenimiento en la fase adulta. En un modelo de LRP4-KO, esto se asoció con insuficiencia respiratoria y defectos en la porción distal de las extremidades.⁴⁶ En pacientes con síndrome miasténico congénito (CMS, por sigla en inglés), causado por una mutación del gen AGRN que codifica la agrina (mutación homocigota de sentido erróneo o *misense* c.5125G>C, que da lugar a la variante p.Gly1709Arg),⁵¹ y en

un modelo de agrina-KO,⁵² se observó que la perturbación de la vía de señalización de la agrina desestabilizó la UNM y desorganizó los agrupamientos de AChR.

ISOTIPOS DE IGG EN PACIENTES CON MG

La MG es una enfermedad principalmente mediada por linfocitos B, pero también depende en gran medida de los linfocitos T.⁵³ En particular, es necesaria la activación de los linfocitos T CD4+ para la alteración de los linfocitos T reguladores, la secreción de citoquinas y la activación de los linfocitos B, los cuales constituyen, junto a las células plasmáticas, la fuente de anticuerpos.

Las IgG presentes en el suero de los pacientes con MG son las principales responsables de los mecanismos patológicos de esta enfermedad. En las IgG humanas, se pueden distinguir 4 isotipos, IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4, los cuales guardan una gran similitud en la secuencia de aminoácidos, pero difieren en su capacidad,⁵¹ para activar



Figura 4-5. Cambios morfológicos de la membrana postsináptica observados mediante microscopía electrónica. Imágenes de secciones del músculo tibial anterior de ratas. Los asteriscos indican el espacio sináptico entre la terminal nerviosa y la placa terminal; las flechas señalan los pliegues postsinápticos. **A)** Membrana postsináptica estándar de una rata control. **B)** Estructura típica de la membrana postsináptica, afectada por la presencia de autoanticuerpos anti-AChR, en un modelo de MG autoinmune experimental en rata. Se ha reducido el número de invaginaciones y muchas de ellas se encuentran truncadas, tal como lo indica la flecha. **C)** Membrana postsináptica en un modelo de MG autoinmune experimental grave. Los pliegues postsinápticos se encuentran totalmente destruidos. Barras: 1 μm .

el sistema del complemento. La IgG1 y la IgG3 son potentes activadoras del complemento, mientras que la IgG2 tiene una baja capacidad para activar el complemento y la IgG4 carece completamente de ella.^{54,55} La estructura responsable de la capacidad para activar el complemento se encuentra localizada en la región carboxi terminal (residuos 292-340) del dominio CH₂.⁵⁶ La región bisagra (*hinge*) también tiene un papel en la activación del complemento, aunque menor.⁵⁷

En los pacientes miasténicos con anticuerpos anti-AChR, la principal región inmunogénica se encuentra en la subunidad alfa del AChR y se une con una alta proporción de anticuerpos.^{58,59} Además, los anticuerpos que reconocen esta región inmunogénica son más patogénicos que los que reaccionan contra la subunidad beta,⁶⁰ probablemente porque la subunidad alfa se encuentra expresada en 2 de las 5 subunidades del AChR. Por este motivo, los anticuerpos monoclonales que reconocen la subunidad alfa del AChR son los más utilizados para generar modelos de MG por transferencia pasiva.⁶¹

En este mismo subgrupo de pacientes, las concentraciones de IgG1 e IgG3 son más elevadas que las concentraciones de IgG2 e IgG4.²⁴⁻²⁶ En general, se considera que no existe correlación entre la concentración de autoanticuerpos anti-AChR y la gravedad de la enfermedad;⁵⁶ no obstante, en ciertos casos, se ha encontrado una relación directa entre los títulos de anticuerpos individuales y la

condición clínica tras tratamientos de inmunosupresión.⁶² Esto podría ser explicado por las diferentes propiedades efectoras de los distintos isotipos de inmunoglobulinas, en los pacientes con MG. En particular, se ha observado que la concentración de IgG1 anti-AChR (no la del resto de las IgG) se correlaciona significativamente con la gravedad de la enfermedad.²⁶ Esto sugiere que la IgG1 desempeña el papel más importante en la patogénesis de la MG con anticuerpos anti-AChR.²⁶ En un modelo de MG por transferencia pasiva, la enfermedad fue provocada en monos rhesus por la inyección de inmunoglobulinas humanas del isotipo IgG1, pero no del isotipo IgG4.³³

Por el contrario, los anticuerpos anti-MuSK son predominantemente del isotipo IgG4³⁰ y, por esta razón, no causan abundante depósito de complemento, daño morfológico o pérdida de AChR en la UNM.^{19,34} Esto marca una importante diferencia entre el mecanismo patogénico de la MG con anticuerpos anti-AChR y el de la MG con anticuerpos anti-MuSK. Este último podría involucrar subsiguientes cambios en la función y la distribución de moléculas clave en la UNM. Estudios *in vitro* de células que expresan AChR sugieren que la desorganización estructural y funcional de la membrana postsináptica es el resultado de la pérdida significativa de AChR.⁶³

Se ha comprobado que el suero de los pacientes con MG idiopática, en los cuales no se ha detectado ningún autoanticuerpo dirigido contra las proteínas de la UNM, presen-

ta anticuerpos del isotipo IgG1, que inducen el depósito de complemento en los agrupamientos de AChR, por lo cual los mecanismos patológicos de este tipo de MG involucrarían el componente C1q de la vía clásica de activación del complemento.⁶⁴

Intercambio del brazo Fab en IgG4

Todas las IgG están compuestas por dos pares de cadenas pesadas, conectadas por puentes disulfuro entre las regiones bisagra, y dos cadenas ligeras (media molécula), conectadas a través de puentes disulfuro con las cadenas pesadas (fig. 4-6), así como también por uniones no covalentes, situadas sobre todo en el tercer dominio constante (CH₃). Las IgG poseen fundamentalmente una actividad proinflamatoria, con la excepción de la IgG4, que tiene actividad antiinflamatoria.

Normalmente, la IgG4 representa alrededor del 4% del total de las IgG presentes en el suero de una persona adulta, pero en caso de estimulación antigénica prolongada se generan mayores títulos de este isotipo,⁶⁵ como sucede en la MG causada por anticuerpos anti-MuSK.

La IgG4 tiene una baja afinidad por el C1q y los receptores de Fc, por lo que su capacidad para activar el complemento e inducir una respuesta celular es pobre. Además, es incapaz de formar complejos inmunológicos por modificaciones postraduccionales, hecho que se conoce como intercambio del brazo Fab.

El intercambio del brazo Fab de las IgG4 consiste en el cambio de una cadena pesada y su correspondiente cadena ligera por la mitad de la molécula de otro anticuerpo IgG4, tal como se puede observar en la figura 3-6. Este intercambio ocurre tanto in vivo como in vitro y es una capacidad inherente y única de este isotipo de IgG. El tercer dominio constante, junto a la región bisagra, está involucrado en el intercambio del brazo Fab, aunque además es necesaria una reacción local de reducción para que este mecanismo sea activado.³³

Algunos estudios cinéticos han demostrado que los puentes disulfuro entre las cadenas pesadas de las moléculas de IgG4 se forman lentamente y son inestables.⁶⁶ Los puentes inter e intracadenas pesadas están en equilibrio. Este fenómeno se produce gracias a la presencia diferencial de un aminoácido en la región bisagra, el cual es una prolina en las IgG1 y una serina en las IgG4.⁶⁷

Las IgG4 policlonales presentes en el plasma normalmente intercambian brazos Fab, lo que genera anticuerpos bivalentes de doble especificidad. Éste es un mecanismo dinámico y a veces transitorio, que resulta en anticuerpos asimétricos biespecíficos, dirigidos contra dos antígenos diferentes, en general no relacionados. Estos anticuerpos son incapaces de reaccionar contra dos antígenos iguales⁶⁸ y son funcionalmente monovalentes.⁶⁵ Esta modificación proteica desafía el paradigma comúnmente aceptado de que un anticuerpo reconoce sólo un antígeno y redefine el rol de las IgG4 en la inmunidad mediada por anticuerpos,

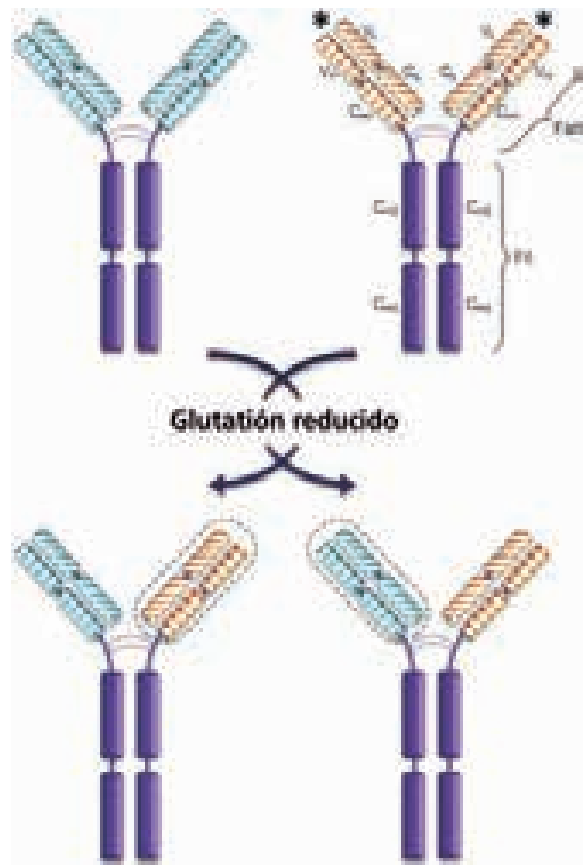


Figura 4-6. Intercambio del brazo Fab en IgG4. Estructura de la IgG y reacción de intercambio del brazo Fab. Generación de anticuerpos biespecíficos mediante el intercambio del brazo Fab de moléculas de IgG4 con diferente especificidad en la reacción del glutatión reducido. --- Puentes disulfuro; * lugar de unión al antígeno; C, constante; Fab, fragmento de unión al antígeno; Fc, fragmento constante; H, cadena pesada; L, cadena ligera; V, variable.

así como la aplicación de las IgG4 como anticuerpos monoclonales en inmunoterapia.

Los anticuerpos IgG4 anti-AChR funcionalmente monovalentes, que no modulan AChR o bloquean la unión de ACh, no son patogénicos. Además, tienen la capacidad de proteger la UNM contra el depósito del complemento causado por las IgG1 anti-AChR porque compiten con éstas para unirse al receptor, sirviendo como estrategia terapéutica.³³ Por lo tanto, las IgG4 tienen un importante papel antiinflamatorio y protector de los tejidos contra los efectos biológicos de la fijación del complemento producido por otras subclases de IgG.⁶⁸

FUNCIONES EFECTORAS DE LAS SUBCLASES DE AUTOANTICUERPOS IgG EN MG

La presencia de autoanticuerpos en la UNM daña la estructura altamente especializada de esta sinapsis, im-

pidiendo su correcto funcionamiento. Los mecanismos patogénicos de la MG difieren en función de la diana antigénica y el tipo de IgG involucrado en la respuesta autoinmune. Las manifestaciones clínicas resultantes de dichos mecanismos también son diferentes.

En los casos de MG con anticuerpos anti-AChR, la pérdida de AChR es principalmente causada por la lisis de la membrana postsináptica, la cual es sobre todo mediada por el depósito de complemento en la membrana.⁶⁹ Otros mecanismos patogénicos son generados por la unión entre anticuerpos y AChR. Uno de esos mecanismos se denomina modulación antigénica y produce cambios conformacionales en los AChR, que inducen su internalización y degradación.^{70,71}

En los casos de MG con anticuerpos anti-MuSK, el principal mecanismo patogénico de los autoanticuerpos es el bloqueo de la interacción entre las proteínas de transducción de señal, que orquestan el desarrollo y el mantenimiento de la estructura de la UNM. La unión de estos anticuerpos impide la interacción entre la MuSK y la LRP4;^{72,73} asimismo, interrumpe la cascada de señalización necesaria para mantener la densidad de los agrupamientos de AChR adyacentes a las motoneuronas,^{44,74} lo que disminuye la transmisión neuromuscular.^{2,75-78}

Las diferentes propiedades y funciones efectoras de los anticuerpos IgG en los casos de MG con anticuerpos anti-AChR se describen de forma más detallada a continuación.

Modulación antigénica

La modulación antigénica es un mecanismo patogénico que provoca la reacción cruzada de los AChR adyacentes. Este modo de acción requiere de unión divalente, como se ha comprobado al comparar fragmentos Fab monovalentes con inmunoglobulinas completas en un modelo celular. Sólo las inmunoglobulinas divalentes tienen la capacidad de inducir cambios conformacionales, los cuales activan mecanismos de señalización intracelulares, que aceleran el recambio de los AChR y, de esta forma, producen su internalización por endocitosis y degradación.⁷⁹ En el 90% de los pacientes con MG con anticuerpos anti-AChR, la velocidad de degradación de los AChR es incrementada 2-3 veces por los anticuerpos.⁸⁰ Se ha comprobado que éstos aceleraron la degradación de los AChR en cultivos musculares e in vivo al interactuar con la UNM.^{70,81,82}

La UNM posee mecanismos de compensación parcial, que se ponen en marcha para aumentar la síntesis de AChR y reemplazar las moléculas internalizadas,^{28,29} y si no son suficientes, eventualmente resultan en una reducción del número de AChR disponibles en la UNM. Esta disminución puede ser detectada mediante una EMG de fibra única, prueba que permite la detección de bloqueos neuromusculares y puede ser utilizada por los clínicos como método de diagnóstico.⁸³

No obstante, en los pacientes miasténicos con anticuerpos anti-AChR, no todos los anticuerpos provocan modulación antigénica, ya que la localización del epítipo reconocido puede limitar la capacidad de unión a una segunda molécula de AChR.⁸⁴ Además, como se ha explicado anteriormente, éste no es un efecto de los anticuerpos IgG4, que pueden ser funcionalmente monovalentes y, por lo tanto, no pueden unirse a dos antígenos iguales.

Activación del complemento

La unión de los anticuerpos a los densos agrupamientos de AChR en los pliegues de la membrana postsináptica da lugar a una elevada densidad de anticuerpos en la UNM y la consecuente presencia de muchas de sus regiones Fc estrechamente localizadas.

La IgG1 y la IgG3 son las principales inmunoglobulinas en los pacientes con MG con anticuerpos anti-AChR y los isotipos de IgG humana más eficientes en la fijación del complemento.^{54,85} La lisis mediada por el complemento dependiente de anticuerpos es otro de los principales mecanismos que daña gravemente la UNM y provoca la pérdida de los AChR y las proteínas asociadas.⁸⁶⁻⁸⁸

La vía clásica se activa a partir del depósito de C3 y la formación del complejo de ataque a la membrana (MAC, por su sigla en inglés) en la UNM.^{89,90} El MAC provoca la destrucción de los pliegues postsinápticos⁹¹ y la pérdida del potencial de membrana.⁹²

En este sentido, el incremento de la proteína de anclaje rapsina estabiliza los AChR y previene su modulación antigénica, incluso cuando hay complemento activado.^{93,94} Se han encontrado factores del complemento colocalizados con IgG en la UNM de pacientes con MG.^{91,95}

Varias evidencias indirectas demuestran que la activación del complemento en la UNM es una causa fundamental de la pérdida de AChR y la falla de la transmisión neuromuscular. Diversos modelos animales han permitido comprobar que la manipulación del sistema del complemento (carencia de factores del complemento como C3, C4 o C5, o silenciamiento de estos u otros factores) incrementa la resistencia o reduce la sensibilidad de la MG autoinmune inducida experimentalmente.⁹⁶ Tales evidencias incluyen: 1) la reducción del depósito de complemento con veneno de cobra;⁹⁷ 2) la administración de anticuerpos que bloquean componentes del complemento;⁹⁸ 3) los inhibidores del complemento;⁹⁹ y 4) los déficits genéticos en componentes del complemento.¹⁰⁰

Asimismo, distintos estudios han demostrado que el modelo murino con deficiencia de IL-12 desarrolla mínimos síntomas de MG autoinmune inducida experimentalmente tras la inmunización con AChR, a pesar de su robusta síntesis de autoanticuerpos.¹⁰¹ Esto se debe a que la falta de IL-12 impide la producción de anticuerpos murinos IgG2a fijadores del complemento. En tales casos, las UNM sólo contienen anticuerpos IgG1, que a diferencia

de las IgG1 humanas no activan el complemento. Esto indica que los anticuerpos anti-AChR que no activan el complemento no comprometen eficientemente la transmisión neuromuscular.

Bloqueo funcional de AChR

El 50-88% de las IgG séricas de los pacientes con MG han tenido la capacidad de bloquear los lugares de unión de las moléculas de ACh a los AChR en cultivos de células musculares de mamíferos,⁸³ alterando la función de estos receptores.^{1,7,102-106} Estos anticuerpos han causado una fuerte y severa debilidad muscular en roedores sin inflamación o necrosis en la UNM.¹⁰⁷ En un elevado número de pacientes con MG, los niveles de estos anticuerpos son más bajos, no obstante lo cual pueden bloquear los AChR y producir crisis miasténicas agudas.¹⁰⁸ Sin embargo, no está claramente definida la contribución relativa de estos anticuerpos al desarrollo de debilidad muscular en los pacientes con MG.

Pérdida de proteínas asociadas con AChR

El ataque de los autoanticuerpos no sólo reduce la densidad de los AChR en la UNM, sino que también afecta otras proteínas asociadas con estos receptores, lo que contribuiría a aumentar la patogenicidad de la MG autoinmune inducida experimentalmente.^{88,94,109-112}

Ciertas investigaciones sobre el papel de las proteínas de la membrana postsináptica en el mantenimiento de la UNM y su reorganización después de ser dañada han tenido resultados prometedores, que demuestran que algunas proteínas postsinápticas son cruciales tanto durante el desarrollo fetal como en el estadio adulto.²¹

Estos hallazgos concuerdan con el deterioro de la transmisión neuromuscular observada en pacientes con CMS debido a mutaciones en genes de la UNM.¹¹³ Las mutaciones que causan este síndrome pueden ocurrir en genes que codifican proteínas presinápticas, sinápticas o postsinápticas, aunque las que involucran estas últimas proteínas son las más comunes¹¹⁴ (véase el cap. 14).

La importancia de las proteínas sinápticas en la formación y el mantenimiento de la UNM ha quedado claramente reflejada en modelos animales *knockdown* de expresión de los genes que codifican las proteínas MuSK,¹¹⁵ rapsina,¹¹⁶ Dok7,¹¹⁷ LRP4⁴⁶ y agrina,⁵² en los cuales la muerte ocurrió antes del nacimiento, fundamentalmente debido a falla respiratoria y una severa falta de desarrollo de la UNM.

En los pacientes con CMS, el AChR es la proteína de la UNM afectada con más frecuencia, con mutaciones en las subunidades alfa, beta, gamma o épsilon, que generan un espectro clínico similar al de la MG. A la vez, han sido identificadas distintas mutaciones en los genes que codifican las proteínas rapsina, MuSK, laminina y Dok7, que provocan debilidad muscular.¹¹⁸⁻¹²³ Los pacientes con

CMS presentan un espectro de síntomas muy variables, parecidos a los de la MG, excepto porque están presentes desde el nacimiento o desde temprana edad.

En los pacientes con MG con anticuerpos anti-AChR, es plausible que la pérdida concomitante de los AChR y sus proteínas asociadas, incluidos rapsina, utrofina y VGSC, agrave la enfermedad y retrase el proceso de reparación de la UNM.^{88,111} A continuación se detalla la función de las proteínas postsinápticas.

Utrofina

La utrofina se encuentra localizada principalmente en la UNM,¹²⁴ mientras que su homóloga, la distrofina,¹²⁵ se expresa a lo largo de toda la fibra muscular.¹²⁶ La utrofina se ubica cerca de los AChR, tanto en la UNM adulta¹²⁷ como en la UNM embrionaria,¹²⁸ lo que sugiere que participa en la estabilización de los agrupamientos de estos receptores.¹²⁹ Sin embargo, estudios con ratones con deficiencia de utrofina indican que ésta no es esencial para la formación de la UNM ni para la precisa localización de los AChR en ella.^{130,131} La reducción de utrofina en los pacientes con MG probablemente es secundaria a la pérdida de los AChR, pero en presencia de anticuerpos anti-AChR, podría afectar el anclaje de nuevos AChR en el citoesqueleto.⁸⁸

Rapsina

La rapsina es necesaria para anclar y estabilizar los AChR en la membrana postsináptica de la UNM durante el desarrollo. El agrupamiento de los AChR es activado por la agrina,¹³² la cual actúa a través de la LRP4 y la MuSK,⁴³ y eventualmente induce la fosforilación de la rapsina y los AChR, lo cual facilita el agrupamiento de éstos en la membrana. Asimismo, con la edad, la expresión de rapsina aumenta y facilita la estabilización de los AChR, ofreciendo quizás a la UNM mayor resistencia contra el ataque de autoanticuerpos.¹³³

En un modelo de MG por transferencia pasiva, el incremento de la expresión de rapsina indujo resistencia al daño causado por los anticuerpos anti-AChR,⁹⁴ al reducir la internalización de estos receptores. Contrariamente, la sobreexpresión de esta proteína tuvo un efecto perjudicial en pacientes con MG autoinmune experimental crónica, en los que las UNM estaban muy dañadas y se encontraban bajo un constante ataque de autoanticuerpos. En este modelo, el incremento de la expresión de rapsina aumentó el daño de los anticuerpos anti-AChR, que se unieron más fácilmente a los AChR anclados por rapsina, agravando el daño de la membrana postsináptica.⁸⁸ Por su parte, la reducción de la expresión de rapsina mediante el silenciamiento de su ARN mensajero (ARNm) causó cambios sustanciales en los niveles de AChR y la estructura de la UNM,¹²⁵ lo que demuestra que la cantidad de rapsina está críticamente relacionada con la integridad de la UNM.

Estos resultados, en conjunto, refuerzan la idea de que la rapsina actúa como proteína estabilizante de los AChR en la membrana, como previamente ha sido demostrado en experimentos *in vitro*, mediante: 1) el aumento de la vida media de los AChR, observado con la cotransfección de AChR y rapsina en líneas celulares;^{134,135} 2) la reducción de la modulación antigénica de los AChR en fibroblastos transfectados e incubados con anticuerpos monoclonales anti-AChR;¹³⁴ 3) la disminución de la tasa de degradación de los AChR en miotubos;¹³³ o 4) el incremento de la renovación de los AChR en miotubos con deficiencia de rapsina.¹³⁵ Finalmente, cabe agregar que en las biopsias de músculo intercostal de pacientes con MG con anticuerpos anti-AChR, se encontraron niveles de rapsina significativamente reducidos cuando se los comparó con los niveles hallados en las biopsias de los individuos control (resultados no publicados).

MuSK

El papel de la MuSK en la UNM ha sido descrito previamente. De todas formas, aquí detallaremos el por qué de la relevancia de esta proteína en el mantenimiento de la estructura postsináptica.

El cultivo de miotubos ha sido muy útil a la hora de describir los efectos de los anticuerpos anti-MuSK, ya que aquellos expresan en su superficie los componentes claves de la cascada de señalización de la MuSK. Varios grupos han demostrado que la incubación de esta línea celular con el plasma o las IgG de pacientes con MG con anticuerpos anti-MuSK inhibe los agrupamientos de AChR y/o provoca la desorganización de los agrupamientos preexistentes.^{2,72,73,136,137} Por otro lado, investigaciones recientes han descrito el efecto de los anticuerpos anti-MuSK en la señalización de la MuSK. Mori y colaboradores, han observado la activación de la MuSK en cultivos de miotubos C2C12 incubados con anticuerpos bivalentes anti-MuSK en modelos experimentales de MuSK. En cambio, los anticuerpos monovalentes no tienen esta capacidad. Esto sugiere que los anticuerpos anti-MuSK reaccionan de forma cruzada con monómeros de MuSK para formar dímeros activados. Sin embargo, es necesario mencionar que tanto los anticuerpos monovalentes como los divalentes tienen la capacidad de inhibir los agrupamientos de AChR inducidos por agrina.^{138,139}

Recientemente, se ha descrito que la IgG4 –pero no la IgG1 ni la IgG3– de pacientes con MG MuSK- tiene la capacidad de unirse *in vitro* a la UNM de ratones y se ha informado que la inyección de estos anticuerpos en ratones inmunodeficientes provocó parálisis.³¹ Otros estudios han demostrado que la IgG4 sérica de pacientes con MG con anticuerpos anti-MuSK bloqueó la unión de LRP4 a MuSK tanto en soporte sólido como en células que expresaban ambas proteínas.^{72,73}

Otro posible mecanismo a través del cual los anticuer-

pos anti-MuSK afectan el agrupamiento de los AChR en la membrana postsináptica es el bloqueo de la unión de MuSK y ColQ.^{138,140} Por otra parte, un modelo condicional de MuSK-KO,⁴⁰ que provocó la inactivación tardía de la expresión de MuSK en animales adultos, perturbó los agrupamientos de AChR y generó una desorganización de la UNM, incluida la membrana presináptica, similar a la observada en casos de MG con anticuerpos anti-MuSK. En su conjunto, estas evidencias demuestran que la MuSK es esencial para el mantenimiento de la integridad de la UNM.³⁹

LRP4

La LRP4 es un miembro de la familia de los receptores de lipoproteínas de baja densidad (LDLR, por su sigla en inglés), el cual tiene una extensa región extracelular con múltiples repeticiones EGF y LDLR, un dominio transmembrana y una corta región intracelular.^{41,42,141,142} La LRP4 desempeña un papel fundamental en la activación de la MuSK a través de su unión con agrina, lo que facilita el agrupamiento de AChR y la correcta conformación de la UNM.^{43,44,46}

Se ha comprobado tanto en pacientes miasténicos seronegativos dobles con anticuerpos anti-LRP4 como en modelos animales de LRP4 que las IgG tienen la capacidad de interactuar con la LRP4 en la membrana celular y/o reconocer la UNM *in vivo*^{5,7,10} e inhibir el agrupamiento de nuevos AChR inducido por agrina.^{7,10,143} Los anticuerpos anti-LRP4 no afectan, sin embargo, el agrupamiento de AChR ni la actividad basal de la MuSK,¹⁴³ por lo que se presume que no afectan la dimerización de esta última proteína.

Los anticuerpos de modelos inmunizados con LRP4 inhiben la activación de la MuSK inducida por agrina. El primer dominio con una hélice alfa es el lugar de unión de los anticuerpos anti-LRP4 a agrina, mientras que el cuarto y el quinto dominio LDLa y el tercer dominio con una hélice alfa corresponden a la MuSK.^{144,145}

A partir de ensayos *in vitro* que involucraron cultivos de miotubos C2C12 se han descrito nuevos mecanismos patológicos de estos anticuerpos: 1) la endocitosis de la LRP4 mediada por anticuerpos, que reduce los niveles de LRP4 en la superficie celular, así como la capacidad de respuesta de la UNM a la señalización de agrina; y 2) la lisis celular dependiente del complemento, la cual es mediada por los isotipos IgG1 e IgG3 anti-LRP4,¹⁴³ que tienen la capacidad de activar el complemento.

A pesar de que los mecanismos que inducen MG en los pacientes con anticuerpos anti-LRP4 han sido poco descritos, el anormal procesamiento postraslacional del extenso dominio extracelular puede hacer que la LRP4 pase a ser un antígeno. La generación de anticuerpos anti-LRP4 puede ser fruto de una reacción inflamatoria, que daña las fibras musculares y las neuronas motoras.¹⁴³ De hecho, los

autoanticuerpos anti-LRP4 se han detectado en pacientes con otras patologías neurológicas, pero sin síntomas de MG,¹⁰ y también pueden ser inducidos por antígenos microbianos o exógenos por mimetismo. Además, existe la posibilidad de que esta extensa región extracelular reaccione de forma cruzada con anticuerpos anti-ADN o anticuerpos anti-proteína P ribosomal.¹⁴³

Dok7

Las proteínas Dok funcionan como plataforma de acoplamiento en la formación de complejos de señalización en la membrana celular. Regulan activamente la transducción de señales y reclutan otras proteínas a través de su dominio de unión fosfotirosina y su dominio C-terminal. Este último contiene múltiples sitios potenciales de fosforilación de tirosinas y secuencias ricas en prolina para la unión de proteínas que contienen SH-2 y SH-3.⁴⁰

Dok7 interactúa con el dominio citoplasmático de la MuSK e induce su autofosforilación. En miotubos con deficiencia de MuSK, la transfección de formas mutadas de MuSK incapaces de interactuar con Dok7 no formó agrupamientos de AChR.¹¹⁷ Asimismo, el silenciamiento de Dok7 en miotubos C2C12 impidió la fosforilación de la MuSK y bloqueó la formación de agrupamientos de AChR. El tratamiento de estos miotubos con un vector adenoviral que codifica la proteína humana Dok7 (AAV-D7) rescató este fenotipo e incrementó la formación de agrupamientos de AChR.¹⁴⁶

El incremento de la expresión de Dok7 in vivo (modelo experimental Dok7-Tg) se ha asociado con un aumento de la activación de la MuSK y la consecuente formación de UNM en fibras musculares embrionarias.¹⁴⁷ Modelos murinos de Dok7-KO, que presentaron inmovilidad y murieron antes de nacer,¹¹⁷ se caracterizaron por la ausencia de agrupamientos de AChR en la UNM,^{117,121,147-149} lo que se asemeja al fenotipo del modelo de MuSK-KO. Por otra parte, la pérdida o la reducción de las funciones del gen Dok7 causan un tipo específico de CMS, conocido como MG con anticuerpos anti-Dok7 y caracterizado por la disminución del tamaño de la UNM a la mitad.^{121,148,150} Puesto que esta enfermedad no se relaciona con anomalías en la función o la densidad de los AChR ni con la alteración de la liberación cuántica por tamaño de la UNM,¹⁴⁶ algunos autores han propuesto clasificarla como una sinaptopatía, en vez de como una canalopatía.^{121,151}

Tid1

Durante la búsqueda de proteínas que interactuasen con la MuSK, se encontró un homólogo de la proteína supresora de tumor Tid56 en ratas y la proteína de choque térmico hsp40 en *Drosophila*, que se asocia constitutivamente con la MuSK y se denomina discos imaginales tumorales 1 (Tid1).¹⁵²

Tid1 se colocaliza con la MuSK y los AChR en la membrana postsináptica. La relevancia de esta proteína en la

formación de agrupamientos de AChR ha sido demostrada mediante el silenciamiento de su expresión en cultivos de miotubos, lo cual indujo una marcada alteración de dichos agrupamientos. Este efecto pudo revertirse a través de la transfección del gen normal que codifica Tid1,¹⁵² mientras que la transfección de formas mutantes de Tid1 no rescató el fenotipo. Estos hallazgos sugieren que Tid1 organiza la cascada que conduce al agrupamiento de AChR por interacciones con otras proteínas reguladoras, luego de que ocurre la cascada de señalización de la MuSK, ya que –según se ha documentado– activa una gran variedad de mediadores intracelulares, como pequeñas GTPasas Rac1 y RhoA o NFκB.^{153,154} Algunos de estos mediadores, como por ejemplo HSP90, se han relacionado con la fosforilación de AChR y la estabilización de rapsina,¹⁵⁵ lo que evidencia que el efecto de Tid1 en el agrupamiento de los AChR es posterior al de la MuSK.^{152,156}

Ciertos estudios in vivo han sugerido que Tid1 también desempeña un papel en el desarrollo y el mantenimiento de la UNM. Ratones Tid1-KO murieron el día 7 de su desarrollo embrionario. Dado que Tid1 se localiza en varios tipos celulares y diferentes tejidos¹⁵⁷ y se encuentra involucrada en una gran variedad de procesos intracelulares, como la reparación del ADN¹⁵⁸ y la senescencia,¹⁵⁹ o en vías de señalización, como las de NF-κB,¹⁵⁴ interferón,¹⁶⁰ y ras,¹⁵³ no es sorprendente que la supresión del gen que la codifica resulte en muerte temprana durante el desarrollo. Sin embargo, la supresión del gen Tid1 mediada por siARN en músculo de ratones adultos conllevó una profunda desorganización de los agrupamientos de AChR en la UNM y también dañó la transmisión neuromuscular, lo que indica que la expresión de Tid1 es esencial para el mantenimiento normal de las placas terminales.¹⁵²

En resumen, aun cuando la MuSK se considera la molécula clave en el agrupamiento de AChR, quizás sea más adecuado referirse al complejo MuSK-Dok7-Tid1 como principal transductor de las señales inducidas por agrina durante el desarrollo sináptico.

MODELOS ANIMALES

Los modelos animales han contribuido en gran medida a la comprensión de los mecanismos patológicos de la MG. Los investigadores Patrick y Lindstrom fueron los primeros en inducir MG en conejos mediante la inmunización con AChR procedentes del órgano eléctrico de una anguila (*Electrophorus electricus*) en presencia de adyuvante completo de Freund (CFA, por su sigla en inglés). Estos animales desarrollaron una grave parálisis muscular, que finalmente los condujo a la muerte.¹⁰² De esta manera, siguiendo los postulados de Witebsky-Rose-Koch,¹⁸ se comprobó que la inyección del antígeno de la MG en un huésped animal provoca la generación de autoanticuerpos,

que inducen una sintomatología similar a la de la enfermedad humana.^{20,161}

Modelos animales de MG con anticuerpos anti-AChR

A grandes rasgos, existen dos modelos experimentales de MG (tabla 4-1): uno de ellos se genera al inyectar antígeno para iniciar una respuesta inmune activa y se denomina MG autoinmune inducida experimentalmente; el otro involucra la inyección de anticuerpos, suero de un paciente con MG o suero de animales con MG autoinmune experimental y se denomina MG por transferencia pasiva.

En el modelo de MG autoinmune inducida experimentalmente, la inmunización activa con AChR u otras proteínas presentes en la UNM, junto con un adyuvante o coestimulador, provoca debilidad y fatiga muscular crónicas o de duración prolongada (fig. 4-7). En cambio, en el modelo de MG por transferencia pasiva, los anticuerpos anti-AChR u otras proteínas de la UNM producen debilidad y fatiga muscular transitorias.^{1,162-164} Los anticuerpos transferidos pueden ser IgG del suero de pacientes con MG, anticuerpos policlonales del modelo de MG autoinmune inducida experimentalmente o anticuerpos monoclonales producidos por células B inmortalizadas o por sistemas de expresión heteróloga.^{1,33,163,164}

La transferencia de IgG de pacientes con MG a ratones redujo el número de AChR funcionales en la UNM, a pesar de la existencia de un mecanismo de compensación que aumenta la síntesis de dichos receptores.¹⁶⁵⁻¹⁶⁷ Por otra parte, los anticuerpos monoclonales anti-AChR incapaces de unirse al complemento no suelen ser patogénicos, a menos que interfieran en la función del canal iónico.¹⁶⁸ Como se ha descrito anteriormente, el depósito de IgG y componentes del complemento está asociado con la pérdida de los AChR y las invaginaciones postsinápticas y, asimismo, con la acumulación de macrófagos en la UNM.^{1,162} En este sentido, en modelos de MG por transferencia pasiva, se ha comprobado que la entrada de células mononucleares a la UNM es dependiente de la presencia de anticuerpos y del complemento, un fenómeno que también se ha observado en la fase aguda de la MG autoinmune inducida experimentalmente (2 semanas posinmunización), pero que no suele ocurrir durante las fases tardías de la enfermedad.

El modelo de MG por transferencia pasiva ha sido utilizado para determinar: 1) los efectos del sexo, la raza y la edad en la susceptibilidad a la pérdida de AChR mediada por anticuerpos;¹⁰⁹ 2) la importancia de los niveles de expresión de las proteínas asociadas con AChR, como rapsina, respecto de la susceptibilidad a la pérdida de estos receptores por modulación antigénica;⁹⁴ y 3) el beneficio de los inhibidores del complemento en el tratamiento de la sintomatología clínica de la enfermedad.^{169,170}

Otros modelos animales

Los modelos descritos anteriormente se basan en el uso de AChR o anticuerpos anti-AChR, pero las mismas me-

todologías pueden aplicarse a otros antígenos descritos en casos de MG, como por ejemplo, las proteínas del eje agrina-LRP4-MuSK,^{143,273} Dok7,¹¹⁷ rapsina¹¹⁶ y agrina.⁵² Estos modelos presentan síntomas de debilidad muscular que, al igual que en los pacientes con MG, están relacionados con el número de AChR en la membrana postsináptica, la amplitud del potencial de acción y la falla general de la transmisión neuromuscular.

Modelos animales de MG con anticuerpos anti-MuSK

Los animales activamente inmunizados con MuSK desarrollan autoanticuerpos y debilidad muscular, de forma similar a los que reciben inyecciones de IgG aisladas de pacientes miasténicos con anticuerpos anti-MuSK (transferencia pasiva). El efecto primario de estos autoanticuerpos es la fragmentación y la reducción del tamaño de los agrupamientos de AChR, junto con la pérdida neta del contenido de MuSK y AChR en la UNM.^{73,136,274,275}

En los estudios iniciales de transferencia pasiva de anticuerpos, se usaron las IgG de pacientes seronegativos para anticuerpos anti-AChR, en los que más tarde se diagnosticó MG con anticuerpos anti-MuSK.²⁷⁶ El modelo de MG con anticuerpos anti-MuSK por transferencia pasiva más frecuentemente utilizado se basa en la inyección intraperitoneal de IgG en ratones (también se ha descrito la inyección intramuscular).²⁷⁷ El diseño experimental varía en cuanto a la dosis inyectada y el número y la frecuencia de inmunizaciones, así como en la procedencia o el isotipo de las inmunoglobulinas inyectadas.

Ratones inyectados durante 14 días con IgG (35-40 mg/día) de diferentes pacientes con MG con anticuerpos anti-MuSK mostraron una reducción del número de AChR, debilidad muscular, pérdida de peso y una progresiva disminución de la amplitud de los MEPP y EPP, pero no cambios en el umbral del potencial de acción de membrana.^{76,78,136,278} Por otro lado, la inyección de una dosis mayor de IgG (40-50 mg/día) durante un período de 5 días provocó una disminución de los EPP, aunque ésta no fue suficiente para poner en evidencia síntomas clínicos de debilidad, probablemente porque el factor de seguridad de la transmisión sináptica sólo permite que tales signos se manifiesten después que la amplitud de los EPP se ha reducido más de un 50%.^{77,278} La variabilidad en la gravedad de los efectos de los anticuerpos está relacionada con el estado clínico del paciente del que ellos han sido obtenidos para generar el modelo de MG por transferencia pasiva.

En cuanto al modelo de inmunización activa con MuSK, la inyección de fragmentos recombinantes del dominio extracelular de MuSK, procedentes de humanos,^{77,279} ratas,^{75,138,280,281} o ratones,^{275,282} ha provocado los típicos síntomas de MG. En ratas Lewis, el modelo es inducido por medio de una inmunización subcutánea con MuSK, emulsionada con CFA y acompañada de una inyección subcutánea de

Tabla 4-1. Comparación descriptiva de los modelos de MG por transferencia pasiva de anticuerpos (PTMG)⁶¹ y por inmunización activa con el inmunógeno (EAMG)¹⁷¹

	PTMG	EAMG
Metodología	Inyección intravenosa o intraperitoneal de anticuerpos anti-AChR	Inyección subcutánea cerca de la base de la cola de AChR purificados (40 µg/animal), mezclados con adyuvante completo de Freund (CFA)
Fuente del agente inmunizante	IgG aisladas de suero de pacientes con MG ^{21,172-176} Anticuerpos monoclonales generados por tecnología de hibridomas: mAb35, mAb198 ¹⁷⁷ y mAb3 ⁸⁹ (IgG de suero de pacientes con EAMG) ^{94,109,178-188}	Órgano eléctrico de diferentes especies de pez: <i>Torpedo californica</i> ^{97,189-193} <i>Torpedo marmorata</i> ¹⁹⁴⁻¹⁹⁵ <i>Electrophorus electricus</i> ^{102,193} Músculos desnervados de diferentes especies ^{1,194,196} Generación de AChR recombinantes mediante la clonación de péptidos humanos ¹⁹⁶⁻¹⁹⁸
Modelo experimental (especie)	Modelo agudo Rata (de Lewis hembra), ratón, mono rhesus	Modelo crónico Se recomienda el uso de ratas hembras de la cepa Lewis y de entre 8-10 semanas de edad, ya que se han observado diferencias en el grado de severidad según la cepa utilizada, ¹⁹⁹ así como diferente susceptibilidad a la degradación de los AChR en función de la edad y el sexo de los animales ²⁰⁰
Marco temporal para la observación de síntomas clínicos	48-72 horas posinducción	8 semanas posinducción
Estudios realizados	Desarrollo de nuevas terapias basadas en inhibición del complemento, cambio de anticuerpos y competencia de anticuerpos: <ul style="list-style-type: none"> • Cadena Fv de mAb35-DAF²⁰¹ • Inhibidor específico de C5^{181,202} • Anti C-5²⁰³ • Anti C-6⁹⁸ • Anticuerpo monoclonal anti-rat FcRn¹⁸⁴ • Papaína¹⁸⁵ • Aptámero ARN²⁰⁴ • Fragmento Fab¹⁸⁶ • Fragmentos recombinantes de la subunidad alfa del AChR²⁰⁵ • Anticuerpos desnaturalizantes para dirigidos contra la subunidad alfa del α AChR alfa²⁰⁶ • Alfa-fetoproteína²⁰⁷ • IgG4 637³³ • Sobreexpresión de rapsina⁸⁸ 	Estudio de los mecanismos de la enfermedad y su tratamiento: <ul style="list-style-type: none"> • Cambios electrofisiológicos^{28,29,193,298-217} • Reducción de AChR²¹⁸⁻²²² • Papel del complemento o su inhibición^{97,202,223} • Respuesta inmune a AChR²²⁴⁻²³⁴ • Inmunosupresión^{210,235-246} • Medicamentos conjugados específicos de antígeno^{247,248} • Bloqueo del receptor Fc neonatal para disminuir la estabilidad de autoanticuerpos¹⁸⁴ • Depleción de linfocitos por irradiación²⁴⁹ • Modulación inmunogénica²⁵⁰⁻²⁵⁴ • Citoquinas²⁵⁵⁻²⁵⁷ • Introducción de tolerancia por administración de AChR por diferentes vías²⁵⁸⁻²⁵² • Eliminación de células plasmáticas⁸⁸⁻²⁶³ • Inhibición de linfocitos²⁶⁴⁻²⁶⁹ • Amplificación de la señal neuromuscular²⁷⁰⁻²⁷¹ • Sobreexpresión de rapsina⁸⁸
Seguimiento y monitorización ¹⁷¹	Los animales son observados a diario y evaluados semanalmente (la frecuencia de monitorización puede incrementarse, si el animal presenta sintomatología) Peso: indicativo de pérdida de masa muscular, pero también de efectos secundarios de las terapias o las intervenciones experimentales en evaluación Fuerza: capacidad de escalar cuando el animal es sostenido por la cola y de agarrar repetidas veces una rejilla metálica de 300 g aprox. ⁸⁸ Valoración clínica: <ul style="list-style-type: none"> • 0: no presenta sintomatología • 1: presenta sintomatología tras ejercicio repetitivo • 2: presenta sintomatología sin ejercitación previa • 3: estado moribundo caracterizado por temblores, baja actividad, inmovilidad, incapacidad para mantener la cabeza erguida, problemas respiratorios y pérdida de peso. Una valoración clínica de 3 o una pérdida de peso superior al 20% del peso máximo en 48 horas son los principales criterios de punto final (eutanasia) definidos para estos modelos	
Valoración final del modelo	Electromiografía para medir la disminución del potencial de acción muscular compuesto, combinada con infusión intraperitoneal de curare para medir la debilidad muscular ²⁴⁵ Detección de anticuerpos anti-AChR en suero mediante RIA ¹ Titulación de los isotipos de anticuerpos anti-AChR por medio de ELISA ^{1,52} Inmunofluorescencia de la UNM para el estudio de AChR, proteínas asociadas con AChR y depósito del complemento Determinación de la concentración total de AChR en músculo ^{1,109} Análisis morfológico de la placa motora mediante microscopía electrónica ^{44,208,272} Estudio de poblaciones linfocitarias en diferentes órganos mediante citometría de flujo, luego de la aplicación de diferentes terapias (resultados no publicados)	



Figura 4-7. Modelo de MG autoinmune experimental en rata. En este caso, el modelo fue inducido en una rata de Lewis hembra, mediante una inyección subcutánea en la base de la cola de AChR purificados procedentes del órgano eléctrico de una raya *Torpedo californica*. La posición curva de la columna vertebral, la incapacidad de sostener la cabeza y la pérdida de peso son claros indicios de MG. Los animales con MG autoinmune experimental también suelen presentar baja actividad, temblores y dificultad para comer, beber y respirar.

pertussis.²⁸² En ratones, el modelo es generado mediante la inyección de la emulsión de MuSK-CFA en las almohadillas plantares y, típicamente, se requiere una segunda inmunización (refuerzo) para que la sintomatología de la enfermedad se evidencie por completo.^{75,77,138,281} Asimismo, es importante tener en cuenta la variabilidad en la respuesta inmune de las diferentes cepas murinas; por ejemplo, C57BL/6, AJ y bm12 son más susceptibles que BALB/c.⁷⁵ Estas diferencias se asocian con el hecho de que estas cepas generan una respuesta anti-MuSK predominantemente IgG1, que es el isotipo murino homólogo del isotipo IgG4 humano (en lo que respecta a la capacidad de activar el complemento).^{279,283} Por esta razón, se debe controlar el trasfondo genético de los animales utilizados para los modelos de MG con anticuerpos anti-MuSK, ya que puede afectar la inmunización tanto activa como pasiva, y se deben contemplar las diferencias en las subclases de IgG de distintas especies, porque afectan los mecanismos de la enfermedad.²¹

En conclusión, los anticuerpos anti-MuSK alteran la funcionalidad de este receptor por medio de mecanismos que no suelen incluir la activación del complemento, sino más bien la inhibición directa de la activación de la MuSK, lo cual provoca la desestabilización de los agrupamientos de AChR y la consecuente falla de la transmisión neuromuscular.

Modelos animales de MG con anticuerpos anti-LRP4

Con la finalidad de estudiar los mecanismos patológicos de los anticuerpos anti-LRP4, se han generado modelos de MG autoinmune inducida experimentalmente y MG por transfe-

rencia pasiva para esta proteína.¹⁴³ Dichos modelos presentan alteraciones en la estructura y déficits en la funcionalidad de la UNM, además de claras deficiencias en la transmisión neuromuscular.

El modelo de inmunización activa con LRP4 ha sido inducido en conejos y ratones AJ mediante una inyección inicial y 3 refuerzos. Estos animales recibieron inyecciones subcutáneas de LRP4 recombinante, emulsionado con CFA. El suero purificado de este modelo de inmunización activa también ha sido utilizado para la inducción del modelo por transferencia pasiva. Las IgG presentes en el suero fueron purificadas e inyectadas por vía intraperitoneal en ratones hembras de la cepa B6-D2 F1. Este modelo requirió una única inyección para desarrollar síntomas clínicos similares a los de la MG autoinmune inducida experimentalmente.¹⁴³

Los modelos de MG con anticuerpos anti-LRP4 desarrollan los síntomas clínicos característicos de la MG humana, incluidas debilidad y fatiga muscular, además de pérdida de peso. También evidencian reducción de los potenciales de acción muscular compuestos (CMAP, por sigla en inglés) tras la estimulación repetitiva y fragmentación, desorganización y pérdida de la inervación de la UNM. La membrana postsináptica presenta una menor densidad de AChR, así como una disminución de las típicas invaginaciones postsinápticas. Por otro lado, en la terminal nerviosa se reducen las vesículas que contienen ACh y su liberación hacia el espacio sináptico resulta comprometida, mientras que las ramas axonales aparecen alteradas o desestructuradas. Sin embargo, en un modelo de LRP4-KO en el que se eliminó la expresión de LRP4 en las motoneuronas (mediante el uso de un factor de transcripción crítico para la diferenciación de las motoneuronas, el HB9), el cual es conocido como HB9-LRP4^{-/-}, no se han observado diferencias en la formación de la UNM ni alteraciones electrofisiológicas, en comparación con los controles. A diferencia de los mutantes normales, estos animales sobrevivieron, a pesar de la reducción en el nervio motor. Estos resultados sugieren que cuando la proteína LRP4 está presente en el músculo, no es necesaria para la formación y la funcionalidad de la UNM.²⁸⁴

Los mecanismos patológicos propuestos para los anticuerpos anti-LRP4 incluyen la inhibición de la activación de la MuSK mediada por agrina, la inhibición del agrupamiento de los AChR, y la lisis celular mediada por el complemento.¹⁴³

Modelos genéticos

Otros modelos genéticos no basados en inmunizaciones han contribuido a incrementar el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos de la MG. La modificación genética del ADN de los animales es una herramienta muy útil para estudiar la función de las proteínas de la UNM. A continuación se explican algunos modelos basados en modificaciones de los genes (algunas de ellas

representadas en el CMS) que codifican las proteínas presentes en la UNM.

Dok7

Modelos animales de Dok7-KO fueron incapaces de moverse y respirar al nacer y murieron inmediatamente luego del parto. Además, sus membranas postsinápticas no presentaron agrupamientos de AChR, lo que se asemeja al fenotipo del modelo de MuSK-KO.¹¹⁷ Por otro lado, un modelo murino Dok7-Tg, en el cual la proteína estaba uniformemente sobreexpresada en el músculo esquelético, exhibió una mayor activación de la MuSK y una excesiva formación de UNM.¹⁴⁷

El modelo de Dok7-CMS es un *knockin* (KI) homocigota para la más prevalente de las mutaciones (1124_1127dpuTGCC).^{121,150,285-287} Modelos animales de Dok7^{KI/KI} tuvieron severa debilidad y murieron entre los días 13 y 20 del período posnatal, pero exhibieron un 25% de pérdida de masa corporal y problemas motrices desde el día 9 después del parto.¹⁴⁶ Un modelo heterocigota de Dok7-KI (Dok7^{+KI}) también presentó síntomas de debilidad, reducción del tamaño de las UNM y la carencia de las invaginaciones postsinápticas característica de los pacientes con Dok7-CMS.¹¹⁰ Al respecto, cabe mencionar que recientemente se ha evaluado una prometedora terapia génica con el vector adenoviral que codifica el gen humano de la proteína Dok7 (AAV-D7) en el modelo Dok7^{KI/KI}. Una única inyección intraperitoneal de este vector indujo la normalización de la UNM y un sustancial incremento de la fuerza muscular y la esperanza de vida en esos ratones.¹⁴⁶

Agrina y rapsina

Los fragmentos de agrina recombinante que contienen insertos en el extremo C terminal se denominan z-agrina y tienen una capacidad de agrupar los AChR en la membrana superior a la de los fragmentos que carecen de este inserto.²²⁸⁻²⁹⁰ En un modelo de agrina-KO, dos exones correspondientes a las regiones z fueron sustituidos por el gen de resistencia a la neomicina (neo).⁵² Los homocigotas mutantes se desarrollaron de forma normal hasta el estadio E18, pero murieron en el útero o nacieron muertos. La diferenciación postsináptica resultó profundamente dañada por la ausencia de agrina y los agregados de AChR asociados al nervio fueron más escasos y pequeños. La perturbación de los patrones de ramificación axonal, en este modelo, podría reflejar un deterioro de la señalización retrógrada de la maquinaria postsináptica u otro efecto diferente de la agrina. Tampoco hay que descartar que esto se deba al rol que desempeñan las restantes isoformas de agrina, las cuales también se encontraban reducidas en los mutantes. Otra alternativa descrita es la capacidad adhesiva de neuronas de la agrina, la cual podría inhibir el sobrecrecimiento de las neuritas.

Así pues, la deficiencia muscular de agrina promovería el crecimiento axonal excesivo en miotubos, lo que también se ha observado en modelos murinos de rapsina-KO, en los que el gen Rapsn fue alterado de forma dirigida.¹¹⁶ En este modelo de rapsina, los niveles de agrina no estuvieron reducidos y el núcleo sináptico no se especializó transcripcionalmente, por lo que falló el anclaje de los AChR.

Las diferencias entre los mutantes de agrina y los de rapsina hacen pensar en la posibilidad de que la agrina active dos vías de señalización diferentes: una en la que activa el agrupamiento de AChR a través de rapsina y la otra que modula la regulación transcripcional dependiente de ARIA, candidato inductor de la expresión génica de los AChR.²⁹¹

Consideraciones generales sobre el uso de modelos animales

Es importante resaltar que la UNM de humanos y la de roedores difieren tanto en su estructura como en su función.²⁹² Los hallazgos de las investigaciones básicas y preclínicas con animales permiten el desarrollo de nuevos y mejores tratamientos. No obstante, el fracaso de los ensayos clínicos basados en los resultados obtenidos de modelos animales es frecuente. Además de las limitaciones intrínsecas del uso de animales para mimetizar enfermedades humanas, contribuyen a este fracaso la falta de reproducibilidad y la pérdida del control de calidad.^{293,294} Por estos motivos, es importante estandarizar las metodologías para la inducción de modelos animales, a fin de incrementar la coherencia de los procedimientos y mejorar la evaluación de los modelos experimentales.^{61,171,273} Esto facilitará la reproducibilidad de los experimentos realizados en diferentes laboratorios y contribuirá a estandarizar la comparación de los resultados de diferentes estudios.

RESUMEN

La UNM está organizada para una óptima transmisión de la señal desde el nervio hasta el músculo, donde se encuentran situados los AChR formando densos agrupamientos anclados en la membrana postsináptica.

En los pacientes con MG, esta compleja estructura se ve alterada, desorganizada y dañada por la presencia de autoanticuerpos dirigidos contra las proteínas presentes en la sinapsis. Los antígenos más representados son el AChR y la MuSK, seguidos de la LRP4 y otros antígenos que aún no se conocen.

Los principales cambios que se pueden observar son: 1) una reducción de la cantidad, el tamaño y la densidad de los agrupamientos de AChR; y 2) la lisis de la membrana postsináptica con una disminución e incluso la eliminación total de los pliegues postsinápticos, lo que resulta en un fallo de la transmisión neuromuscular y da lugar a los

síntomas clásicos de la MG, como la debilidad y la fatiga muscular.

El isotipo de las inmunoglobulinas presentes en el suero de los pacientes puede variar: la IgG1 y la IgG3 son las más abundantes en los casos de MG con anticuerpos anti-AChR; la IgG4 es la más expresada en los pacientes con MG con anticuerpos anti-MuSK y es diferencialmente capaz de intercambiar el brazo Fab y generar anticuerpos biespecíficos; por último, la IgG1 y la IgG2 son las más representadas en los casos de MG con anticuerpos anti-LRP4. Estas diferencias determinan variaciones en los mecanismos mediante los cuales los anticuerpos afectan la UNM.

Los principales mecanismos de acción de los anticuerpos son:

1. Modulación antigénica: los anticuerpos divalentes entrecruzan dos moléculas de AChR adyacentes y llevan a la internalización y degradación de los receptores.
2. Activación del complemento: el depósito de complemento o de sus componentes conlleva la lisis de la membrana postsináptica. Este mecanismo es llevado a cabo por la IgG1 y la IgG3, que poseen una gran capacidad de fijación del complemento.
3. Bloqueo funcional de la interacción proteica: consiste en el bloqueo de las interacciones entre ACh-AChR, agrina-LRP4-rapsina-AChR o agrina-LRP4-MuSK, que permiten la correcta señalización para la síntesis de todos los componentes necesarios en la UNM y sus mecanismos.
4. Pérdida de proteínas asociadas: el ataque de los autoanticuerpos no afecta únicamente la diana antigénica; proteínas como utrofina, rapsina, LRP4, Dok7 y Tid1 contribuyen a la fisiopatología de la MG y no favorecen la regeneración de las zonas dañadas.

El uso de modelos *in vitro* e *in vivo* permite llevar a cabo investigaciones para descifrar los mecanismos que subyacen a la patología, desarrollar nuevos fármacos, etc. En cuanto a los modelos animales de MG, dos son los principales: uno de inmunización activa o MG autoinmune inducida experimentalmente, basado en la inyección del antígeno, y otro de transferencia pasiva, en el que se inyectan las IgG del suero de otros individuos (por ej., pacientes u otros animales con MG autoinmune inducida experimentalmente). Ambos han sido aplicados para AChR, MuSK y LRP4. También existen modelos *knockout* o *knockin*, que han permitido y siguen permitiendo incrementar el conocimiento sobre estas proteínas y su papel fisiológico.

Referencias

1. Lindstrom J, Seybold ME, Lennon VA, Whittingham S, Duane DD. Antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis: prevalence, clinical correlates and diagnostic values. *Neurology* 1976;26:1054-9.
2. Hoch W, McConville J, Helms S, Newsom-Davis J, Melms A, Vincent A. Auto-antibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. *Nat Med* 2001;7(3):365-8.
3. Lavrnic D, Losen M, Vujic A, De Baets M, Hajdukovic L, Stojanovic V, et al. The features of myasthenia gravis with autoantibodies to MuSK. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 2005;76(8):1099-102.
4. Evoli A, Padua L. Diagnosis and therapy of myasthenia gravis with antibodies to muscle-specific kinase. *Autoimmunity reviews* 2013;12(9):931-5.
5. Higuchi O, Hamuro J, Motomura M, Yamanashi Y. Autoantibodies to low-density lipoprotein receptor-related protein 4 in myasthenia gravis. *Annals of Neurology* 2011;69(2):418-22.
6. Cossins J, Belaya K, Zoltowska K, Konecny I, Maxwell S, Jacobson L, et al. The search for new antigenic targets in myasthenia gravis. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2012;1275(1):123-8.
7. Pevzner A, Schoser B, Peters K, Cosma N-C, Karakatsani A, Schalke B, et al. Anti-LRP4 autoantibodies in AChR- and MuSK-antibody-negative myasthenia gravis. *J Neurol* 2012;259(3):427-35.
8. Zisimopoulou P, Evangelakou P, Tzartos J, Lazaridis K, Zouvelou V, Mantegazza R, et al. A comprehensive analysis of the epidemiology and clinical characteristics of anti-LRP4 in myasthenia gravis. *Journal of Autoimmunity* 2014;52:139-45.
9. Rodríguez Cruz PM, Al-Hajjar M, Huda S, et al. CLinical features and diagnostic usefulness of antibodies to clustered acetylcholine receptors in the diagnosis of seronegative myasthenia gravis. *JAMA Neurology* 2015;72(6):642-9.
10. Zhang B, Tzartos JS, Belimezi M, et al. Autoantibodies to lipoprotein-related protein 4 in patients with double-seronegative myasthenia gravis. *Archives of Neurology* 2012;69(4):445-51.
11. Gasperi C, Melms A, Schoser B, Zhang Y, Meltoranta J, Risson V, Schaeffer L, Schalke B, Kroger S. Anti-agrin autoantibodies in myasthenia gravis. *Neruology* 2014;82:1976-83.
12. Zhang B, Shen C, Bealmear B, Ragheb S, Xiong WC, Lewis RA, et al. Autoantibodies to agrin in myasthenia gravis patients. *PLoS ONE* 2014;9(3):e91816.
13. Gallardo E, Martínez-Hernández E, Titulaer MJ, Huijbers MG, Martínez MA, Ramos A, et al. Cortactin autoantibodies in myasthenia gravis. *Autoimmunity reviews* 2014;13(10):1003-7.
14. Marx A, Wilisch A, Schultz A, Greiner A, Magi B, Pallini V, et al. Expression of neurofilaments and of a titin epitope in thymic epithelial tumors. Implications for the pathogenesis of myasthenia gravis. *The American Journal of Pathology* 1996;148(6):1839-50.
15. Baggi F, Andreetta F, Antozzi C, Simoncini O, Confalonieri P, Labeit S, et al. Anti-titin and antiryanodine receptor antibodies in myasthenia gravis patients with thymoma. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1998;841(1):538-41.
16. Yamamoto A, Gajdos P, Eymard B, et al. Anti-titin antibodies in myasthenia gravis: Tight association with thymoma and heterogeneity of nonthymoma patients. *Archives of Neurology* 2001;58(6):885-90.
17. Giraud M, Beaurain G, Yamamoto AM, Eymard B, Tranchant C, Gajdos P, Garchon HJ. Linkage of HLA to myasthenia gravis and genetic heterogeneity depending on anti-titin antibodies. *Neruology* 2001;57(9):1555-60.

18. Witebsky E, Rose NR, Terplan K, Paine JR, Egan RW. Chronic thyroiditis and autoimmunization. *J Am Med Assoc* 1957;164:1439-47.
19. Rose NR, Bona C. Defining criteria for autoimmune diseases (Witebsky's postulates revisited). *Immunol Today* 1993;14:426-30.
20. Toyka KV, Brachman DB, Pestronk A, Kao I. Myasthenia gravis: passive transfer from man to mouse. *Science* 1975;190:397-9.
21. Gomez AM, Van Den Broeck J, Vrolix K, Janssen SP, Lemmens MA, Van Der Esch E, et al. Antibody effector mechanisms in myasthenia gravis-pathogenesis at the neuromuscular junction. *Autoimmunity reviews* 2010;43:353-70.
22. Tüzün E, Christadoss P. Complement associated pathogenic mechanisms in myasthenia gravis. *Autoimmunity reviews* 2013;12(9):904-11.
23. Changeux JP D-TA, Chemouilli P. Acetylcholine receptor: An allosteric protein. *Science* 1984;225(4668):1335-45.
24. Lefvert AK, Cuénoud S, Fulpius BW. Binding properties and subclass distribution of anti-acetylcholine receptor antibodies in myasthenia gravis. *J Neuroimmunol* 1981;1(1):125-35.
25. Vincent A, Newsom-Davis J. Acetylcholine receptor antibody characteristics in myasthenia gravis I. Patients with generalized myasthenia or disease restricted to ocular muscles. *Clinical and Experimental Immunology* 1982;49(2):257-65.
26. Rødgaard A, Nielsen FC, Djurup R, Somnier F, Gammeltoft S. Acetylcholine receptor antibody in myasthenia gravis: predominance of IgG subclasses 1 and 3. *Clinical and Experimental Immunology* 1987;67(1):82-8.
27. Drachman DB. Myasthenia gravis. *New Engl J Med* 1994;330:1797-810.
28. Plomp JJ, Van Kempen GT, De Baets MB, Graus YM, Kuks JB, Molenaar PC. Acetylcholine release in myasthenia gravis: regulation at single end-plate level. *Ann Neurol* 1995 May;37(5):627-36.
29. Molenaar PC, Polak RL, Miledi R, Alema S, Vincent A, Newsom-Davis J. Acetylcholine in intercostal muscle from myasthenia gravis patients and in rat diaphragm after blockade of acetylcholine receptors. In: Stanislaw T. *Progress in Brain Research*. Volume 49 Amsterdam: Elsevier / North Holland Biomedical Press, 1979, p. 449-58.
30. McConville J, Farrugia ME, Beeson D, Kishore U, Metcalf R, Newsom-Davis J, et al. Detection and characterization of MuSK antibodies in seronegative myasthenia gravis. *Annals of Neurology* 2004;55:580-4.
31. Klooster R, Plomp JJ, Huijbers MG, Niks EH, Straasheijm KR, Detmers FJ, et al. Muscle-specific kinase myasthenia gravis IgG4 autoantibodies cause severe neuromuscular junction dysfunction in mice. *Brain* 2012;135:1081-101.
32. Evoli A, Tonali PA, Padua L, Monaco ML, Scuderi F, Batocchi AP, et al. Clinical correlates with anti-MuSK antibodies in generalized seronegative myasthenia gravis. *Brain* 2003 Oct;126(Pt 10):2304-11.
33. van der Neut Kolfschoten M, Schuurman J, Losen M, Bleeker WK, Martinez-Martinez P, Vermeulen E, et al. Anti-inflammatory activity of human IgG4 antibodies by dynamic Fab arm exchange. *Science* 2007 Sep 14;317(5844):1554-7.
34. Shiraishi H, Motomura M, Yoshimura T, Fukudome T, Fukuda T, Nakao Y, et al. Acetylcholine receptors loss and postsynaptic damage in MuSK antibody-positive myasthenia gravis. *Annals of Neurology* 2005;57(2):289-93.
35. Selcen D, Fukuda T, Shen XM, Engel AG. Are MuSK antibodies the primary cause of myasthenic symptoms? *Neurology* 2004;62(11):1945-50.
36. Kuwabara S, Nemoto Y, Misawa S, Takahashi H, Kawaguchi N, Hattori T. Anti-MuSK-positive myasthenia gravis: neuromuscular transmission failure in facial and limb muscles. *Acta Neurologica Scandinavica* 2007;115(2):126-8.
37. Stickler DE, Massey JM, Sanders DB. MuSK-antibody positive myasthenia gravis: Clinical and electrodiagnostic patterns. *Clinical Neurophysiology* 2005;116(9):2065-8.
38. Farrugia ME, Kennett RP, Newsom-Davis J, Hilton-Jones D, Vincent A. Single-fiber electromyography in limb and facial muscles in muscle-specific kinase antibody and acetylcholine receptor antibody myasthenia gravis. *Muscle & Nerve* 2006;33(4):568-70.
39. Kong XC, Barzaghi P, Ruegg MA. Inhibition of synapse assembly in mammalian muscle in vivo by RNA interference. *EMBO Rep* 2004 Feb;5(2):183-8.
40. Hesser BA, Henschel O, Witzemann V. Synapse disassembly and formation of new synapses in postnatal muscle upon conditional inactivation of MuSK. *Molecular and Cellular Neuroscience*. 2006;31(3):470-80.
41. Johnson EB, Hammer RE, Herz J. Abnormal development of the apical ectodermal ridge and polysyndactyly in *Megf7*-deficient mice. *Human Molecular Genetics* 2005 Nov 15;14(22):3523-38.
42. Tian Q-B, Suzuki T, Yamauchi T, Sakagami H, Yoshimura Y, Miyazawa S, et al. Interaction of LDL receptor-related protein 4 (LRP4) with postsynaptic scaffold proteins via its C-terminal PDZ domain-binding motif, and its regulation by Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase II. *European Journal of Neuroscience* 2006;23(11):2864-76.
43. Kim N, Stiegler AL, Cameron TO, Hallock PT, Gomez AM, Huang JH, et al. *Lrp4* Is a Receptor for agrin and forms a complex with MuSK. *Cell* 2008 Oct 17;135(2):334-42.
44. Zhang B, Luo S, Wang Q, Suzuki T, Xiong WC, Mei L. LRP4 serves as a coreceptor of agrin. *Neuron* 2008 Oct 23;60(2):285-97.
45. Yumoto N, Kim N, Burden SJ. *Lrp4* is a retrograde signal for presynaptic differentiation at neuromuscular synapses. *Nature* 2012 Aug 01;489(7416):438-42.
46. Weatherbee SD, Anderson KV, Niswander LA. LDL-receptor-related protein 4 is crucial for formation of the neuromuscular junction. *Development* 2006 Dec 15;133(24):4993-5000.
47. Wu H, Lu Y, Shen C, Patel N, Gan L, Xiong Wen C, et al. Distinct roles of muscle and motoneuron LRP4 in neuromuscular junction formation. *Neuron* 2012;75(1):94-107.
48. Ahn Y, Sims C, Logue JM, Weatherbee SD, Krumlauf R. *Lrp4* and *wis* interplay controls the formation and patterning of mammary and other skin appendage placodes by modulating Wnt signaling. *Development* 2013 Febr 1;140(3):583-93.
49. Karner CM, Dietrich MF, Johnson EB, Kappesser N, Tennert C, Percin F, et al. *Lrp4* regulates initiation of ureteric budding and is crucial for kidney formation – a mouse model for cenani-lenz syndrome. *PLoS One* 2010 Apr 29;5(4):e10418.
50. Kummer TT, Misgeld T, Sanes JR. Assembly of the postsyn-

- aptic membrane at the neuromuscular junction: paradigm lost. *Current Opinion in Neurobiology* 2006;16(1):74-82.
51. Huzé C, Bauché S, Richard P, Chevessier F, Goillot E, Gaudon K, et al. Identification of an agrin mutation that causes congenital myasthenia and affects synapse function. *The American Journal of Human Genetics* 2009 Aug 14;85(2):155-67.
 52. Gautam M, Noakes PG, Moscoso L, Rupp F, Scheller RH, Merlie JP, et al. Defective neuromuscular synaptogenesis in agrin-deficient mutant mice. *Cell* 1996 May 17;85(4):525-35.
 53. Conti-Fine BM, Milani M, Kaminski HJ. Myasthenia gravis: past, present, and future. *Journal of Clinical Investigation* 2006 Nov 01;116(11):2843-54.
 54. Bruggemann M, Williams GT, Bindon CI, Clark MR, Walker MR, Jefferis R, Waldmann H, Neuberger MS. Comparison of the effector functions of human immunoglobulins using a matched set of chimeric antibodies. *The Journal of Experimental Medicine* 1987;166(5):1351-61.
 55. Dangl JL, Wensel TG, Morrison SL, Stryer L, Herzenberg LA, Oi VT. Segmental flexibility and complement fixation of genetically engineered chimeric human, rabbit and mouse antibodies. *The EMBO Journal*. 1988;7(7):1989-94.
 56. Tao MH CS, Morrison SL. The differential ability of human IgG1 and IgG4 to activate complement is determined by the COOH-terminal sequence of the CH2 domain. *The Journal of Experimental Medicine* 1991;173(4):1025-8.
 57. Tan LK, Shopes RJ, Oi VT, Morrison SL. Influence of the hinge region on complement activation, C1q binding, and segmental flexibility in chimeric human immunoglobulins. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1990;87(1):162-6.
 58. Tzartos SJ, Lindstrom JM. Monoclonal antibodies used to probe acetylcholine receptor structure: localization of the main immunogenic region and detection of similarities between subunits. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1980;77(2):755-9.
 59. Whiting PJ, Vincent, A., Newsom-Davis, J. Myasthenia gravis: monoclonal antihuman acetylcholine receptor antibodies used to analyze antibody specificities and responses to treatment. *Neurology* 1986;36(5):612-17.
 60. Kordas G, Lagoumintzis G, Sideris S, Poulas K, Tzartos SJ. Direct proof of the in vivo pathogenic role of the AChR autoantibodies from myasthenia gravis patients. *PLoS One* 2014 Sept 26;9(9):e108327.
 61. Kusner LL, Losen M, Vincent A, Lindstrom J, Tzartos S, Lazaridis K, et al. Guidelines for pre-clinical assessment of the acetylcholine receptor-specific passive transfer myasthenia gravis model. Recommendations for methods and experimental designs. *Experimental Neurology* 2015 Aug;270:3-10.
 62. Newsom-Davis J, Wilson SG, Vincent A, Ward CD. Long-term effects of repeated plasma exchange in myasthenia gravis. *Lancet* 1979;1(8114):464-8.
 63. Boneva N, Frenkian-Cuvelier M, Bidault J, Brenner T, Berrih-Aknin S. Major pathogenic effects of anti-MuSK antibodies in myasthenia gravis. *Journal of Neuroimmunology* 2006;177(1-2):119-31.
 64. Leite MI, Jacob S, Viegas S, Cossins J, Clover L, Morgan BP, et al. IgG1 antibodies to acetylcholine receptors in 'seronegative' myasthenia gravis. *Brain* 2008 May 31;131(7):1940-52.
 65. Schuurman J, Van Ree R, Perdok GJ, Van Doorn HR, Tan KY, Aalberse RC. Normal human immunoglobulin G4 is bispecific: it has two different antigen-combining sites. *Immunology*. 1999 Aug 20;97(4):693-8.
 66. Petersen JGL, Dorrington KJ. An in vitro system for studying the kinetics of interchain disulfide bond formation in immunoglobulin G. *Journal of Biological Chemistry* 1974 September 10;249(17):5633-41.
 67. Angal S KD, Bodmer MW, Turner A, Lawson AD, Roberts G, Pedley B, Adair JR. A single amino acid substitution abolishes the heterogeneity of chimeric mouse/human (IgG4) antibody. *Mol Immunol* 1993;30(1):105-8.
 68. van der Zee JS, van Swieten P, Aalberse RC. Inhibition of complement activation by IgG4 antibodies. *Clinical and Experimental Immunology* 1986;64(2):415-22.
 69. Sahashi K EA, Lambert EH, Howard FM, Jr. Ultrastructural localization of the terminal and lytic ninth complement component (C9) at the motor end-plate in myasthenia gravis. *J Neuropathol Exp Neurol* 1980;39(2):160-72.
 70. Drachman DB, Angus CW, Adams RN, Michelson JD, Hoffman GJ. Myasthenic antibodies cross-link acetylcholine receptors to accelerate degradation. *New England Journal of Medicine* 1978;298(20):1116-22.
 71. Heinemann S, Bevan S, Kullberg R, Lindstrom J, Rice J. Modulation of acetylcholine receptor by antibody against the receptor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1977;74(7):3090-4.
 72. Koneczny I, Cossins J, Waters P, Beeson D, Vincent A. MuSK myasthenia gravis IgG4 disrupts the interaction of LRP4 with musk but both igg4 and igg1-3 can disperse preformed agrin-independentachr clusters. *PLOS One* 2013;11:e80695.
 73. Huijbers MG, Zhang W, Klooster R, Niks EH, Friese MB, Straasheijm IR, et al. MuSK IgG4 auto-antibodies cause myasthenia gravis by inhibiting binding between MuSK and Lrp4. *PNAS*. 2013;110:20783-8.
 74. Kim N, Burden SJ. MuSK controls where motor axons grow and form synapses. *Nature Neuroscience* 2008;11:19-27.
 75. Jha S, Xu K, Maruta T, Oshima M, Mosier DR, Atassi MZ, et al. Myasthenia gravis induced in mice by immunization with the recombinant intracellular domain of rat muscle-specific kinase (MuSK). *J Neuroimmunol* 2006;175:107-17.
 76. Cole RN, Reddel SW, Gervasio OL, Phillips WD. Anti-MuSK patient antibodies disrupt the mouse neuromuscular junction. *Annals of Neurology* 2008;63(6):782-9.
 77. Viegas S, Jacobson L, Waters P, Cossins J, Jacob S, Leite MI, et al. Passive and active immunization models of MuSK-Ab positive myasthenia: Electrophysiological evidence for pre and postsynaptic defects. *Exp Neurol* 2012;234:506-12.
 78. Morsch M, Reddel SW, Ghazanfari N, Toyka KV, Phillips WD. Muscle specific kinase autoantibodies cause synaptic failure through progressive wastage of postsynaptic acetylcholine receptors. *Experimental Neurology* 2012;237:286-95.
 79. Pumplin DW, Drachman DB. Myasthenic patients' IgG causes redistribution of acetylcholine receptors: Freezefracture studies. *J Neurosci* 1983;3(3):576-84.
 80. Drachman DB, Adams RN, Josifek LF, Self SG. Functional activities of autoantibodies to acetylcholine receptors and the clinical severity of myasthenia gravis. *New England Journal of Medicine* 1982;307(13):769-75.

81. Kao I, Drachman DB. Myasthenic immunoglobulin accelerates acetylcholine receptor degradation. *Science* 1977;196(4289):527-9.
82. Stanley EF, Drachman DB. Effect of myasthenic immunoglobulin on acetylcholine receptors of intact mammalian neuromuscular junctions. *Science* 1978;200(4347):1285-7.
83. Howard FM, Lennon VA, Finley JON, Matsumoto J, Elveback LR. Clinical correlations of antibodies that bind, block, or modulate human acetylcholine receptors in myasthenia gravis. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1987;505(1):526-38.
84. Conti-Tronconi B, Tzartos S, Lindstrom J. Monoclonal antibodies as probes of acetylcholine receptor structure. 2. Binding to native receptor. *Biochemistry* 1981;20(8):2181-91.
85. Michaelsen TE, Garred P, Aase A. Human IgG subclass pattern of inducing complement-mediated cytolysis depends on antigen concentration and to a lesser extent on epitope patchiness, antibody affinity and complement concentration. *European Journal of Immunology* 1991;21(1):11-6.
86. Corey AL, Richman DP, Agius MA, Wollmann RL. Refractoriness to a second episode of experimental myasthenia gravis. Correlation with AChR concentration and morphologic appearance of the postsynaptic membrane. *The Journal of Immunology* 1987 May 15;138(10):3269-75.
87. Engel AG, Arahata K. The membrane attack complex of complement at the endplate in myasthenia gravis. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1987;505(1):326-32.
88. Martínez-Martínez P, Losen M, Duimel H, Frederik P, Spaans F, Molenaar P, et al. Overexpression of rapsyn in rat muscle increases acetylcholine receptor levels in chronic experimental autoimmune myasthenia gravis. *The American Journal of Pathology* 2007;170(2):644-57.
89. Lennon VA, Lambert EH. Monoclonal autoantibodies to acetylcholine receptors: evidence for a dominant idotype and requirement of complement for pathogenicity. *Ann NY Acad Sci* 1981;377:77-96.
90. Aharonov A, Tarrab-Hazdai R, Abramsky O, Fuchs S. Humoral antibodies to acetylcholine receptor in patients with myasthenia gravis. *The Lancet* 1975 Aug 23;306(7930):340-2.
91. Engel AG, Lambert EH, Howard FM. Immune complexes (IgG and C3) at the motor end-plate in myasthenia gravis: Ultrastructural and light microscopic localization and electrophysiologic correlations. *Mayo Clin Proc* 1977;52(5) 267-80.
92. Mozrzymas JW, Lorenzon P, Riviera AP, Tedesco F, Ruzzier F. An electrophysiological study of the effects of myasthenia gravis sera and complement on rat isolated muscle fibres. *J Neuroimmunol* 1993;45(1-2):155-62.
93. Losen M, Martínez-Martínez P, Phernambucq M, Schuurman J, Parren PWHI, De Baets MH. Treatment of myasthenia gravis by preventing acetylcholine receptor modulation. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2008;1132(1):174-9.
94. Losen M, Stassen MH, Martínez-Martínez P, Machiels BM, Duimel H, Frederik P, et al. Increased expression of rapsyn in muscles prevents acetylcholine receptor loss in experimental autoimmune myasthenia gravis. *Brain* 2005 Oct;128(Pt 10):2327-37.
95. Nakano S, Engel AG. Myasthenia gravis: quantitative immunocytochemical analysis of inflammatory cells and detection of complement membrane attack complex at the endplate in 30 patients. *Neurology* 1993;43:1167-72.
96. Huda R, Tüzün E, Christadoss P. Complement C2 siRNA mediated therapy of myasthenia gravis in mice. *Journal of Autoimmunity* 2013;42:94-104.
97. Lennon VA, Seybold ME, Lindstrom JM, Cochrane C, Ulevitch R. Role of complement in the pathogenesis of experimental autoimmune myasthenia gravis. *J Exp Med* 1978 Apr 1;147(4):973-83.
98. Biesecker G, Gomez CM. Inhibition of acute passive transfer experimental autoimmune myasthenia gravis with Fab antibody to complement C6. *The Journal of Immunology* 1989 April 15;142(8):2654-9.
99. Piddlesden SJ, Jiang S, Levin JL, Vincent A, Morgan BP. Soluble complement receptor 1 (sCR1) protects against experimental autoimmune myasthenia gravis. *Journal of Neuroimmunology* 1996;71(1-2):173-7.
100. Christadoss P. C5 gene influences the development of murine myasthenia gravis. *The Journal of Immunology* 1988 April 15;140(8):2589-92.
101. Karachunski PI, Ostlie NS, Monfardini C, Conti-Fine BM. Absence of IFN- γ or IL-12 has different effects on experimental myasthenia gravis in C57BL/6 mice. *The Journal of Immunology* 2000 May 15;164(10):5236-44.
102. Patrick J, Lindstrom J. Autoimmune response to acetylcholine receptor. *Science* 1973 May 25;180(4088):871-2.
103. Almon RR, Andrew CG, Appel SH. Serum globulin in myasthenia gravis: inhibition of alpha-bungarotoxin binding to acetylcholine receptors. *Science* 1974;186(4158):55-7.
104. Shibuya N, Mori K, Nakazawa Y. Serum factor blocks neuromuscular transmission in myasthenia gravis: electrophysiologic study with intracellular microelectrodes. *Neurology* 1978;28(8):804-11.
105. Buffer J, PitzR, Czep M, Wick M, Franke C. Purified IgG from seropositive and seronegative patients with myasthenia gravis reversibly blocks currents through nicotinic acetylcholine receptor channels. *Ann Neurol* 1988;43(4):458-64.
106. Vincent A. Seronegative myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci* 1993;681:529-38.
107. Gomez CM, Richman DP. Anti-acetylcholine receptor antibodies directed against the alpha-bungarotoxin binding site induce a unique form of experimental myasthenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1983;80(13):4089-93.
108. Whiting PJ, Vincent A, Newsom-Davis J. Acetylcholine receptor antibody characteristics in myasthenia gravis. Fractionation of alpha-bungarotoxin binding site antibodies and their relationship to IgG subclass. *J Neuroimmunol* 1983;5(1):1-9.
109. Hoedemaekers A, Bessereau JL, Graus Y, Guyon T, Changeux JP, Berrih-Aknin S, et al. Differential susceptibility of young and old rat neuromuscular junctions to antibody-mediated AChR degradation in experimental autoimmune myasthenia gravis. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1998;841(1):550-4.
110. Slater CR, Fawcett PRW, Walls TJ, Lyons PR, Bailey SJ, Beeson D, et al. Pre- and post-synaptic abnormalities associated with impaired neuromuscular transmission in a group of patients with 'limb-girdle myasthenia'. *Brain* 2006 Aug;129(Pt 8):2061-76.
111. Martínez-Martínez P, Phernambucq M, Steinbusch L, Schaeffer L, Berrih-Aknin S, Duimel H, et al. Silencing

- rapsyn in vivo decreases acetylcholine receptors and augments sodium channels and secondary postsynaptic membrane folding. *Neurobiology of Disease*. 2009;35(1):14-23.
112. Ito H, Yoshimura T, Satoh A, Takino H, Tsujihata M, Nagataki S. Immunohistochemical study of utrophin and dystrophin at the motor end-plate in myasthenia gravis. *Act Neuropathol* 1996;92(1):14-8.
 113. Engel AG, Sine SM. Current understanding of congenital myasthenic syndromes. *Current Opinion in Pharmacology*. 2005;5(3):308-21.
 114. Palace J, Beeson D. The congenital myasthenic syndromes. *Journal of Neuroimmunology* 2008 Sept 15;201-202:2-5.
 115. DeChiara TM, Bowen DC, Valenzuela DM, Simmons MV, Poueymirou WT, Thomas S, et al. The receptor tyrosine kinase MuSK is required for neuromuscular junction formation in vivo. *Cell* 1996 May 17;85(4):501-12.
 116. Gautam M, Noakes PG, Mudd J, Nichol M, Chu GC, Sanes JR, et al. Failure of postsynaptic specialization to develop at neuromuscular junctions of rapsyn-deficient mice. *Nature* 1995;377(6546):232-6.
 117. Okada K, Inoue A, Okada M, Murata Y, Kakuta S, Jigami T, et al. The muscle protein Dok-7 is essential for neuromuscular synaptogenesis. *Science* 2006 June 23;312(5781):1802-5.
 118. Glass DJ, Bowen DC, Stitt TN, Radziejewski C, Bruno J, Ryan TE, et al. Agrin acts via a MuSK receptor complex. *Cell* 1996;85(4):513-23.
 119. Burke G, Cossins J, Maxwell S, Owens G, Vincent A, Robb S, Nicolle M, Hilton-Jones D, et al. Rapsyn mutations in hereditary myasthenia: Distinct early- and late-onset phenotypes. *Neurology* 2003;61(6):826-8.
 120. Chevessier F, Faraut B, Ravel-Chapuis A, Richard P, Gaudon K, Bauche S, Prioleau C, et al. MUSK, a new target for mutations causing congenital myasthenic syndrome. *Hum Mol Genet* 2004;13(24):3229-40.
 121. Beeson D, Higuchi O, Palace J, Cossins J, Spearman H, Maxwell S, et al. Dok-7 mutations underlie a neuromuscular junction synaptopathy. *Science* 2006 September 29;313(5795):1975-8.
 122. Noakes PG, Gautam M, Mudd J, Sanes JR, Merlie JP. Aberrant differentiation of neuromuscular junctions in mice lacking α -laminin/laminin [beta]2. *Nature* 1995;374(6519):258-62.
 123. Maselli RA, Ng JJ, Anderson JA, Cagney O, Arredondo J, Williams C, et al. Mutations in LAMB2 causing a severe form of synaptic congenital myasthenic syndrome. *Journal of Medical Genetics*. 2009 Febr 20;46(3):203-8.
 124. Tanaka H, Ishiguro T, Eguchi C, Saito K, Ozawa E. Expression of a dystrophin-related protein associated with the skeletal muscle cell membrane. *Histochemistry* 1991;96(1):1-5.
 125. Tinsley JM, Blake DJ, Roche A, Fairbrother U, Riss J, Byth BC, et al. Primary structure of dystrophin-related protein. *Nature* 1992;360(6404):591-3.
 126. Huard J, Fortier LP, Labrecque C, Dansereau G, Tremblay JP. Is dystrophin present in the nerve terminal at the neuromuscular junction? An immunohistochemical study of the heterozygote dystrophic (mdx) mouse. *Synapse* 1991;7(2):135-40.
 127. Bewick GS, Nicholson LV, Young C, O'Donnell E, Slater CR. Different distributions of dystrophin and related proteins at nerve-muscle junctions. *Neuroreport* 1992;3(10):857-60.
 128. Bewick GS, Young C, Slater CR. Spatial relationships of utrophin, dystrophin, beta-dystroglycan and beta-spectrin to acetylcholine receptor clusters during postnatal maturation of the rat neuromuscular junction. *J Neurocytol* 1996;25(7):367-79.
 129. Phillips WD, Noakes PG, Roberds SL, Campbell KP, Merlie JP. Clustering and immobilization of acetylcholine receptors by the 43-kD protein: a possible role for dystrophin-related protein. *The Journal of Cell Biology* 1993;123(3):729-40.
 130. Grady RM, Merlie JP, Sanes JR. Subtle neuromuscular defects in utrophin-deficient mice. *The Journal of Cell Biology* 1997;136(4):871-82.
 131. Deconinck AE, Potter AC, Tinsley JM, Wood SJ, Vater R, Young C, et al. Postsynaptic abnormalities at the neuromuscular junctions of utrophin-deficient mice. *The Journal of Cell Biology* 1997;136(4):883-94.
 132. Brockhausen J, Cole RN, Gervásio OL, Ngo ST, Noakes PG, Phillips WD. Neural agrin increases postsynaptic ACh receptor packing by elevating rapsyn protein at the mouse neuromuscular synapse. *Developmental Neurobiology* 2008;68(9):1153-69.
 133. Gervásio OL, Phillips WD. Increased ratio of rapsyn to ACh receptor stabilizes postsynaptic receptors at the mouse neuromuscular synapse. *The Journal of Physiology*. 2005;562(Pt 3):673-85.
 134. Phillips WD, Vladeta D, Han H, Noakes PG. Rapsyn and agrin slow the metabolic degradation of the acetylcholine receptor. *Molecular and Cellular Neuroscience* 1997;10(1-2):16-26.
 135. Wang ZZ, Mathias A, Gautam M, Hall ZW. Metabolic stabilization of muscle nicotinic acetylcholine receptor by rapsyn. *The Journal of Neuroscience* 1999 March 15;19(6):1998-2007.
 136. Cole RN, Ghazanfari N, Ngo ST, Gervasio OL, Reddel SW, Phillips WD. Patient autoantibodies deplete postsynaptic muscle specific kinase leading to disassembly of the ACh receptor scaffold and myasthenia gravis in mice. *Journal of Physiology (Lond)*. 2010;588.17:3217-29.
 137. Farrugia ME, Bonifatia DM, Clovera L, Cossins J, Beesona D, Vincent A. Effect of sera from AChR-antibody negative myasthenia gravis patients on AChR and MuSK in cell cultures. *Journal of Neuroimmunology* 2007;185:136-44.
 138. Mori S, Kishi M, Kubo S, Akiyoshi T, Yamada S, Miyazaki T, et al. 3,4-Diaminopyridine improves neuromuscular transmission in a MuSK antibody-induced mouse model of myasthenia gravis. *Journal of Neuroimmunology* 2012;245:75-8.
 139. Mori S, Yamada S, Kubo S, Chen J, Matsuda S, Shudou M, et al. Divalent and monovalent autoantibodies cause dysfunction of MuSK by distinct mechanisms in a rabbit model of myasthenia gravis. *J Neuroimmunol* 2012; 244:1-7.
 140. Kawakami Y, Ito M, Hirayama M, Sahashi K, Ohkawara B, Masuda A, et al. Anti-MuSK autoantibodies block binding of collagen Q to MuSK. *Neurology* 2011;77:1-8.
 141. Lu Y, Tian QB, Endo S, Suzuki T. A role for LRP4 in neuronal cell viability is related to apoE-binding. *Brain Research* 2007;1177:19-28.

142. Yamaguchi YL, Tanaka SS, Kasa M, Yasuda K, Tam PPL, Matsui Y. Expression of low density lipoprotein receptor-related protein 4 (Lrp4) gene in the mouse germ cells. *Gene Expression Patterns* 2006;6(6):607-12.
143. Shen C, Lu Y, Zhang B, Figueiredo D, Bean J, Jung J, et al. Antibodies against low-density lipoprotein receptor-related protein 4 induce myasthenia gravis. *The Journal of Clinical Investigation*. 2013;123(12):5190-202.
144. Zong Y, Jin R. Structural mechanisms of the agrin-LRP4-MuSK signaling pathway in neuromuscular junction differentiation. *Cell Mol Life Sci* 2013;70(17):3077-88.
145. Zhang W, Coldefy A-S, Hubbard SR, Burden SJ. Agrin binds to the N-terminal region of Lrp4 protein and stimulates association between Lrp4 and the first immunoglobulin-like domain in muscle-specific kinase (MuSK). *Journal of Biological Chemistry* 2011 November 25;286(47):40624-30.
146. Arimura S, Okada T, Tezuka T, Chiyo T, Kasahara Y, Yoshimura T, et al. DOK7 gene therapy benefits mouse models of diseases characterized by defects in the neuromuscular junction. *Science* 2014 Sept 19;345(6203):1505-8.
147. Inoue A, Setoguchi K, Matsubara Y, Okada K, Sato N, Iwakura Y, Higuchi O, Yamanashi Y. Dok-7 activates the muscle receptor kinase MuSK and shapes synapse formation. *Sci Signal*. 2009;2(59):ra7.
148. Hamuro J, Higuchi O, Okada K, Ueno M, Iemura SI, Natsume T, et al. Mutations causing DOK7 Congenital myasthenia ablate functional motifs in Dok-7. *Journal of Biological Chemistry* 2008 February 29;283(9):5518-24.
149. Yamanashi Y, Tezuka T, Yokoyama K. Activation of receptor protein-tyrosine kinases from the cytoplasmic compartment. *Journal of Biochemistry* 2012 April 1;151(4):353-9.
150. Selcen D, Milone M, Shen X-M, Harper CM, Stans AA, Wieben ED, et al. Dok-7 myasthenia: phenotypic and molecular genetic studies in 16 patients. *Annals of Neurology* 2008;64(1):71-87.
151. Slater CR. Reliability of neuromuscular transmission and how it is maintained. En: Engel AG. *Handbook of Clinical Neurology, Volume 91: Neuromuscular Junction Disorders*. Elsevier, 2008, p. 27-101.
152. Linnoila J, Wang Y, Yao Y, Wang ZZ. A Mammalian homolog of *Drosophila* tumorous imaginal discs, Tid1, mediates agrin signaling at the neuromuscular junction. *Neuron* 2008;60(4):625-41.
153. Trentin GA, Yin X, Tahir S, Lhoták Š, Farhang-Fallah J, Li Y, et al. A mouse homologue of the *Drosophila* tumor suppressor l(2)tid gene defines a novel Ras GTPase-activating protein (RasGAP)-binding protein. *Journal of Biological Chemistry* 2001 April 20;276(16):13087-95.
154. Cheng H, Cenciarelli C, Tao M, Parks WP, Cheng-Mayer C. HTLV-1 Tax-associated hTid-1, a human DnaJ protein, is a repressor of I κ B kinase β subunit. *Journal of Biological Chemistry* 2002 June 7;277(23):20605-10.
155. Luo S, Zhang B, Dong X-p, Tao Y, Ting A, Zhou Z, et al. HSP90 β regulates rapsyn turnover and subsequent AChR cluster formation and maintenance. *Neuron* 2008;60(1):97-110.
156. Song Y, Balice-Gordon R. New dogs in the dogma: Lrp4 and Tid1 in neuromuscular synapse formation. *Neuron* 2008;60(4):526-8.
157. Yin X, Rozakis-Adcock M. Genomic organization and expression of the human tumorous imaginal disc (TID1) gene. *Gene* 2001;278(1-2):201-10.
158. Catlett MG, Forsburg SL. *Schizosaccharomyces pombe* Rdh54 (TID1) acts with Rhp54 (RAD54) to repair meiotic double-strand breaks. *Molecular Biology of the Cell* 2003 November 1;14(11):4707-20.
159. Tarunina M, Alger L, Chu G, Munger K, Gudkov A, Jat PS. Functional genetic screen for genes involved in senescence: role of Tid1, a homologue of the *Drosophila* tumor suppressor l(2)tid, in senescence and cell survival. *Molecular and Cellular Biology* 2004;24(24):10792-801.
160. Sarkar S, Pollack BP, Lin K-T, Kotenko SV, Cook JR, Lewis A, et al. hTid-1, a human DnaJ protein, modulates the interferon signaling pathway. *Journal of Biological Chemistry* 2001 December 28;276(52):49034-42.
161. Toyka KV, Drachman DB, Griffin DE, Pestronk A, Winkelstein JA, Fischbeck KH, et al. Myasthenia Gravis. *New England Journal of Medicine* 1977 Jan 20;296(3):125-31.
162. Engel AG, Sakakibara H, Sahashi K, Lindstrom JM, Lambert EH, Lennon VA. Passively transferred experimental autoimmune myasthenia gravis. Sequential and quantitative study of the motor end-plate fine structure and ultrastructural localization of immune complexes (IgG and C3), and of the acetylcholine receptor. *Neurology* 1979; 29(2):179-88.
163. Lennon VA, Lambert EH. Myasthenia gravis induced by monoclonal antibodies to acetylcholine receptors. *Nature* 1980;285(5762):238-40.
164. Richman DP, Gomez CM, Berman PW, Burres SA, Fitch FW, Arnason BG. Monoclonal anti-acetylcholine receptor antibodies can cause experimental myasthenia. *Nature* 1980;286(5774):738-9.
165. Wilson S, Vincent A, Newsom-Davis J. Acetylcholine receptor turnover in mice with passively transferred myasthenia gravis. I. Receptor degradation. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1983;46(5):377-82.
166. Wilson S, Vincent A, Newsom-Davis J. Acetylcholine receptor turnover in mice with passively transferred myasthenia gravis. II. Receptor synthesis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1983;46(5):383-7.
167. Sterz R, Hohlfeld R, Rajki K, Kaul M, Heininger K, Pepper K, Toyka KV. Effector mechanisms in myasthenia gravis: end-plate function after passive transfer of IgG, Fab, and F(ab')₂ hybrid molecules. *Muscle Nerve* 1986;9(4):306-12.
168. Lagoumintzis G, Zisimopoulou P, Kordas G, Lazaridis K, Poulas K, Tzartos SJ. Recent approaches to the development of antigen-specific immunotherapies for myasthenia gravis. *Autoimmunity* 2010;43(5-6):436-45.
169. Morgan BP, Chamberlain-Banoub J, Neal JW, Song W, Mizuno M, Harris CL. The membrane attack pathway of complement drives pathology in passively induced experimental autoimmune myasthenia gravis in mice. *Clinical and Experimental Immunology* 2006;146(2):294-302.
170. Kusner LL, Halperin JA, Kaminski HJ. Cell surface complement regulators moderate experimental myasthenia gravis pathology. *Muscle & Nerve* 2013 Oct 05;47(1):33-40.
171. Losen M, Martinez-Martinez P, Molenaar PC, Lazaridis K, Tzartos S, Brenner T, et al. Standardization of the experimental autoimmune myasthenia gravis (EAMG) model by immunization of rats with Torpedo californica

- acetylcholine receptors. Recommendations for methods and experimental designs. *Experimental Neurology* 2015 Aug;270:18-28.
172. Graus Y, Meng F, Vincent A, van Breda Vriesman P, de Baets M. Sequence analysis of anti-AChR antibodies in experimental autoimmune myasthenia gravis. *Journal of Immunology* 1995 Jun 15;154(12):6382-96.
 173. Graus YF, de Baets MH, Parren PW, Berrih-Aknin S, Wokke J, van Breda Vriesman PJ, et al. Human anti-nicotinic acetylcholine receptor recombinant Fab fragments isolated from thymus-derived phage display libraries from myasthenia gravis patients reflect predominant specificities in serum and block the action of pathogenic serum antibodies. *Journal of Immunology* 1997 Feb 15;158(4):1919-29.
 174. Farrar J, Portolano S, Willcox N, Vincent A, Jacobson L, Newsom-Davis J, et al. Diverse Fab specific for acetylcholine receptor epitopes from a myasthenia gravis thymus combinatorial library. *International Immunology* 1997 Sep;9(9):1311-8.
 175. Matthews I, Sims G, Ledwidge S, Stott D, Beeson D, Willcox N, et al. Antibodies to acetylcholine receptor in parous women with myasthenia: evidence for immunization by fetal antigen. *Laboratory Investigation: A Journal of Technical Methods and Pathology*. 2002 Oct;82(10):1407-17.
 176. Vrolix K, Fraussen J, Losen M, Stevens J, Lazaridis K, Molenaar PC, et al. Clonal heterogeneity of thymic B cells from early-onset myasthenia gravis patients with antibodies against the acetylcholine receptor. *J Autoimmun*. 2014 Aug;52:101-12.
 177. Tzartos SJ, Rand DE, Einarson BL, Lindstrom JM. Mapping of surface structures of electrophorus acetylcholine receptor using monoclonal antibodies. *The Journal of Biological Chemistry* 1981 Aug 25;256(16):8635-45.
 178. De Haes A, Proost JH, De Baets MH, Stassen MH, Houwertjes MC, Wierda JM. Decreased number of acetylcholine receptors is the mechanism that alters the time course of muscle relaxants in myasthenia gravis: a study in a rat model. *European journal of Anaesthesiology* 2005 Aug;22(8):591-6.
 179. Garcia YR, Pothitakis JC, Krolick KA. Myocyte production of nitric oxide in response to AChR-reactive antibodies in two inbred rat strains may influence disease outcome in experimental myasthenia gravis. *Clinical Immunology* 2003 Feb;106(2):116-26.
 180. Garcia YR, Krolick KA. Short-circuiting autoimmune disease by target-tissue-derived nitric oxide. *Clinical Immunology* 2004 Oct;113(1):74-80.
 181. Hepburn NJ, Williams AS, Nunn MA, Chamberlain-Banoub JC, Hamer J, Morgan BP, et al. In vivo characterization and therapeutic efficacy of a C5-specific inhibitor from the soft tick *Ornithodoros moubata*. *The Journal of Biological Chemistry* 2007 Mar 16;282(11):8292-9.
 182. Hoedemaekers A, Graus Y, Beijleveld L, van Breda Vriesman P, De Baets M. Macrophage infiltration at the neuromuscular junction does not contribute to AChR loss and age-related resistance to EAMG. *J Neuroimmunol* 1997 May;75(1-2):147-55.
 183. Krolick KA. Muscle-derived nitric oxide synthase expression, differences associated with muscle fiber-type, and disease susceptibility in a rat model of myasthenia gravis. *Clinical Immunology* 2006 Dec;121(3):286-93.
 184. Liu L, Garcia AM, Santoro H, Zhang Y, McDonnell K, Dumont J, et al. Amelioration of experimental autoimmune myasthenia gravis in rats by neonatal FcR blockade. *Journal of Immunology* 2007 Apr 15;178(8):5390-8.
 185. Poulas K, Tsouloufis T, Tzartos SJ. Treatment of passively transferred experimental autoimmune myasthenia gravis using papain. *Clin Exp Immunol* 2000 May;120(2):363-8.
 186. Papanastasiou D, Poulas K, Kokla A, Tzartos SJ. Prevention of passively transferred experimental autoimmune myasthenia gravis by Fab fragments of monoclonal antibodies directed against the main immunogenic region of the acetylcholine receptor. *J Neuroimmunol*. 2000 May 1;104(2):124-32.
 187. Reyes-Reyna S, Stegall T, Krolick KA. Muscle responds to an antibody reactive with the acetylcholine receptor by up-regulating monocyte chemoattractant protein 1: a chemokine with the potential to influence the severity and course of experimental myasthenia gravis. *Journal of Immunology* 2002 Aug 1;169(3):1579-86.
 188. Tzartos S, Hochschwender S, Vasquez P, Lindstrom J. Passive transfer of experimental autoimmune myasthenia gravis by monoclonal antibodies to the main immunogenic region of the acetylcholine receptor. *J Neuroimmunol* 1987 Jun;15(2):185-94.
 189. Berman PW, Patrick J. Experimental myasthenia gravis. A murine system. *J Exp Med* 1980 Jan 1;151(1):204-23.
 190. De Haes A, Proost JH, De Baets MH, Stassen MH, Houwertjes MC, Wierda JM. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of rocuronium in case of a decreased number of acetylcholine receptors: a study in myasthenic pigs. *Anesthesiology* 2003 Jan;98(1):133-42.
 191. Tarrab-Hazdai R, Aharonov A, Silman I, Fuchs S, Abramsky O. Experimental autoimmune myasthenia induced in monkeys by purified acetylcholine receptor. *Nature* 1975 Jul 10;256(5513):128-30.
 192. Nastuk WL, Niemi WD, Alexander JT, Chang HW, Nastuk MA. Myasthenia in frogs immunized against cholinergic-receptor protein. *The American Journal of Physiology* 1979 Jan;236(1):C53-7.
 193. Lennon VA, Lindstrom JM, Seybold ME. Experimental autoimmune myasthenia: A model of myasthenia gravis in rats and guinea pigs. *J Exp Med* 1975 Jun 1;141(6):1365-75.
 194. Elfman L, Thornell LE, Heilbronn E. Morphological changes observed in rats immunized with the Torpedo acetylcholine receptor alpha-chain. *Journal of the Neurological Sciences*. 1983 Apr;59(1):111-21.
 195. Barkas T, Simpson JA. Experimental myasthenia gravis is inhibited by receptor-antireceptor complexes. *Journal of Clin & Lab Imm* 1982 Apr;7(3):223-7.
 196. Lennon VA, Lambert EH, Leiby KR, Okarma TB, Talib S. Recombinant human acetylcholine receptor alpha-subunit induces chronic experimental autoimmune myasthenia gravis. *Journal of Immunology* 1991 Apr 1;146(7):2245-8.
 197. Baggi F, Annoni A, Ubiali F, Milani M, Longhi R, Scaioli W, et al. Breakdown of tolerance to a self-peptide of acetylcholine receptor alpha-subunit induces experimental myasthenia gravis in rats. *Journal of Immunology* 2004 Feb 15;172(4):2697-703.
 198. Luo J, Lindstrom J. Myasthenogenicity of the main immunogenic region and endogenous muscle nicotinic acetylcholine receptors. *Autoimmunity* 2012 May;45(3):245-52.

199. Biesecker G, Koffler D. Resistance to experimental autoimmune myasthenia gravis in genetically inbred rats. Association with decreased amounts of in situ acetylcholine receptor-antibody complexes. *The Journal of Immunology* 1988 May 15, 1988;140(10):3406-10.
200. Hoedemaekers A, Graus Y, Van Breda Vriesman P, De Baets M. Age- and sex-related resistance to chronic experimental autoimmune myasthenia gravis (EAMG) in Brown Norway rats. *Clinical and Experimental Immunology* 1997;107(1):189-97.
201. Kusner LL, Satija N, Cheng G, Kaminski HJ. Targeting therapy to the neuromuscular junction: proof of concept. *Muscle Nerve* 2014 May;49(5):749-56.
202. Soltys J, Kusner LL, Young A, Richmonds C, Hatala D, Gong B, et al. Novel complement inhibitor limits severity of experimentally myasthenia gravis. *Ann Neurol* 2009 Jan;65(1):67-75.
203. Zhou Y, Gong B, Lin F, Rother RP, Medof ME, Kaminski HJ. Anti-C5 antibody treatment ameliorates weakness in experimentally acquired myasthenia gravis. *Journal of Immunology* 2007 Dec 15;179(12):8562-7.
204. Hwang B, Han K, Lee SW. Prevention of passively transferred experimental autoimmune myasthenia gravis by an in vitro selected RNA aptamer. *FEBS Letters* 2003 Jul 31;548(1-3):85-9.
205. Barchan D, Asher O, Tzartos SJ, Fuchs S, Souroujon MC. Modulation of the anti-acetylcholine receptor response and experimental autoimmune myasthenia gravis by recombinant fragments of the acetylcholine receptor. *European Journal of Immunology*. 1998 Feb;28(2):616-24.
206. Krollick KA, Yeh TM, Edlund SA. Lewis rats given antibodies against denatured acetylcholine receptor become resistant to induction of experimental autoimmune myasthenia gravis. *Cellular Immunology* 1996 Aug 25;172(1):10-20.
207. Buschman E, van Oers N, Katz M, Murgita RA. Experimental myasthenia gravis induced in mice by passive transfer of human myasthenic immunoglobulin. Evidence for an ameliorating effect by alpha-fetoprotein. *J Neuroimmunol* 1987;13(3):315-30.
208. Engel AG, Tsujihata M, Lambert EH, Lindstrom JM, Lennon VA. Experimental autoimmune myasthenia gravis: a sequential and quantitative study of the neuromuscular junction ultrastructure and electrophysiologic correlations. *J Neuropathol Exp Neurol* 1976 Sep-Oct;35(5):569-87.
209. Kelly JJ Jr, Lambert EH, Lennon VA. Acetylcholine release in diaphragm of rats with chronic experimental autoimmune myasthenia gravis. *Ann Neurol* 1978 Jul;4(1):67-72.
210. Barone DA, Lambert DH, Poser CM. Steroid treatment for experimental autoimmune myasthenia gravis. *Arch Neurol* 1980 Oct;37(10):663-6.
211. Hohlfeld R, Sterz R, Kalies I, Peper K, Wekerle H. Neuromuscular transmission in experimental autoimmune myasthenia gravis (EAMG). Quantitative ionophoresis and current fluctuation analysis at normal and myasthenic rat end-plates. *Pflügers Archiv: Eur Jour of Phys* 1981 May;390(2):156-60.
212. Zahm DS, Kim YI, Liu HH, Johns TR. Reduction of miniature end-plate potential amplitude in extraocular and limb muscles in an animal model of myasthenia gravis. *Experimental Neurology* 1983 Apr;80(1):258-62.
213. Takamori M, Sakato S, Okumura S. Presynaptic function modified by acetylcholine-receptor interaction in experimental autoimmune myasthenia gravis. *Journal of the Neurological Sciences* 1984 Nov-Dec;66(2-3):245-53.
214. Verschuuren JJ, Spaans F, De Baets MH. Single-fiber electromyography in experimental autoimmune myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 1990 Jun;13(6):485-92.
215. Ruff RL, Lennon VA. End-plate voltage-gated sodium channels are lost in clinical and experimental myasthenia gravis. *Ann Neurol* 1998 Mar;43(3):370-9.
216. Olsberg CA, Maxwell LC, Mikiten TM, Krollick KA. Analysis of contractile properties of muscles from rats immunized with purified acetylcholine receptor. *J Neuroimmunol* 1987 Apr;14(3):253-66.
217. Thompson PA, Barohn RA, Krollick KA. Repetitive nerve stimulation vs. twitch tension in rats with EAMG. *Muscle Nerve* 1992 Jan;15(1):94-100.
218. Fumagalli G, Engel AG, Lindstrom J. Ultrastructural aspects of acetylcholine receptor turnover at the normal end-plate and in autoimmune myasthenia gravis. *J Neuropathol Exp Neurol* 1982 Nov;41(6):567-79.
219. Engel AG, Lindstrom JM, Lambert EH, Lennon VA. Ultrastructural localization of the acetylcholine receptor in myasthenia gravis and in its experimental autoimmune model. *Neurology* 1977 Apr;27(4):307-15.
220. Merlie JP, Heinemann S, Einarson B, Lindstrom JM. Degradation of acetylcholine receptor in diaphragms of rats with experimental autoimmune myasthenia gravis. *The Jour of Biol Chem* 1979 Jul 25;254(14):6328-32.
221. Lindstrom JM, Einarson BL, Lennon VA, Seybold ME. Pathological mechanisms in experimental autoimmune myasthenia gravis. I. Immunogenicity of syngeneic muscle acetylcholine receptor and quantitative extraction of receptor and antibody-receptor complexes from muscles of rats with experimental autoimmune myasthenia gravis. *J Exp Med* 1976 Sep 1;144(3):726-38.
222. De Baets MH, Verschuuren J, Daha MR, van Breda Vriesman PJ. Effects of the rate of acetylcholine receptor synthesis on the severity of experimental autoimmune myasthenia gravis. *Immunologic Research* 1988;7(3):200-11.
223. Sahashi K, Engel AG, Lindstrom JM, Lambert EH, Lennon VA. Ultrastructural localization of immune complexes (IgG and C3) at the end-plate in experimental autoimmune myasthenia gravis. *J Neuropathol Exp Neurol* 1978 Mar-Apr;37(2):212-23.
224. Noguchi SA, Drachman DB, Adams RN, Hirsch RL. Lymphocyte responsiveness to acetylcholine receptor in rats with experimental autoimmune myasthenia gravis. *Ann Neurol* 1980 Jul;8(1):32-7.
225. Zhang Y, Barkas T, Juillerat M, Schwendimann B, Wekerle H. T cell epitopes in experimental autoimmune myasthenia gravis of the rat: strain-specific epitopes and cross-reaction between two distinct segments of the alpha chain of the nicotinic acetylcholine receptor (Torpedo californica). *Eur Jour of Imm* 1988 Apr;18(4):551-7.
226. Zoda TE, Krollick KA. Antigen presentation and T cell specificity repertoire in determining responsiveness to an epitope important in experimental autoimmune myasthenia gravis. *J Neuroimmunol* 1993 Mar;43(1-2):131-8.
227. Brown RM, Krollick KA. Clonotypic analysis of the antibody response to the acetylcholine receptor in experimen-

- tal autoimmune myasthenia gravis. *J Neuroimmunol* 1988 Sep;19(3):205-22.
228. Asthana D, Fujii Y, Huston GE, Lindstrom J. Regulation of antibody production by helper T cell clones in experimental autoimmune myasthenia gravis is mediated by IL-4 and antigen-specific T cell factors. *Clin Immunology and Immunopathology* 1993 Jun;67(3 Pt 1):240-8.
 229. Li HL, Shi FD, Bai XF, Huang YM, van der Meide PH, Xiao BG, et al. Nasal tolerance to experimental autoimmune myasthenia gravis: tolerance reversal by nasal administration of minute amounts of interferon-gamma. *Clin Immunology and Immunopathology* 1998 Apr;87(1):15-22.
 230. De Baets MH, Einarson B, Lindstrom JM, Weigle WO. Lymphocyte activation in experimental autoimmune myasthenia gravis. *Journal of Immunology* 1982 May;128(5):2228-35.
 231. Hohlfeld R, Kalies I, Heinz F, Kalden JR, Wekerle H. Autoimmune rat T lymphocytes monospecific for acetylcholine receptors: purification and fine specificity. *Journal of Immunology* 1981 Apr;126(4):1355-9.
 232. Fujii Y, Lindstrom J. Specificity of the T cell immune response to acetylcholine receptor in experimental autoimmune myasthenia gravis. Response to subunits and synthetic peptides. *Journal of Immunology* 1988 Mar 15;140(6):1830-7.
 233. Wang ZY, Qiao J, Link H. Suppression of experimental autoimmune myasthenia gravis by oral administration of acetylcholine receptor. *J Neuroimmunol* 1993 May;44(2):209-14.
 234. Zhang GX, Xiao BG, Bakhiet M, van der Meide P, Wigzell H, Link H, et al. Both CD4+ and CD8+ T cells are essential to induce experimental autoimmune myasthenia gravis. *J Exp Med* 1996 Aug 1;184(2):349-56.
 235. Ubiali F, Nava S, Nessi V, Longhi R, Pezzoni G, Capobianco R, et al. Pixantrone (BBR2778) reduces the severity of experimental autoimmune myasthenia gravis in Lewis rats. *Journal of Immunology* 2008 Feb 15;180(4):2696-703.
 236. Janssen SP, Phernambucq M, Martinez-Martinez P, De Baets MH, Losen M. Immunosuppression of experimental autoimmune myasthenia gravis by mycophenolate mofetil. *J Neuroimmunol* 2008 Sep 15;201-202:111-20.
 237. Menon RT, Feferman T, Aricha R, Souroujon MC, Fuchs S. Suppression of experimental autoimmune myasthenia gravis by combination therapy: pentoxifylline as a steroid-sparing agent. *J Neuroimmunol* 2008 Sep 15;201-202:128-35.
 238. Duan RS, Link H, Xiao BG. Dehydroepiandrosterone therapy ameliorates experimental autoimmune myasthenia gravis in Lewis rats. *Journal of Clinical Immunology* 2003 Mar;23(2):100-6.
 239. Kim YI, Goldner MM, Sanders DB. Short-term effects of prednisolone on neuromuscular transmission in normal rats and those with experimental autoimmune myasthenia gravis. *Journal of the Neurological Sciences* 1979 Apr;41(2):223-34.
 240. Drachman DB, Adams RN, McIntosh K, Pestronk A. Treatment of experimental myasthenia gravis with cyclosporin A. *Clin Immunology and Immunopathology* 1985 Feb;34(2):174-88.
 241. Ishigaki Y, Sato T, Song DL, Hayashi K, Aoyagi T. Suppression of experimental autoimmune myasthenia gravis with new immunosuppressants: 15-deoxyspergualin and actinobolin. *Jour of the Neur Sci* 1992 Oct;112(1-2):209-15.
 242. Zhang GX, Yu LY, Shi FD, Xiao BG, Bjork J, Hedlund G, et al. Linomide suppresses both Th1 and Th2 cytokines in experimental autoimmune myasthenia gravis. *J Neuroimmunol* 1997 Mar;73(1-2):175-82.
 243. Duplan V, Dutartre P, Druet P, Saoudi A. The immunosuppressant LF 15-0195 prevents experimental autoimmune myasthenia gravis in Brown-Norway rats. *Transplantation Proceedings* 2002 Nov;34(7):2962-5.
 244. Pestronk A, Drachman DB, Teoh R, Adams RN. Combined short-term immunotherapy for experimental autoimmune myasthenia gravis. *Ann Neurol* 1983 Aug;14(2):235-41.
 245. Gomez AM, Vrolix K, Martinez-Martinez P, Molenaar PC, Phernambucq M, van der Esch E, et al. Proteasome inhibition with bortezomib depletes plasma cells and autoantibodies in experimental autoimmune myasthenia gravis. *Jour of Imm* 2011 Feb 15;186(4):2503-13.
 246. Luo J, Lindstrom J. Antigen-specific immunotherapeutic vaccine for experimental autoimmune myasthenia gravis. *Jour of Imm* 2014 Nov 15;193(10):5044-55.
 247. Killen JA, Lindstrom JM. Specific killing of lymphocytes that cause experimental autoimmune myasthenia gravis by ricin toxin-acetylcholine receptor conjugates. *Jour of Imm* 1984 Nov;133(5):2549-53.
 248. Olsberg CA, Mikiten TM, Krolick KA. Selective in vitro inhibition of an antibody response to purified acetylcholine receptor by using antigen-ricin A chain immunotoxin. *Jour of Imm* 1985 Nov;135(5):3062-7.
 249. de Silva S, Blum JE, McIntosh KR, Order S, Drachman DB. Treatment of experimental myasthenia gravis with total lymphoid irradiation. *Clin Immunology and Immunopathology* 1988 Jul;48(1):31-41.
 250. Yarinil D, Duan R, Huang YM, Xiao BG. Dendritic cells exposed in vitro to TGF-beta1 ameliorate experimental autoimmune myasthenia gravis. *Clin Exp Immunol* 2002 Feb;127(2):214-9.
 251. Zhu KY, Feferman T, Maiti PK, Souroujon MC, Fuchs S. Intravenous immunoglobulin suppresses experimental myasthenia gravis: immunological mechanisms. *J Neuroimmunol* 2006 Jul;176(1-2):187-97.
 252. Brenner T, Zielinski A, Argov Z, Abramsky O. Prevention of experimental autoimmune myasthenia gravis in rats by fetal alpha-fetoprotein-rich fractions. *Tumour Biology: The Jour of the Int Soc for Oncodev Biol and Med* 1984;5(5):263-74.
 253. Kong QF, Sun B, Wang GY, Zhai DX, Mu LL, Wang DD, et al. BM stromal cells ameliorate experimental autoimmune myasthenia gravis by altering the balance of Th cells through the secretion of IDO. *Eur Jour of Imm* 2009 Mar;39(3):800-9.
 254. Karussis DM, Lehmann D, Brenner T, Wirguin I, Mizrahi-Koll R, Sicsic C, et al. Immunomodulation of experimental autoimmune myasthenia gravis with linomide. *J Neuroimmunol* 1994 Dec;55(2):187-93.
 255. Aricha R, Mizrahi K, Fuchs S, Souroujon MC. Blocking of IL-6 suppresses experimental autoimmune myasthenia gravis. *J Autoimmun* 2011 Mar;36(2):135-41.
 256. Duan RS, Wang HB, Yang JS, Scallon B, Link H, Xiao BG. Anti-TNF-alpha antibodies suppress the development of experimental autoimmune myasthenia gravis. *J Autoimmun.* 2002 Dec;19(4):169-74.

257. Im SH, Barchan D, Maiti PK, Raveh L, Souroujon MC, Fuchs S. Suppression of experimental myasthenia gravis, a B cell-mediated autoimmune disease, by blockade of IL-18. *FASEB Journal: Official Publication of the Fed of Am Soc for Exp Biol* 2001 Oct;15(12):2140-8.
258. Wang ZY, Qiao J, Melms A, Link H. T cell reactivity to acetylcholine receptor in rats orally tolerized against experimental autoimmune myasthenia gravis. *Cellular Immunology* 1993 Dec;152(2):394-404.
259. Okumura S, McIntosh K, Drachman DB. Oral administration of acetylcholine receptor: effects on experimental myasthenia gravis. *Ann Neurol* 1994 Nov;36(5):704-13.
260. Wang ZY, Link H, Ljungdahl A, Hojeberg B, Link J, He B, et al. Induction of interferon-gamma, interleukin-4, and transforming growth factor-beta in rats orally tolerized against experimental autoimmune myasthenia gravis. *Cellular Immunology* 1994 Sep;157(2):353-68.
261. Maiti PK, Feferman T, Im SH, Souroujon MC, Fuchs S. Immunosuppression of rat myasthenia gravis by oral administration of a syngeneic acetylcholine receptor fragment. *J Neuroimmunol* 2004 Jul;152(1-2):112-20.
262. Yi HJ, Chae CS, So JS, Tzartos SJ, Souroujon MC, Fuchs S, et al. Suppression of experimental myasthenia gravis by a B-cell epitope-free recombinant acetylcholine receptor. *Mol Immunol* 2008 Nov;46(1):192-201.
263. Kusner LL, Ciesielski MJ, Marx A, Kaminski HJ, Fenstermaker RA. Survivin as a potential mediator to support autoreactive cell survival in myasthenia gravis: a human and animal model study. *PLoS One* 2014;9(7):e102231.
264. Wauben MH, Hoedemaekers AC, Graus YM, Wagenaar JP, van Eden W, de Baets MH. Inhibition of experimental autoimmune myasthenia gravis by major histocompatibility complex class II competitor peptides results not only in a suppressed but also in an altered immune response. *Eur Jour of Imm* 1996 Dec;26(12):2866-75.
265. McIntosh KR, Linsley PS, Drachman DB. Immunosuppression and induction of anergy by CTLA4Ig in vitro: effects on cellular and antibody responses of lymphocytes from rats with experimental autoimmune myasthenia gravis. *Cellular Immunology* 1995 Nov;166(1):103-12.
266. Yoshikawa H, Iwasa K, Satoh K, Takamori M. FK506 prevents induction of rat experimental autoimmune myasthenia gravis. *J Autoimmun* 1997 Feb;10(1):11-6.
267. Araga S, Xu L, Nakashima K, Villain M, Blalock JE. A peptide vaccine that prevents experimental autoimmune myasthenia gravis by specifically blocking T cell help. *FASEB Journal: Official Publication of the Fed of Am Soc for Exp Biol* 2000 Jan;14(1):185-96.
268. Aricha R, Feferman T, Fuchs S, Souroujon MC. Ex vivo generated regulatory T cells modulate experimental autoimmune myasthenia gravis. *Journal of Immunology* 2008 Feb 15;180(4):2132-9.
269. Xu L, Villain M, Galin FS, Araga S, Blalock JE. Prevention and reversal of experimental autoimmune myasthenia gravis by a monoclonal antibody against acetylcholine receptor-specific T cells. *Cellular Immunology* 2001 Mar 15;208(2):107-14.
270. Kim YI, Goldner MM, Sanders DB. Facilitatory effects of 4-aminopyridine on neuromuscular transmission in disease states. *Muscle Nerve* 1980 Mar-Apr;3(2):112-9.
271. Brenner T, Hamra-Amitay Y, Evron T, Boneva N, Seidman S, Soreq H. The role of readthrough acetylcholinesterase in the pathophysiology of myasthenia gravis. *FASEB Journal: Official Publication of the Fed of Am Soc for Exp Biol* 2003 Feb;17(2):214-22.
272. Wood SJ, Slater CR. The contribution of postsynaptic folds to the safety factor for neuromuscular transmission in rat fast- and slow-twitch muscles. *The Journal of Physiology* 1997;500(Pt 1):165-76.
273. Phillips WD, Christadoss P, Losen M, Punga AR, Shigemoto K, Verschuuren J, et al. Guidelines for pre-clinical animal and cellular models of MuSK-myasthenia gravis. *Experimental Neurology* 2015;270:29-40.
274. Ghazanfari N, Morsch M, Reddel SW, Liang SX, Phillips WD. Muscle specific kinase autoantibodies suppress the MuSK pathway and ACh receptor retention at the mouse neuromuscular junction. *Journal of Physiology* 2014;592(13):2881-97.
275. Shigemoto K, Kubo S, Maruyama N, Hato N, Yamada H, Jie C, et al. Induction of myasthenia by immunization against muscle-specific kinase. *Journal of Clinical Investigation* 2006;116:1016-24.
276. Vincent A, Leite M, Farrugia ME, Jacob S, Viegas S, Shiraiishi H, et al. Myasthenia gravis seronegative for acetylcholine receptor antibodies. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1132:84-92.
277. ter Beek PW, Martínez-Martínez P, Losen M, de Baets MH, Wintzen AR, Verschuuren JJ, et al. The effect of plasma from muscle-specific tyrosine kinase myasthenia gravis patients on regenerating endplates. *Amer Jour of Pathol* 2009;175:1536-44.
278. Morsch M, Reddel SW, Ghazanfari N, Toyka KV, Phillips WD. Pyridostigmine but not 3,4-diaminopyridine exacerbates ACh receptor loss and myasthenia induced in mice by muscle specific kinase autoantibody. *Journal of Physiology (Lond)* 2013;591:2747-62.
279. Ulusoy C, Kim E, Tüzün E, Huda R, Yılmaz V, Poulas K, et al. Preferential production of IgG1, IL-4 and IL-10 in MuSK-immunized mice. *Clin Immunol* 2014;151(2):155-63.
280. Patel V, Oh O, Voit A, Sultatos LG, Babu GJ, Wilson BA, et al. Altered active zones, vesicle pools, nerve terminal 1 conductivity, and morphology during experimental MuSK myasthenia gravis. *PLoS One* 2014;9(12):e110571.
281. Punga AR, Lin S, Oliveri F, Meinen S, Ruegg MA. Muscle-selective synaptic disassembly and reorganization in MuSK antibody-positive MG mice. *Experimental Neurology* 2011;230:207-17.
282. Richman DP, Nishi K, Morell SW, Chang JM, Ferns MJ, Wollmann RL, et al. Acute severe animal model of anti-muscle-specific kinase myasthenia. *Archives of Neurology* 2011;69:453-60.
283. Mori S, Kubo S, Akiyoshi T, Yamada S, Miyazaki T, Hotta H, et al. Antibodies against muscle-specific kinase impair both presynaptic and postsynaptic functions in a murine model of myasthenia gravis. *Amer Jour of Pathol* 2012;180:798-810.
284. Wu B, Goluszko E, Huda R, Tuzun E, Christadoss P. Experimental autoimmune myasthenia gravis in the mouse. *Curr Protoc Immunol* 2013. Chapter 15; Unit 15.8. John Wiley & Sons, 2013.
285. Müller JS, Herczegfalvi A, Vilchez JJ, Colomer J, Bachinski

- LL, Mihaylova V, et al. Phenotypical spectrum of DOK7 mutations in congenital myasthenic syndromes. *Brain* 2007 Jun;130(Pt 6):1497-506.
286. Palace J, Lashley D, Newsom-Davis J, Cossins J, Maxwell S, Kennett R, et al. Clinical features of the DOK7 neuromuscular junction synaptopathy. *Brain* 2007 Jun;130(Pt 6):1507-15.
287. Srour M, Bolduc V, Guergueltcheva V, Lochmüller H, Gendron D, Shevell MI, et al. DOK7 mutations presenting as a proximal myopathy in French Canadians. *Neuromuscular Disorders* 2010;20(7):453-7.
288. Ruegg MA, Tsim KWK, Horton SE, Kröger S, Escher G, Gensch EM, et al. The agrin gene codes for a family of basal lamina proteins that differ in function and distribution. *Neuron* 1992;8(4):691-9.
289. Ferns MJ, Campanelli JT, Hoch W, Scheller RH, Hall Z. The ability of agrin to cluster AChRs depends on alternative splicing and on cell surface proteoglycans. *Neuron* 1993;11(3):491-502.
290. Gesemann M DA, Ruegg MA. Acetylcholine receptor-aggregating activity of agrin isoforms and mapping of the active site. *The Journal of Cell Biology* 1995;128(4):625-36.
291. Carraway KL, Burden SJ. Neuregulins and their receptors. *Current Opinion in Neurobiology* 1995;5(5):606-12.
292. Slater CR, Lyons PR, Walls TJ, Fawcett PR, Young C. Structure and function of neuromuscular junctions in the vastus lateralis of man. A motor point biopsy study of two groups of patients. *Brain* 1992;115:451-78.
293. Kilkenny C, Browne WJ, Cuthill IC, Emerson M, Altman DG. Improving bioscience research reporting: the ARRIVE guidelines for reporting animal research. *PLoS Biol* 2010;8(6):e1000412.
294. Landis SC, Amara SG, Asadullah K, Austin CP, Blumenstein R, Bradley EW, et al. A call for transparent reporting to optimize the predictive value of preclinical research. *Nature* 2012;490:187-91.

CAPÍTULO 5

Anatomía patológica del timo: miastenia gravis timomatososa y no timomatososa

Alexander Marx y Cleo-Aron Weis

ALCANCE

Este resumen acerca de la anatomía patológica del timo se focaliza en la patogénesis de los subtipos de miastenia gravis (MG) que tienen una patología tímica en común. Por lo tanto, se centra en los subtipos de MG con autoanticuerpos dirigidos contra el receptor de acetilcolina (AChR) y la proteína 4 relacionada con el receptor de lipoproteínas de baja densidad (LRP4). Las MG con anticuerpos dirigidos contra la quinasa específica del músculo (MuSK) o la agrina, así como también la MG seronegativa, sólo se describen brevemente, ya que en esos casos, la patología tímica es rara o aun no ha sido descrita en términos inmunohistoquímicos.

EL TIMO NORMAL Y LOS TIMOMAS

El timo normal

El timo es un órgano linfoepitelial que da origen a los linfocitos T a partir de precursores hemáticos inmaduros. Las células epiteliales tímicas derivan del endodermo de los terceros sacos faríngeos situados a cada lado del cuello,

que dan lugar a la formación del primordio epitelial tímico estratificado. Durante la embriogénesis, se transforman en lóbulos linfoepiteliales tridimensionales, si se producen la inmigración de precursores linfoides derivados de la médula ósea y positivos a NOTCH1 y su diferenciación en linfocitos T.^{1,2} Los dos lóbulos se desplazan de su origen cervical hacia la región precardiaca en el mediastino anterior donde se fusionan. El peso promedio del timo es de aproximadamente 25 g al momento del nacimiento, alcanza un peso máximo de 45 g a los 10-15 años de edad y luego se reduce (“involuciona”). El proceso de involución se detalla más adelante.

Cada lóbulo tímico está conformado por muchos lóbulos, y en el timo pediátrico, esos lóbulos presentan un compartimiento medular central y una corteza externa (fig. 5-1 A). Esta arquitectura “ideal” se distorsiona con el aumento de la edad, ya que aproximadamente a los 10 años comienza un proceso fisiológico de atrofia, denominado “involución”, que conduce al remplazo gradual del parénquima linfoepitelial por tejido adiposo (fig. 5-1 B). Los espacios perivasculares constituyen, junto con la corteza y la médula, otro compartimiento importante del timo (fig. 5-1 C). Los espacios perivasculares rodean los capilares que penetran en el timo a través de los tabiques situados entre los lóbulos corticales hacia la unión corti-

comedular. El espacio perivascular es un compartimiento extratímico, que carece de células epiteliales y está rodeado por la membrana basal continua, que encierra las células epiteliales más externas de los lóbulos tímicos. Poco se sabe sobre la función del espacio perivascular, pero debe ser atravesado por todos los precursores de linfocitos T que entran al timo y toda su progenie de linfocitos T maduros que sale del timo.^{3,4}

Durante toda la vida, el mantenimiento de la funcionalmente esencial estructura corticomedular tridimensional depende del influjo de precursores linfoides, de la interacción física y paracrina (“comunicación cruzada”) entre las células epiteliales tímicas y los linfocitos T en desarrollo (“timocitos”)² y del factor de transcripción epitelial FOXP1, que conduce a los precursores epiteliales

bipotenciales al desarrollo, la maduración y el recambio de células epiteliales tímicas corticales y medulares.^{5,6} Las células epiteliales tímicas corticales y medulares pueden ser separadas por medio de marcadores específicos de compartimiento,⁷⁻⁹ tales como la subunidad beta5t del proteasoma específico de la corteza.¹⁰ Sin embargo, tanto entre las primeras como entre las segundas existe heterogeneidad. Por ejemplo, las células epiteliales tímicas medulares maduras, pero no las inmaduras, expresan altos niveles de moléculas de clase II del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC, por su sigla en inglés) y el regulador de autoinmunidad (AIRE, por su sigla en inglés; fig. 5-1 D), que es importante en la inducción de la tolerancia inmunológica.^{11,12} Bajo el control del AIRE y los linfocitos T en maduración, las células epiteliales tímicas medulares se

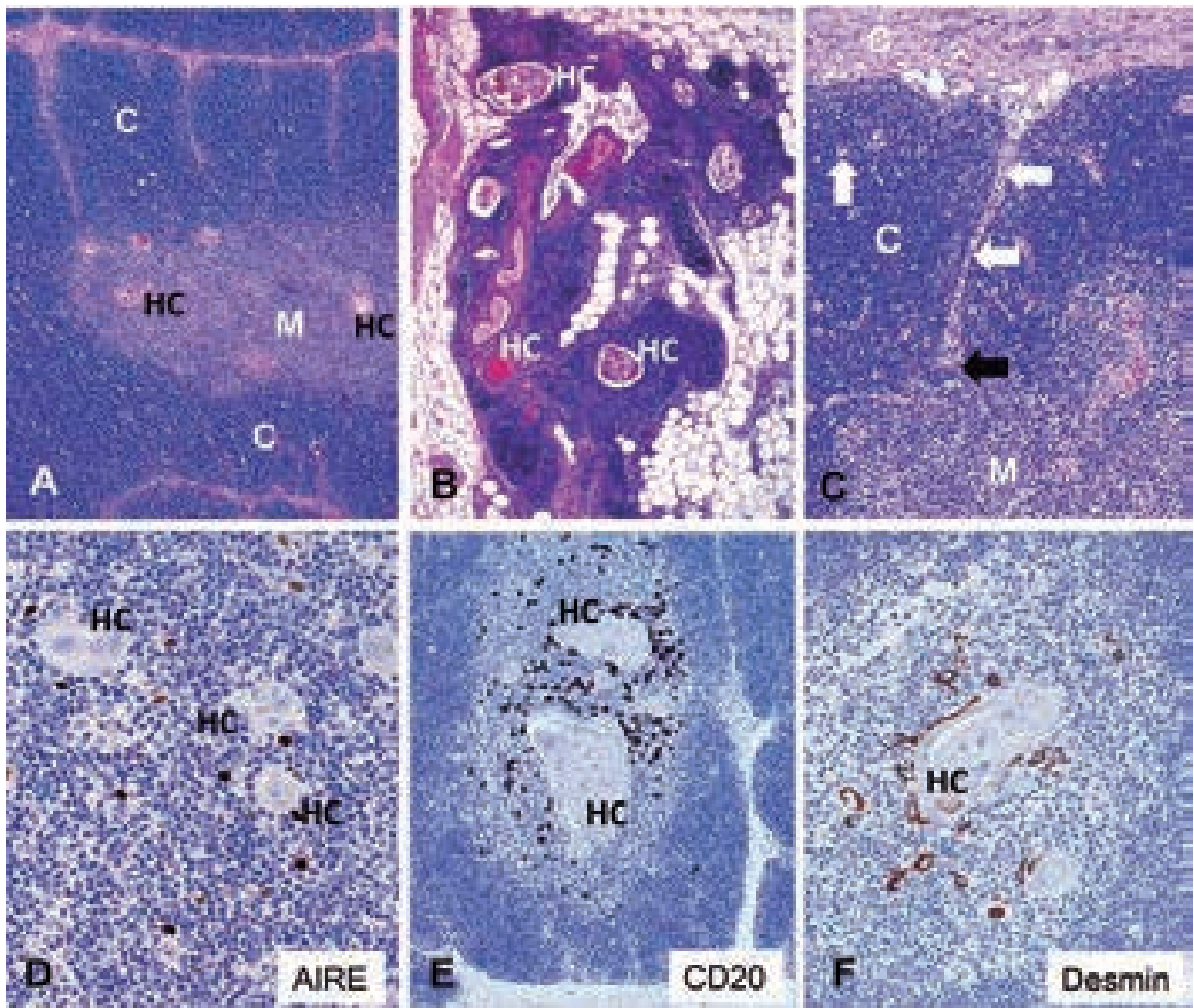


Figura 5-1. Timo normal. A) Compartimientos y aspectos sobresalientes del timo pediátrico normal: corteza (C), médula (M), corpúsculos de Hassall (HC). (H&E, 50X.) B) Timo involucionado normal con “infiltración grasa” y HC quísticos. (H&E, 50X.) C) Timo normal con espacio perivascular estrecho (flechas blancas), que alcanza la unión corticomedular (flecha negra). (H&E, 100X.) D) Núcleos de células epiteliales medulares positivos a AIRE (marrón). (Inmunoperoxidasa, 200X.) E) Linfocitos B CD20+ alrededor de los HC en la médula. (Inmunoperoxidasa, 200X.) F) Células mioides positivas a desmina en la médula, cerca de los HC. (Inmunoperoxidasa, 200X.)

transforman en las células cornificadas más maduras y positivas a involucrina, que forman las estructuras con forma de cebolla denominadas corpúsculos de Hassall.^{13,14}

Además de la vasta prevalencia de linfocitos T en desarrollo, hay macrófagos dispersos en la corteza y la médula, células dendríticas, situadas principalmente en la médula a lo largo de la unión corticomedular, y linfocitos B localizados alrededor de los corpúsculos de Hassall y en la médula. Esos linfocitos B tímicos “fisiológicos” tienen, en general, algunas características morfológicas de las células dendríticas (fig. 5-1 E) y contribuyen a la tolerancia de linfocitos T.^{15,16} La mayoría de ellos no provienen de fuentes extratímicas de linfocitos B maduros, sino que se desarrollan in situ a partir de precursores inmaduros.¹⁷

Las células mioideas tímicas son células singulares, que están restringidas a la médula tímica. Son células de músculo estriado de tipo fetal, no inervadas y positivas a desmina¹⁸ (fig. 5-1 F), que expresan AChR adultos y fetales, así como también varias proteínas del aparato contráctil, como titina.^{19,20} No se sabe si expresan receptores de rianodina, aunque es probable, ya que las células mioideas tímicas tienen retículo sarcoplasmático.²¹

Función

El timo es el órgano central del sistema inmune adaptativo, cuyo objetivo es combatir las infecciones y los tumores. El timo tiene dos funciones claves. En primer lugar, genera un repertorio funcional muy variado de linfocitos T, que reconocen casi cien millones de péptidos antigénicos presentados por las células presentadoras de antígenos en las moléculas de clases I y II del MHC. En segundo lugar, el timo garantiza que salgan de él sólo los linfocitos T funcionales con tolerancia a autoantígenos. Además, genera linfocitos T “reguladores” con actividad inmunosupresora, que son necesarios para suprimir o limitar las reacciones inmunes y prevenir las enfermedades linfoproliferativas y autoinmunes.^{22,23}

Los procesos mediante los cuales los linfocitos T en desarrollo alcanzan la funcionalidad y la tolerancia se denominan selección positiva y negativa, respectivamente.²⁴ La selección positiva tiene lugar en la corteza tímica donde las células epiteliales tímicas corticales generan un amplio espectro de péptidos mediante un clivaje enzimático muy específico de proteínas endógenas y los presentan a los linfocitos T inmaduros en las moléculas de clases I y II del MHC en la superficie celular. Si los receptores de linfocitos T reconocen los complejos de autopéptidos y las moléculas de clases I o II del MHC con una afinidad lo suficientemente alta, los linfocitos T CD8+ y CD4+, respectivamente, sobreviven y experimentan un mayor grado de maduración. Por el contrario, los linfocitos T inmaduros, portadores de receptores que no reconocen los complejos formados por péptidos y MHC que están presentes en las células epiteliales tímicas corticales, mueren por “aban-

don”, ya que tales receptores no transmiten señales de supervivencia.

La selección negativa de linfocitos T ocurre principalmente en la médula tímica. Hay un subgrupo de células epiteliales tímicas medulares (10-20%), que tienen un rol clave en la inducción de la tolerancia. Esas células forman un “mosaico molecular” muy heterogéneo y dinámico de células positivas al MHC, que en conjunto exhiben una expresión heterotópica (“promiscua”) de al menos 3000 antígenos tisulares (por ej., antígenos cerebrales, hepáticos, cardíacos, etc.) bajo la influencia del AIRE. Los linfocitos T seleccionados de forma positiva, pero potencialmente autorreactivos, son eliminados por medio de la selección negativa (inducción de la apoptosis) cuando reconocen con muy alta afinidad los péptidos unidos al MHC que derivan de autopéptidos expresados de manera promiscua. Las células dendríticas derivadas de la médula ósea que están en la médula tímica contribuyen, junto con las células epiteliales tímicas medulares, al proceso de selección negativa mediante la presentación de 1) péptidos unidos al MHC, que derivan de autoantígenos internalizados y solubles circulantes; 2) complejos formados por péptidos y MHC, aceptados desde las células epiteliales tímicas medulares sobrevivientes adyacentes; y 3) péptidos unidos al MHC, que se generan a partir del contenido de las células epiteliales tímicas medulares que mueren e, hipotéticamente, de células mioideas tímicas captadas por las células dendríticas para la “presentación cruzada” a los linfocitos T en desarrollo.^{23,25} Los linfocitos B tímicos medulares son un tercer tipo de células que contribuyen al proceso de selección negativa.¹⁶

Debido al “abandono” que ocurre durante la selección positiva y la subsiguiente selección negativa, aproximadamente el 99% de todos los timocitos se pierden durante la maduración. A pesar de las rigurosas estrategias de purga, es posible que dentro del 1% de los timocitos que abandonan el timo haya algunos linfocitos T potencialmente autorreactivos. Éstos forman el subgrupo de linfocitos T efectores y desempeñan un rol importante en las enfermedades autoinmunes. Las razones que podrían explicar este escape de linfocitos T potencialmente autorreactivos hacia el sistema inmune periférico incluyen la constante expresión defectuosa de los respectivos autoantígenos (como el GAD65 involucrado en la diabetes de tipo I), el anormal empalme de autoantígenos por parte de las células epiteliales tímicas medulares, en comparación con el sistema inmune periférico, y la baja expresión individual de autoantígenos sobre una base genética o epigenética.

Los linfocitos T reguladores FOXP3+ derivados del timo impiden la proliferación y la activación de los linfocitos T potencialmente autorreactivos que escapan del órgano.²⁶ La transformación de los timocitos en linfocitos T reguladores requiere de la interacción de los receptores de linfocitos T de alta afinidad y específicos de autoantígeno

con células dendríticas plasmocitoides y células epiteliales tímicas medulares positivas a AIRE.^{27,28} Los linfocitos T reguladores ejercen su función inmunosupresora sobre los linfocitos T efectores en el sistema inmune periférico mediante contactos entre célula y célula y la secreción de citoquinas, como CD10 y factor transformador del crecimiento beta. La importancia de los linfocitos T reguladores ha sido demostrada por las mutaciones que producen la inactivación de la línea germinal FOXP3 y provocan luego

del nacimiento la aparición de enfermedades autoinmunes e inmunoproliferativas que ponen en riesgo la vida.²⁹

Involución

La involución del timo, es decir, el remplazo fisiológico gradual del parénquima tímico por tejido adiposo (véase la fig. 5-1 B), comienza a los 10-15 años y continúa durante toda la vida. A los 60 años, este proceso deja sólo un 5% de tejido tímico funcional.^{30,31} Sin embargo, se puede detectar

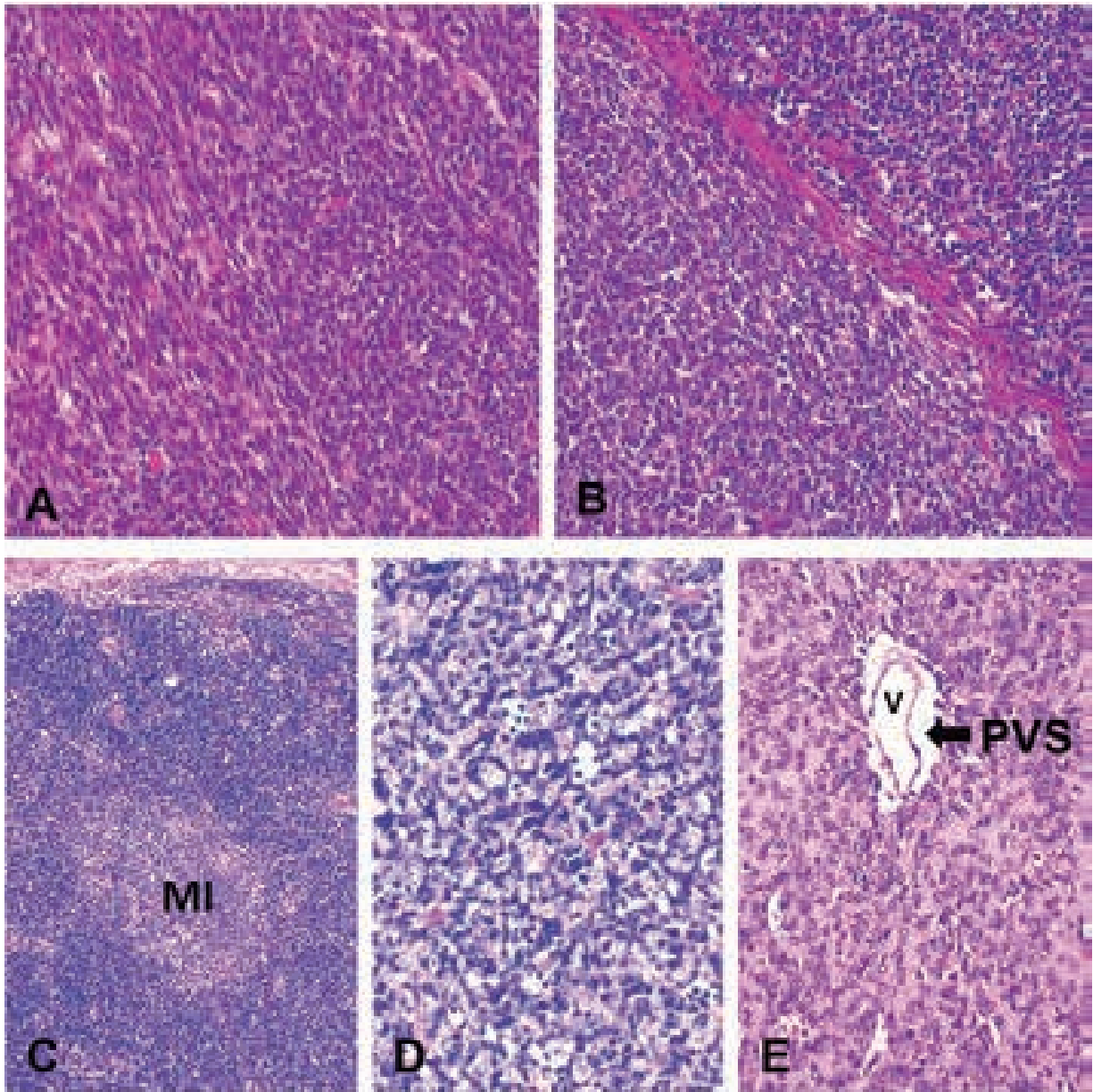


Figura 5-2. Subtipos histológicos de timomas relacionados con la MG, según la clasificación de la OMS. A) Timoma de tipo A, con escasa cantidad de linfocitos en toda su extensión. (H&E, 200X.) **B)** Timoma de tipo AB, con focos ricos en linfocitos (ángulo superior derecho). (H&E, 200X.) **C)** Timoma de tipo B1 con isla medular (MI) típica. (H&E, 100X.) **D)** Timoma de tipo B2. (H&E, 200X.) **E)** Timoma de tipo B3 con espacios perivascuales (PVS) ópticamente vacíos evidentes, que rodean un vaso central de tipo capilar (v) (H&E, 200X.).

producción tímica después de esa edad.³² Los niveles decrecientes de FOXN1^{33,36} y la menor actividad proliferativa de las células epiteliales tímicas,^{37,38} que ocurren con el paso de los años, contribuyen a la involución. Este proceso es demorado por la castración y acelerado por la depleción de los timocitos causada por el tratamiento con corticosteroides.³⁸ Luego de los 40 años de edad, la pérdida natural de linfocitos T no puede ser compensada por la producción de linfocitos T “nuevos” por parte del timo en involución, pero puede ser contrarrestada por la proliferación homeostática de linfocitos T “viejos”. Esto reduce gradualmente la diversidad del repertorio de linfocitos T y lleva a la acumulación de linfocitos T senescentes.³⁹ Estas células son más resistentes a las señales regulatorias y la apoptosis y generan cantidades elevadas de interferón gamma, lo que aumenta el riesgo de aparición de reacciones inflamatorias tisulares.⁴⁰

Timomas y su clasificación

Los timomas son tumores epiteliales tímicos poco frecuentes, pero son los tumores mediastínicos más comunes en adultos. Suelen diagnosticarse en individuos de 50-60 años, sin distinción de sexo. Son poco habituales antes de los 30 años, pero pueden aparecer en niños. Debido a la similitud histológica con el timo normal, en lo que respecta a la cantidad variable de timocitos inmaduros TdT+, los timomas son tumores singulares, mientras que los carcinomas tímicos son semejantes a los carcinomas de otros órganos, no tienen timocitos TdT+ ni se asocian con la MG.⁴¹

Los timomas se clasifican de acuerdo con los criterios establecidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS).⁴² Los principales subtipos de timoma son el A (que incluye una variante atípica), el AB, el B1, el B2 y el B3. Otros

subtipos poco frecuentes no se tienen en cuenta, ya que no están relacionados con la MG. Los criterios histológicos de clasificación son la forma ahusada (subtipos A y AB) versus la forma poligonal de las células tumorales (subtipos B1-B3); la cantidad normal (subtipo B1) versus la cantidad elevada de células neoplásicas epiteliales (todos los otros subtipos), en comparación con el timo normal; y el bajo contenido (subtipos A y B3) versus el contenido elevado, difuso o focalizado, de células inmaduras TdT+ (subtipos AB, B1 y B2) (fig. 5-2). La relación entre los histotipos, las características epidemiológicas y la frecuencia de casos de MG relacionada con timoma se presentan en la tabla 5-1.

En la actualidad, la extensión local y la metástasis de los timomas se describen mediante el sistema de estadificación de Masaoka-Koga,⁴³ que refleja la tendencia de estos tumores a producir metástasis pleural (estadio IVa), pero no a extenderse hacia los linfonódulos o sitios distantes (estadio IVb).⁴⁴ En términos oncológicos, la invasión de órganos adyacentes (estadio III) y las metástasis (estadio IV), los histotipos B2 o B3, la resección incompleta y la recidiva son parámetros de pronóstico desfavorable, mientras que la MG no lo es.⁴²

MIASTENIA GRAVIS: GENERALIDADES

Autoantígenos, autoanticuerpos y linfocitos T autorreactivos en los subtipos de MG con patología tímica

La MG autoinmune se caracteriza por la disminución de la transmisión neuromuscular y la manifestación de

Tabla 5-1. Datos epidemiológicos de los subtipos histológicos de timomas según la clasificación de la OMS y proporción de casos de MG relacionada con timoma*

Subtipo histológico de timoma	Frecuencia relativa media (%)	Edad (años): rango (promedio)	Proporción varón:mujer	Casos de MG relacionada con timoma: rango (media)
Tipo A[‡]	11,5	8-88 (64)	1:1,4	0-33 (17)
Tipo AB	27,5	11-89 (57)	1:1,4	6-42 (18)
Tipo B1	17,5	6-83 (50)	1:1,6	7-70 (44)
Tipo B2	26	4-83 (49)	1:1	24-71 (54)
Tipo B3	16	8-87 (55)	1:0,8	25-65 (50)
Otros	<1	28-80 (60)	1:0,8	Muy poco frecuente (<5%)

* Reproducida con autorización de la referencia 42.

[‡] Debido a que, actualmente, el timoma de tipo A se define como un tumor con pocos linfocitos inmaduros, su diagnóstico es poco frecuente (<10%) y la proporción de casos de MG relacionada con este subtipo de timoma es baja, mientras que sucede lo opuesto en el caso del timoma de tipo AB, que es un tumor con focos ricos en linfocitos inmaduros.⁴² El carcinoma tímico no se relaciona con MG paraneoplásica.

debilidad muscular debidas al desarrollo de autoanticuerpos dirigidos contra autoantígenos presentes en la región postsináptica de la unión neuromuscular (AChR, MuSK, LRP4) o en la hendidura sináptica (agrina).⁴⁵ La mayoría de los pacientes con MG tienen autoanticuerpos contra solo uno de esos blancos de la unión neuromuscular. Los respectivos subtipos de MG se denominan MG con anticuerpos anti-AChR, MG con anticuerpos anti-MuSK, MG con anticuerpos anti-LRP4 y MG con anticuerpos anti-agrina. La MG en la que no se detectan anticuerpos con especificidad conocida se denomina MG seronegativa. Una minoría significativa de pacientes (5-15%) con anticuerpos anti-AChR o anti-MuSK también presentan anticuerpos anti-LRP4, mientras que la frecuencia de coexistencia de anticuerpos anti-AChR y anti-MuSK es prácticamente nula.⁴⁵

La MG con anticuerpos anti-AChR es el subtipo de MG más común (85%) y, de acuerdo con la edad del paciente y la anatomía patológica del timo, se subdivide en MG timomatosas, MG de inicio temprano (se presenta con inflamación del timo) y MG de inicio tardío (se presenta con atrofia tímica).⁴⁶ Hasta el momento no se ha establecido una clasificación de los distintos subtipos de MG con anticuerpos anti-AChR. Dado que únicamente se sabe que los pacientes miasténicos con anticuerpos anti-AChR o anti-LRP4 presentan un grado considerable de patología tímica (tabla 5-2), aquí sólo se detallan esos casos. Además, se hace mención a la titina, los receptores de rianodina y algunas proteínas con reactividad cruzada que se expresan en los timomas. Esto se debe a que la titina es relevante para el diagnóstico de la MG timomatosas y la MG de inicio tardío; el receptor de rianodina podría estar relacionado con complicaciones cardíacas poco frecuentes, pero peligrosas, de la MG timomatosas; y la sobreexpresión anormal de proteínas con reactividad cruzada (por ej., neurofilamentos) contribuiría a la marcada desviación anormal de la selección de linfocitos T, que se produce en

los pacientes con MG asociada con timomas timopoyéticamente activos.

Las interleuquinas (por ej., IL-12, IL-17 e IL-22), así como también algunos interferones y factores de necrosis tumoral (por ej., FNT-alfa), son blancos comunes de los anticuerpos en los individuos con MG timomatosas y ligeramente menos prevalentes (40%) en aquellos con MG de inicio tardío. Esos autoanticuerpos no desencadenan ni empeoran la MG, pero son capaces de causar inmunodeficiencias debido a su capacidad neutralizante.⁴⁷ Poco se conoce sobre su patogénesis, pero está claro que la mayoría de ellos aparecen como consecuencia de mutaciones congénitas en la línea germinal del gen tolerogénico AIRE (véase antes)⁴⁸ o debido a una falta o disminución de la expresión de AIRE en las células epiteliales tímicas de los timomas y el timo de los pacientes con MG de inicio tardío, respectivamente.⁴⁹

Por último, rara vez los timomas inducen autorreactividad con muchos otros blancos que tienen un rol en un amplio espectro de enfermedades autoinmunes asociadas con timomas. No obstante, es importante notar que en la MG timomatosas hay una marcada influencia de los autoanticuerpos dirigidos contra el músculo y las citoquinas.⁵⁰

AChR y autoanticuerpos anti-AChR

El AChR nicotínico del músculo esquelético es un canal iónico pentamérico. La isoforma fetal está formada por dos subunidades alfa, una subunidad beta, una subunidad delta y una subunidad gamma. Durante el desarrollo intrauterino, se produce el remplazo gradual de la subunidad gamma por la subunidad épsilon, para dar lugar a la isoforma adulta del AChR, que tiene una mayor conductancia, una vida media más larga y una mayor densidad de agrupación en la unión neuromuscular.⁵¹ Luego del nacimiento, cantidades significativas de AChR fetal funcional se expresan sólo en células de músculo estriado poco frecuentes de la médula tímica, denominadas

Tabla 5-2. Tipos de MG autoinmune y patologías tímicas asociadas

Tipo de MG	Hiperplasia folicular tímica	Atrofia tímica/anatomía tímica normal para la edad	Timoma
Con anticuerpos anti-AChR	40%	50%	10%
Con anticuerpos anti-MuSK	Casos aislados*	>95%	Casos aislados ¹⁶⁹
Con anticuerpos anti-LRP4	30%	70%	—
Con anticuerpos anti-agrina	Desconocido	Desconocido	Desconocido
Seronegativa	+	+	Casos aislados ¹⁷⁰

* Sin diferencias con respecto al control^{154,164} o sin histología documentada.^{162,161}

células mioides tímicas,⁵² y fibras de músculo esquelético extraoculares poco comunes.⁵³ El AChR fetal se reexpresa nuevamente en el músculo adulto con la denervación. La subunidad alfa del AChR se distingue por la presencia de un bucle (*loop*) extracelular con dos secuencias exclusivas: el sitio de unión al ligando (acetilcolina, ACh) y la región inmunogénica principal a la que se unen la mayoría de los anticuerpos anti-AChR.⁵⁴ A diferencia del músculo esquelético y las células mioides tímicas, las células epiteliales tímicas medulares expresan subunidades de AChR no plegadas y no funcionales,^{55,56} que son la fuente de péptidos del AChR unidos al MHC, presentados por estas células a los linfocitos T en desarrollo. En general, ese proceso induce tolerancia inmunológica hacia los AChR,⁵⁶ pero está alterado en la MG de inicio temprano (véase más adelante).⁵⁷

Los autoanticuerpos dirigidos contra los AChR solubilizados, que se detectan mediante ensayos de radioinmunoprecipitación, están presentes en el 80% de los pacientes con MG generalizada. En una minoría de pacientes (5%), entre los que hay una cantidad relativamente alta de niños, los anticuerpos se unen sólo a los AChR agrupados en ensayos celulares.^{58,59} Esos autoanticuerpos son en su mayoría IgG1 e IgG3, que interfieren con el funcionamiento del AChR principalmente mediante la activación del complemento y la destrucción de la unión neuromuscular. Además, aumentan la internalización de AChR después del entrecruzamiento o el bloqueo del canal iónico.⁴⁵

LRP4 y autoanticuerpos anti-LRP4

La LRP4 es una glicoproteína transmembrana que se expresa en la región postsináptica de la unión neuromuscular y actúa como receptor de agrina. La agrina es una proteína que se libera desde la terminal nerviosa en la placa motora. Luego de la unión de la agrina, la LRP4 induce la dimerización y la activación de la MuSK que causa la agrupación densa y funcionalmente esencial de los AChR en la membrana postsináptica.⁶⁰ Dependiendo de la raza, un 5-50% de los pacientes con MG sin anticuerpos anti-AChR y anti-MuSK en suero, tienen autoanticuerpos anti-LRP4.⁶¹⁻⁶³ Estos últimos son mayormente de los isotipos IgG1 e IgG2 (pero no IgG4).⁶⁴ No se sabe con detalle cómo los autoanticuerpos anti-LRP4 interfieren con el funcionamiento de la unión neuromuscular. La patología tímica está presente en el 30% de los pacientes con MG y anticuerpos anti-LRP4 y es semejante a las alteraciones inflamatorias que se observan en aquellos con MG no timomatosa de inicio temprano y anticuerpos anti-AChR.⁶⁴ Sin embargo, hasta el momento, no se dispone de estudios anatomopatológicos del timo de individuos miasténicos con anticuerpos anti-LRP4 ni se han documentado los mecanismos fisiopatológicos que ocurren dentro y fuera de dicho órgano ni el impacto de la timectomía en el curso clínico de este subtipo de MG.

Titina y receptor de rianodina y los correspondientes autoanticuerpos

La titina es la proteína gigante y elástica que se extiende a lo largo de la mitad del sarcómero de los músculos cardíaco y esquelético, conectando el disco Z y la línea M. Los receptores de rianodina (RYR) son canales de calcio que, después de la activación, liberan el ion desde el retículo sarcoplasmático del músculo esquelético (isoforma RYR1) y el músculo cardíaco (principalmente, la isoforma RYR2) e intervienen en el acoplamiento excitación-contracción. La titina y los RYR de los músculos esquelético y cardíaco son los principales blancos de los autoanticuerpos anti-músculo estriado, que están presentes en el 90% de los pacientes con MG timomatosa y el 70% de aquellos con MG de inicio tardío (los anticuerpos anti-RYR están presentes en el 50-80% de los pacientes con MG timomatosa y el 30-50% de los individuos con MG de inicio tardío).^{65,67} Dado que la titina y el RYR son antígenos intracelulares, la patogenicidad in vivo de los correspondientes autoanticuerpos es incierta.⁶⁷⁻⁶⁸ Sin embargo, los ensayos que detectan anticuerpos anti-titina son una herramienta diagnóstica valiosa para reconocer timomas (en especial, en pacientes menores de 50 años e incluso cuando estos tumores no están asociados con MG) y para distinguir la MG de inicio temprano de la MG de inicio tardío (por ej., cuando la timectomía es una opción terapéutica en pacientes mayores de 40 años).^{66,69} Además, los autoanticuerpos anti-titina y anti-RYR se relacionan con síntomas miasténicos más graves, deterioro del acoplamiento excitación-contracción e insuficiencia cardíaca potencialmente letal.^{68,70} Es importante mencionar que los anticuerpos anti-músculo estriado (a diferencia de los anticuerpos anti-citoquinas) no se presentan en pacientes con deficiencia congénita de AIRE⁷¹ y aparecen excepcionalmente en aquellos MG de inicio temprano,⁶⁹ a pesar de que en este subtipo de MG las células mioides tímicas expresan AChR y titina²⁰ y son el blanco del ataque inmune.⁵⁷

Los denominados autoantígenos con reactividad cruzada

En el caso de la MG timomatosa, son comunes 1) la coexistencia de autoanticuerpos dirigidos contra el AChR, la titina y el RYR muscular nativos,⁷²⁻⁷⁴ 2) la ausencia de expresión proteica detectable de esos autoantígenos en los timomas,^{75,76} pero 3) la sobreexpresión de autoantígenos con reactividad cruzada, es decir, proteínas no relacionadas con epítopes del AChR, la titina y el RYR en las células neoplásicas epiteliales.⁷⁶⁻⁷⁹ Se identificó que uno de estos autoantígenos con reactividad cruzada es un neurofilamento de tamaño mediano, que contiene epítopes de la titina y la subunidad alfa del AChR.^{80,81} Se cree que en ausencia de una expresión auténtica del AChR, la titina o el RYR, la sobreexpresión de los autoantígenos con reac-

tividad cruzada en las células epiteliales tímicas influye en la selección positiva de los linfocitos T en maduración intratumorales, antes que éstos abandonen el timoma (véase más adelante).

Linfocitos T autorreactivos y reguladores en la MG

Linfocitos T CD4+ efectoros y linfocitos T reguladores

La producción de autoanticuerpos en los pacientes con MG con anticuerpos anti-AChR es un proceso que depende de la presencia de linfocitos T que reaccionan contra los AChR⁸² y son, en su mayoría, CD4+ y dependientes de las moléculas de clase II del MHC. Se ha comprobado que estos linfocitos reconocen distintos epítopes en las diversas subunidades del AChR, pero lo hacen de manera muy diferente en los pacientes con MG de inicio temprano y en aquellos con MG timomatososa.⁸³ El desarrollo de tolerancia inmunológica hacia los AChR depende de la delección de linfocitos T reactivos a AChR en el timo. Este proceso requiere de la expresión de péptidos del AChR en las células epiteliales tímicas medulares y, más probablemente, las células mioideas tímicas.⁸⁴ Dado que, aun en condiciones fisiológicas, la delección no es un proceso perfecto, unos pocos linfocitos T reactivos a AChR escapan del timo y pasan a formar parte del repertorio de linfocitos T periféricos, en casi todos los individuos sanos.^{85,86} En general, esos linfocitos T efectoros “naturales” y potencialmente autorreactivos permanecen inactivos y son controlados por los linfocitos T reguladores FOXP3+ CD4+ CD25+ derivados del timo.

Se cree que los linfocitos T efectoros “naturales” y autorreactivos se activan durante el desarrollo de la MG en los pacientes con MG de inicio temprano, tal vez en aquellos con MG de inicio tardío y con baja frecuencia en aquellos con MG timomatososa que tienen timomas inactivos desde el punto de vista timopoyético (véase más adelante). A pesar de que en la sangre de los pacientes con MG de inicio temprano hay una cantidad normal de linfocitos T reguladores, éstos no pueden controlar a los linfocitos T efectoros autorreactivos por dos razones: 1) los linfocitos T efectoros son anormalmente resistentes a la acción inmunosupresora de los linfocitos T reguladores;⁸⁷ y 2) existen mecanismos desconocidos que disminuyen la capacidad inmunosupresora de los linfocitos T reguladores autólogos por cada célula.⁸⁸ Se ha comprobado que en la sangre de pacientes con MG de inicio tardío ocurren una disminución de la expresión de FOXP3 y la señalización mediada por STAT5 en los linfocitos T reguladores y una mayor expresión de moléculas controladoras (PD1 en los linfocitos T reguladores y PDL1 en los efectoros).⁸⁹ Sorprendentemente, en los pacientes con MG de inicio tardío, la exportación de linfocitos CD4+ naïve desde el timo fue

menor que en los controles de la misma edad.⁹⁰ En conjunto, esas anomalías implican que en los individuos con MG de inicio temprano y MG de inicio tardío ocurre un desequilibrio *cualitativo* entre los linfocitos T efectoros y los reguladores.

En los pacientes miasténicos que tienen timomas activos desde el punto de vista timopoyético, el escenario es muy distinto. Su repertorio de linfocitos T periféricos incluye una gran cantidad de linfocitos T efectoros CD4+ naïve, que se dirigen contra los AChR y son potencialmente autorreactivos. Esos linfocitos se generan de novo en el microambiente anormal del timoma y se liberan hacia la circulación.⁹¹ Por el contrario, la gran mayoría de los timomas “no miasténicos” no pueden generar linfocitos T CD4+.⁹² Además, en los individuos con MG timomatososa, los timomas no producen los linfocitos T reguladores FOXP3+ CD4+, que podrían controlar la cantidad abrumadora de linfocitos T efectoros autorreactivos, lo que causa un desequilibrio *cuantitativo* entre los linfocitos T CD4+ efectoros dirigidos contra los AChR y los linfocitos T reguladores.⁹³ A pesar de que los linfocitos T efectoros CD4+ son células claves en la patogénesis de la MG timomatososa,⁹² no se ha encontrado una asociación clara con el MHC.⁸⁴

Linfocitos T CD8+

Ciertos estudios de asociación del genoma completo (GWAS, por su sigla en inglés) han demostrado que los polimorfismos en los genes que codifican la moléculas de clase I del MHC son los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de la MG de inicio temprano.^{94,95} Tales polimorfismos genéticos también son muy relevantes para la presentación de MG de inicio tardío, aunque en este último caso, las alteraciones en los genes que codifican las moléculas de clase II del MHC son los factores de riesgo más importantes.^{94,96,97} Por el contrario, no se han identificado polimorfismos en los genes que codifican las moléculas de clase I o clase II del MHC, que sean compatibles con el desarrollo de MG timomatososa.⁸⁴ No obstante, los pacientes con MG de inicio tardío y MG timomatososa muestran una expansión de linfocitos T CD8+ en la circulación y, en general, presentan grandes subgrupos de linfocitos T CD8+ en asociación con genes Vbeta únicos del receptor de linfocitos T, que son específicos de cada paciente.^{98,99} En resumen, estos hallazgos dan cuenta del rol importante, aunque enigmático, de los linfocitos T CD8+ en la patogénesis de la MG y permiten plantear como hipótesis la posible contribución viral a la etiología de la enfermedad.¹⁰⁰ Sin embargo, el rol del virus de Epstein-Barr en la patogénesis de la MG de inicio temprano es motivo de controversia.¹⁰¹⁻¹⁰³

Se desconocen el rol y la especificidad de los epítopes de los linfocitos T efectoros y autorreactivos CD4+ y CD8+ y los linfocitos T reguladores en los individuos con MG con

anticuerpos anti-MuSK, MG con anticuerpos anti-LRP4, MG con anticuerpos anti-agrina o MG seronegativa.

PATOGÉNESIS DE LA MG TIMOMATOSA

Se ha tomado en cuenta: 1) que los autoantígenos musculares son muy importantes en la MG timomatosa; 2) que los timomas asociados con MG no expresan AChR, titina ni RYR auténticos, pero sobreexpresan antígenos con reactividad cruzada con epítopes del AChR, la titina y el RYR en ausencia de células mioideas tímicas y expresión de AIRE; y 3) que la MG timomatosa depende esencialmente de la generación intratumoral y posterior exportación de linfocitos T efectores CD4+ desde el timoma hacia el sistema inmune periférico, sin que exista una clara influencia genética relacionada con el MHC, para postular el siguiente modelo de patogénesis de la MG timomatosa de tres pasos:

1. Dentro de los timomas activos desde el punto de vista timopoyético, hay una influencia específica de músculo durante la selección positiva de linfocitos T CD4+ debida a un aumento de la expresión de antígenos con reactividad cruzada con epítopes del AChR, la titina y el RYR, junto con la expresión hemicigota¹⁰⁴ o reducida^{105,106} de las moléculas de clase II del MHC.
2. Debido a la falta intratumoral de estructuras medulares maduras, incluidas células mioideas tímicas, y la consecuente alteración de la presentación cruzada de los antígenos musculares por parte de las células dendríticas, se produce una deficiente selección negativa de los linfocitos T que son específicos de autoantígenos musculares, lo que permite la exportación de linfocitos T naïve y no tolerantes desde el timoma.
3. Después de la activación en la periferia (por parte de factores desencadenantes aún desconocidos), algunas de las células de la progenie comienzan a reaccionar contra el AChR, la titina y el RYR y finalmente estimulan a los linfocitos B a producir autoanticuerpos.⁸⁴ Es probable que la incapacidad de los timomas de generar linfocitos T reguladores⁹³ contribuya al inicio y el mantenimiento del proceso autoinmune en la periferia. Otra hipótesis, que no es excluyente, indica que algunos linfocitos T autorreactivos se activan dentro los timomas debido a la expresión local “peligrosa” de epítopes autoantigénicos en el contexto de la deficiencia de AIRE; después de salir de los timomas, esos linfocitos T “presensibilizados” podrían estimular a los linfocitos B en la periferia.^{47,106}

De todos modos, se cree que la gran cantidad de linfocitos T potencialmente autorreactivos y derivados del timoma remplazarían de manera progresiva el repertorio “histórico” de linfocitos T periféricos derivados del timo (y, en

consecuencia, muy tolerantes) del paciente.¹⁰⁷ El impacto que tiene el timoma en el repertorio de linfocitos T *periféricos* explica dos hallazgos clínicos: 1) la aparición poco frecuente, aunque bien documentada, de MG timomatosa luego de la resección de un timoma, probablemente por la existencia de linfocitos T naïve periféricos con tendencia a la autoinmunidad, que han salido del timoma durante los meses o incluso los años de su crecimiento y se activaron en el posoperatorio para una posterior colaboración con los linfocitos B;⁹² y 2) el largo curso de la MG timomatosa, incluso después de la resección completa del timoma, probablemente debido a las interacciones entre linfocitos T y B perpetuadas por los complejos formados por los AChR derivados del músculo esquelético y los autoanticuerpos, que son procesados en los linfonódulos regionales.^{84,108}

Se ha sugerido que, en los poco frecuentes casos de timomas de tipo A que son *inactivos* desde el punto de vista timopoyético y están asociados con MG (<5% de los casos), los linfocitos T maduros que pertenecen al repertorio de linfocitos T «normales» dirigidos contra los AChR (véase antes Linfocitos T autorreactivos y reguladores en la MG) podrían ser activados luego de la recirculación hacia el timoma.^{37,38}

A diferencia de la MG timomatosa, otras enfermedades autoinmunes relacionadas con timomas (por ej., la tiroiditis autoinmune, la diabetes de tipo I o las citopenias) no dependen de la exportación de cantidades sustanciales de linfocitos T efectores CD4+ desde el tumor, ya que su prevalencia es similar en los pacientes con MG cuyos timomas exportan tales células y en los pacientes sin MG cuyos timomas no las exportan.⁹²

PATOGÉNESIS DE LA MG DE INICIO TARDÍO CON ATROFIA TÍMICA

En un sentido estricto, la MG de inicio tardío es por definición un subtipo de MG no timomatosa con anticuerpos anti-AChR. Determinar cuál es el umbral etario de esta enfermedad es problemático, ya que existe una “zona gris” biológica que oscila entre los 40 y los 60 años,⁶⁹ o incluso los 65 años,¹⁰⁹ en la cual se pueden encontrar pacientes con MG de inicio temprano “tardío” (principalmente, mujeres) y MG de inicio tardío “temprano” (principalmente, hombres).^{90,94} El umbral de 50 años revela la existencia de una tendencia relacionada con el sexo dada por un predominio de hombres, en el caso de la MG de inicio tardío, y un predominio de mujeres, en el caso de la MG de inicio temprano.⁶⁹ El umbral de 60 años está basado en datos genéticos, la alta frecuencia de aparición de autoanticuerpos anti-músculo estriado (por ej., titina) y la ausencia casi total de cambios tímicos inflamatorios linfocitulares, en particular, en los hombres.^{69,90,94,109}

La etiología de la MG de inicio tardío no se conoce, aunque podría tener un componente ambiental, si se tiene en

cuenta el sorprendente aumento de la enfermedad durante los últimos 40 años en muchas regiones geográficas.¹⁰⁹⁻¹¹³

Desde el punto de vista inmunológico, los pacientes con MG de inicio tardío y MG timomatosas se parecen mucho entre sí. En primer lugar, los autoanticuerpos anti-titina y anti-RYR son casi tan frecuentes en un caso como en el otro (pero están prácticamente ausentes en otros subtipos de MG y otras enfermedades autoinmunes).⁶⁶ En segundo lugar, los perfiles de autoanticuerpos anti-citoquinas (que incluyen los interferones alfa2, alfa8 y omega y la IL-12 como los principales blancos) se superponen en gran medida en la MG de inicio tardío y la MG timomatosas.¹¹⁴ En tercer lugar, los linfocitos T CD45RA+ CD8+ supuestamente naïve están aumentados y los subgrupos de linfocitos T CD8+, asociados con genes Vbeta únicos del receptor de linfocitos T, están expandidos en la MG de inicio tardío y la MG timomatosas.^{98,99,115} Por otra parte, los antecedentes genéticos tienen un papel fundamental, sobre todo en la MG de inicio tardío, mientras la exportación masiva de linfocitos T CD4+ naïve desde el tejido tímico (neoplásico) hacia la sangre es una característica independiente de la MG timomatosas.^{90,107}

Atrofia tímica en la MG de inicio tardío

La atrofia tímica es el resultado de la involución tímica (fisiológica) relacionada con la edad o la disminución del tamaño del parénquima tímico debido a varios “factores de estrés” (véase antes Involución tímica). Por lo tanto, comúnmente se emplean los términos atrofia tímica o “envejecimiento normal del timo” para describir los hallazgos histológicos en el contexto de la MG de inicio tardío. La atrofia tímica está relacionada con una reducción de la cantidad de las siguientes estructuras especializadas, que están involucradas en la inducción de la tolerancia: a) los corpúsculos de Hassall,^{31,116} que estimulan a las células dendríticas para que éstas promuevan la generación de linfocitos T reguladores;¹¹⁷ b) las células epiteliales medulares, que expresan AIRE (observaciones del autor); y 3) las células mioides tímicas.¹¹⁸ La disminución del número de células mioides tímicas implica una reducción de los antígenos del músculo esquelético auténticos en la médula tímica, donde tiene lugar la inducción de la tolerancia (por ej., mediante la presentación cruzada por parte de células dendríticas). Sin embargo, no existen evidencias contundentes que demuestren la existencia de diferencias morfológicas entre la atrofia tímica normal y la atrofia tímica de los pacientes con MG de inicio tardío (no tratados con corticosteroides) mayores de 60 años (véase la fig. 5-1 B).³¹

Modelo de patogénesis de la MG de inicio tardío

A pesar de las diferencias existentes respecto del perfil genético y la exportación de linfocitos T desde el tejido

tímico,^{90,96,97} las similitudes inmunológicas entre la MG de inicio tardío y la MG timomatosas son tan marcadas (véase antes), que se ha planteado la hipótesis de que las aberraciones en el timo de los pacientes con MG de inicio tardío emulan las anomalías características de los timomas y conducen a la exportación, y probablemente la activación, de linfocitos T no tolerantes.^{84,119} Si bien en un estudio el nivel de exportación de linfocitos T naïve desde el timo de pacientes con MG de inicio tardío fue, en el momento del diagnóstico, aun más bajo que el correspondiente a los individuos control de la misma edad,⁹⁰ este hallazgo no excluye que: 1) una pequeña población de linfocitos T muy reactivos a los AChR y la titina, generados casi en ausencia de células tímicas mioides dentro de un timo atrófico y carente de AIRE, se activen luego de la exportación hacia la periferia y el inicio de la MG de inicio tardío; y 2) que los linfocitos T autorreactivos, salidos del timo atrófico con escasa cantidad de células mioides y deficiencia de AIRE, con los años se acumulen en la periferia, antes del comienzo de la MG de inicio tardío, de manera similar a lo que ocurre en unos pocos pacientes con timomas, que desarrollan MG timomatosas mucho tiempo después de la resección del tumor.⁹² Una vez que se desencadena en la periferia,⁹⁰ la MG de inicio tardío podría perpetuarse, como sucede con la MG timomatosas, gracias a la estimulación de los complejos formados por los AChR y los autoanticuerpos en los linfonódulos que drenan los músculos.¹⁰⁸ Este modelo se ajusta a la observación clínica que sugiere que la timectomía tiene impacto limitado o nulo en los síntomas de los pacientes con MG de inicio tardío.¹²⁰

PATOGÉNESIS DE LA MG CON HIPERPLASIA FOLICULAR TÍMICA

Patogénesis de la MG de inicio temprano

Por definición, la MG de inicio temprano es un subtipo de MG no timomatosas con anticuerpos anti-AChR, diferente a los subtipos de MG con otros autoanticuerpos (véase la tabla 5-2), que se pueden presentar en el mismo rango etario. Como se ha descrito en la sección referida a la MG de inicio tardío, hay una “zona gris” biológica que oscila entre los 40 y los 65 años de edad, en la que se pueden encontrar pacientes con MG de inicio tardío “temprana” y pacientes con MG de inicio temprano “tardía”.^{69,109} La MG juvenil, que se define como aquella que se presenta en individuos menores de 18 años, no será incluida en este capítulo, aunque algunos pacientes púberes y pospúberes se asemejan a los pacientes con MG de inicio temprano en términos de hallazgos clínicos, anatomía patológica del timo y opciones terapéuticas.^{59,121}

La MG de inicio temprano es más prevalente en mujeres (proporción hombre:mujer de 1:2-3) de 18 a 50 años de edad. Se relaciona claramente con un perfil de riesgo genético que apenas se superpone con el de la MG de inicio tardío;⁹⁵⁻⁹⁷ en general, se asocia con otras enfermedades autoinmunes, tales como tiroiditis;¹²² y normalmente se presenta con hiperplasia linfocítica tímica.⁸⁴ La presencia simultánea de autoanticuerpos dirigidos contra la MuSK, la titina y el RYR es excepcional.

La etiología de la MG de inicio temprano es desconocida, excepto cuando se vincula con la administración de D-penicilamina.^{123,124} El rol del virus de Epstein-Barr como estímulo intratímico para desencadenar o mantener la MG de inicio temprano es controversial.^{123,125}

Hiperplasia linfocítica tímica

Las características histológicas de la hiperplasia linfocítica tímica son la presencia de folículos linfocíticos con cen-

tros germinales, el aumento masivo de linfocitos B y linfocitos T activados y la expansión de los espacios perivascuales que se fusionan con la médula tímica, la cual normalmente está separada de los espacios perivascuales por una lámina basal intacta (fig. 5-3). La producción de linfocitos T CD4+ dependiente de autoanticuerpos que se unen a varias subunidades del AChR, y en particular a la región inmunogénica principal de la subunidad alfa, es característica de la MG de inicio temprano.¹²⁶ La hiperplasia linfocítica tímica se encuentra presente en la MG de inicio temprano independientemente de que la causa de este tipo de MG sea la presencia de anticuerpos dirigidos contra los AChR solubles o agrupados.⁵⁸ Los centros germinales controlan la hipermutación de los genes del receptor de linfocitos B y la producción intratímica de anticuerpos anti-AChR,¹²⁷ lo que explica el pronóstico favorable de los pacientes con MG de inicio temprano que son sometidos a timectomía.¹²⁸ Sin embargo, todavía no se sabe cómo se desencadena el

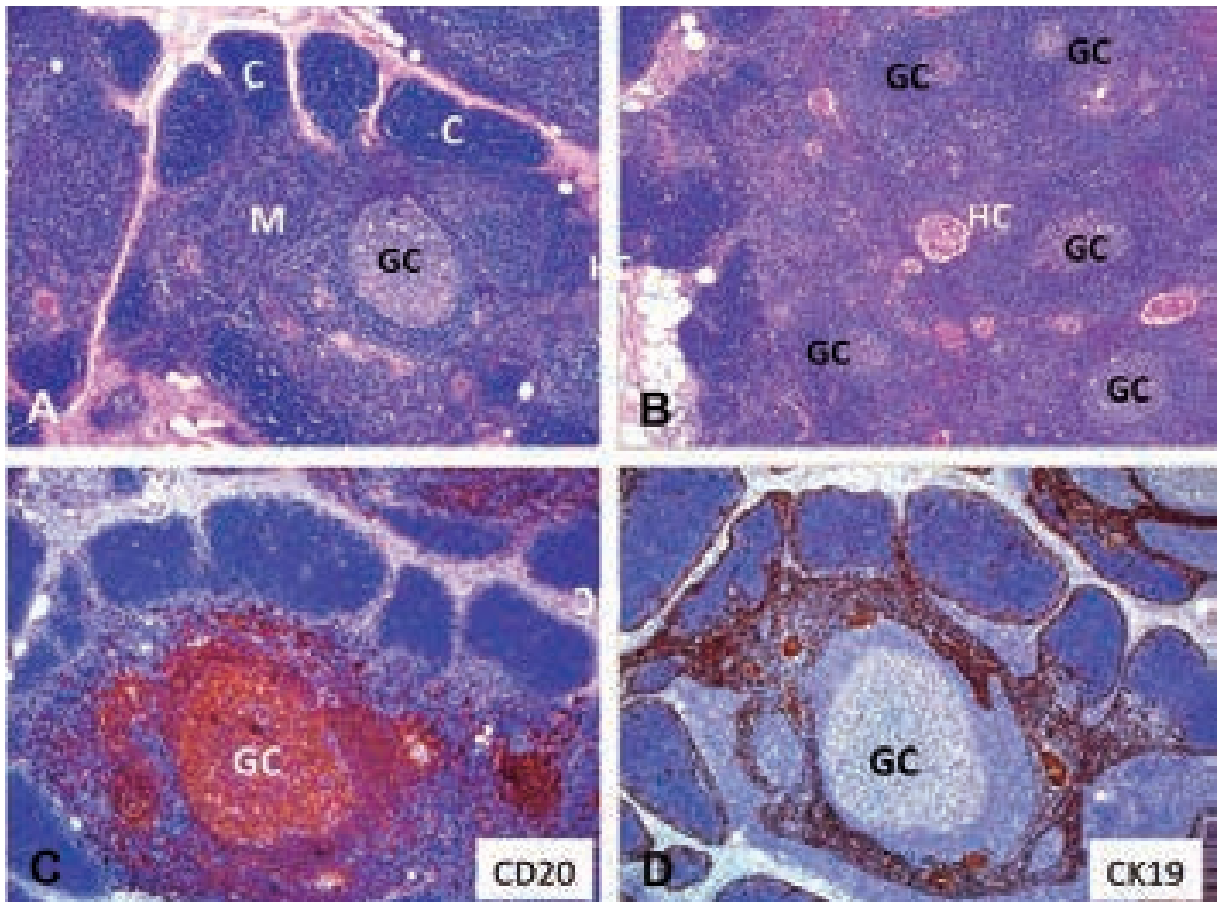


Figura 5-3. Hiperplasia folicular tímica en un paciente con MG no tratado con corticosteroides. A) Expansión de la médula (M) debida a un único folículo linfocítico con un centro germinal (GC) en un lóbulo tímico; la corteza (C) está bien conservada. (H&E, 50X.) B) Hiperplasia folicular tímica masiva con más de tres folículos por campo de bajo aumento. (H&E, 50X.) C) Centro germinal y aumento del número de células B medulares, resaltados mediante una tinción para CD20. (Inmunoperoxidasa, 50X.) D) La tinción para citoqueratina 19 (CQ19) resalta la presencia de folículos en zonas sin tejido epitelial, las cuales representan espacios perivascuales con expansión masiva; la corteza está bien conservada (azul oscuro). (Inmunoperoxidasa, 50X.)

desarrollo de los centros germinales. Debido a la falta de modelos animales adecuados^{129,130} y la falta de muestras de timectomías humanas obtenidas en la fase preclínica de la MG de inicio temprano, en la actualidad es imposible distinguir las alteraciones primarias que inician la formación de los centros germinales de los cambios secundarios generados por la inflamación. No obstante, las siguientes observaciones respaldan el supuesto origen intratímico de la MG de inicio temprano:¹³¹

- a) Las células mioides de la médula del timo, que expresan las isoformas adulta y fetal de AChR (pero no moléculas de clase II del MHC),¹⁹ son el blanco de ataque de los autoanticuerpos y el sistema del complemento en los pacientes con MG de inicio temprano.⁵⁷ Dado que muchos pacientes con MG de inicio temprano tienen anticuerpos que se dirigen preferentemente contra el AChR fetal y éste está casi ausente en los tejidos extratímicos, parece probable el inicio intratímico de la enfermedad.¹³²
- b) Las células dendríticas, que guardan una relación espacial anormalmente estrecha con la células mioides tímicas, supuestamente realizan la presentación cruzada de los péptidos del AChR procesados a los linfocitos T autorreactivos activados adyacentes.¹³³
- c) En el timo de los pacientes con MG de inicio temprano, se lleva a cabo la producción de autoanticuerpos anti-AChR,¹³⁴ grandes cantidades de linfocitos B,¹³⁵ plasmocitos^{136,137} y centros germinales.¹³⁸ Los centros germinales alteran la normal continuidad de la lámina de células epiteliales y la lámina basal que se encuentra alrededor de los espacios perivasculares expandidos,^{57,139} lo que causa el desplazamiento de las células mioides desde la médula inductora de tolerancia hacia los folículos linfoides inflamados de las proximidades.¹¹⁸ Las células epiteliales medulares hiperplásicas,¹⁴⁰ que expresan las subunidades no plegadas del AChR^{141,142} y las moléculas de clase II del MHC,^{143,144} son el blanco de ataque del sistema del complemento y se cree que sensibilizan a los linfocitos T para que reaccionen con los péptidos del AChR.⁵⁷
- d) Hay grandes cantidades de vasos linfáticos activados,^{145,146} vénulas endoteliales altas¹⁴⁷ y macrófagos portadores de receptores de tipo Toll,¹⁴⁸ que producen citoquinas proinflamatorias,¹⁴² quimioquinas,^{146,147,149} ligando inductor de proliferación (APRIL, por su sigla en inglés) y factor activador de células B (BAFF, por su sigla en inglés)¹⁵⁰ y probablemente colaboran en el reclutamiento de linfocitos B y células dendríticas hacia el timo.¹⁵¹
- e) Los linfocitos T reguladores intratímicos presentan defectos funcionales.⁸⁸

Modelo de patogénesis de la MG de inicio temprano

El concepto tradicional de la patogénesis intratímica de la MG de inicio temprano se basa en el supuesto de que las

células mioides tímicas negativas a las moléculas de clase II del MHC serían la fuente inicial de AChR para producir la autoinmunización.¹³¹ Dado que se ha determinado que las células epiteliales medulares positivas a las moléculas de clases I y II del MHC^{140,143} expresan subunidades no plegadas del AChR¹⁴² y, al igual que las células mioides tímicas, son el blanco de ataque de los autoanticuerpos¹⁵² y el complemento,⁵⁷ Nick Willcox y colaboradores propusieron un nuevo modelo de dos pasos para explicar la patogénesis intratímica de la MG de inicio temprano.¹¹⁹ En el paso 1, las subunidades no plegadas del AChR, expresadas por las células epiteliales medulares hiperplásicas y positivas a las moléculas de clases I y II del MHC, sensibilizan a los linfocitos T efectoros CD4+ (por medio de uno o varios “gatillos” activadores iniciales). En el paso 2, los anticuerpos “tempranos” generados por los linfocitos T sensibilizados atacan las células mioides tímicas portadoras de AChR y activan el complemento, lo que produce la liberación de inmunocomplejos que contienen AChR y la consecuente activación de las células presentadoras de antígeno profesionales para dar inicio a la formación del centro germinal.

Algunos estudios genéticos recientes indican que los genes que codifican las moléculas de clase I del MHC⁹⁴⁻⁹⁶ y la proteína TNIP1⁹⁵ son los que se asocian con mayor riesgo de desarrollo de MG de inicio temprano. Por lo tanto, los linfocitos CD8+ también tendrían un papel en el origen de este subtipo de MG (paso 1),¹⁰⁸ en tanto que la proteína TNIP1, involucrada en la activación de macrófagos portadores de receptores de tipo Toll y células dendríticas, sería importante en el paso 2.

No se conocen las razones por las cuales, en los pacientes con MG de inicio temprano, se autoperpetúa el proceso inflamatorio intratímico, aunque es probable que esto esté relacionado con la existencia de linfocitos T reguladores funcionalmente defectuosos⁸⁸ y células presentadoras de antígenos anormalmente activas.¹⁴⁸ Al parecer, los linfocitos B y T autorreactivos activados abandonan el timo para sembrar el sistema inmune periférico, donde los inmunocomplejos con AChR derivados del músculo esquelético, formados en los linfonódulos regionales, y los linfocitos T reguladores con deterioro de su función pueden perpetuar la MG de inicio temprano, incluso después de la timectomía.⁸⁴

Las diferencias (y similitudes) epidemiológicas, inmunológicas e histológicas entre la MG timomatososa, la MG de inicio tardío con atrofia tímica y la MG de inicio temprano con hiperplasia folicular tímica se resumen en la tabla 5-3.

Patogénesis de la MG con anticuerpos anti-LRP4 e hiperplasia folicular tímica

En un principio, la MG con anticuerpos anti-LRP4 fue detectada en pacientes seronegativos dobles (sin

Tabla 5-2. Subgrupos de pacientes con MG con anticuerpos anti-AChR, según la patología tímica y las características inmunopatológicas

	MG timomatosa	MG de inicio tardío con atrofia tímica	MG de inicio temprano con HFT
Edad de inicio (años)¹	4–90	(>40) >50	<10–50 (65)
Sexo (hombre:mujer)	1:1	2:1	1:3
Asociación con HLA (principal riesgo)	Ninguna ²	Moléculas de clase II del MHC ³	Moléculas de clase I del MHC ^{4*}
PTPN22 + I858T(+)	Aumentada*	Aumentada*	Aumentada*
Genotipo CTLA4 +49A/G	+49A/A aumentado ⁴	+49G aumentado*	Igual al del grupocontrol
TNIP1 (rs2233290)	No se conoce	No aumentada	Aumentada*
TNFRSF11A (rs4574025)	No se conoce	Aumentado	No aumentado
ZBTB10 (rs6998967)	No se conoce	Aumentada*	No aumentada
Autoanticuerpos dirigidos contra AChR Titina RYR IFNα, IL-12	99% ⁵ >90% 50% 70%, 50%	100% ⁶ <10% 20% 40%, 30%	100% ⁶ 40% <5% <5%, <10%
Exportación de linfocitos T (RTE/ TREC)⁷	Aumentada	Aumentada	No se conoce
Hallazgos histológicos Células mioides CET, AIRE (+)⁹	Ninguna ⁸ Ninguna ⁸	Pocas Pocas	Muchas Muchas

AChR, receptor de acetilcolina; AIRE, regulador de autoinmunidad; CET, células epiteliales tímicas; HFT, hiperplasia folicular tímica; IFN α , interferones alfa; IL-12, interleuquina 12; PTPN22, proteína tirosina fosfatasa no receptora número 22; RYR, receptor de rianodina; TNIP1, proteína 1 de interacción con proteína 3 inducida por factor de necrosis tumoral alfa (TNFAIP3); TNFRSF11A, miembro 11a de la superfamilia de receptores de factor de necrosis tumoral; ZBTB10, dedo de zinc y dominio BTB que contiene proteína 10.

¹ Zona gris entre los 40 y 60 (o aun 65) años, en términos de umbral etario de la MG de inicio temprano y la MG de inicio tardío.

² Sin hallazgos compatibles; ninguna asociación estrecha informada.⁴⁶

³ HLA-DQA1.^{94,96,97}

⁴ HLA-B*08.^{94,95}

⁵ Aumentados con MG timomatosa, en comparación con MG no timomatosa.⁸⁴

⁶ La existencia de timomas se ha informado con muy escasa frecuencia en pacientes seronegativos o con anticuerpos anti-MuSK; por definición.

⁷ Emigrantes tímicos recientes (RTE) determinados en sangre mediante círculos de escisión de receptores de linfocitos T (TREC).⁹⁰

^{8,9} El 50% de los poco frecuentes timomas B1 presentan esas células en "islas medulares".

* La cifra difiere entre los distintos estudios.

anticuerpos anti-AChR ni anti-MuSK) con grandes variaciones en la frecuencia (2-50%) entre los distintos estudios.⁶¹⁻⁶³ En un reciente estudio de centro único multinacional, también hubo una gran variación en la frecuencia de presentación de la patología (7-33%) en distintas regiones geográficas (se excluyeron las diferencias técnicas como base de la tendencia geográfica);⁶⁴ sin embargo, se identificaron pacientes seropositivos dobles: con anticuerpos anti-LRP4 y anti-AChR y con anticuerpos anti-LRP4 y anti-MuSK.

La patogénesis de la MG con anticuerpos anti-LRP4 es poco conocida, salvo en lo que respecta a su fase efectora terminal, es decir, la participación principal de autoanticuerpos IgG1 e IgG2, que activan el complemento *in vitro*.⁶⁴ Aunque no han sido detectados en individuos sanos, los anticuerpos anti-LRP4 no miastenogénicos aparentemente son muy prevalentes en otras enfermedades neurológicas (por ej., esclerosis lateral amiotrófica).¹⁵³ Se desconocen las bases genéticas y los mecanismos desencadenantes de la MG con anticuerpos anti-LRP4.

En cuanto a la anatomía patológica del timo, sólo se dispone de la información provista por un trabajo,⁶⁴ en el cual el hallazgo más contundente fue la ausencia de timoma en los 107 pacientes miasténicos con anticuerpos anti-LRP4 evaluados.⁶⁴ Entre los pacientes con MG con anticuerpos anti-LRP4 "pura" (74% de los casos positivos para tales anticuerpos), el 31% presentó hiperplasia tímica; el 7%, atrofia; el 29%, involución; y el 33%, histología normal. Por el contrario, entre los individuos seropositivos dobles, presentaron hiperplasia tímica 4 de los 6 pacientes con anticuerpos anti-LRP4 y anti-AChR (10%) y ninguno de los 9 pacientes con anticuerpos anti-LRP4 y anti-MuSK (16%).⁶⁴ Este hallazgo sugiere que: 1) la hiperplasia tímica es menos frecuente que en los casos de MG de inicio temprano; 2) la MG con anticuerpos anti-LRP4 podría presentar heterogeneidad en su patogénesis como sucede con la MG no timomatosa con anticuerpos anti-AChR; 3) la importante proporción de pacientes miasténicos seronegativos dobles (sin anticuerpos anti-AChR ni anti-MuSK) con hiperplasia tímica de las cohortes históricas (por ej., la de Leite)¹⁵⁴ podría reflejar la existencia de casos de MG con anticuerpos anti-LRP4 e hiperplasia tímica. Hay que considerar que los diagnósticos anatomopatológicos llevados a cabo en el estudio de Zisimopoulou y colaboradores se compilaron a partir de informes históricos y sin revisar los preparados histológicos conforme a los estándares de diagnóstico recientes.^{128,155} Además, la relevancia de los hallazgos anatomopatológicos informados no fue respaldada por datos acerca del efecto de la timectomía en el resultado final de los pacientes. Por lo tanto, es necesario evaluar muestras de timectomías aplicando criterios anatomopatológicos de avanzada para determinar la verdadera prevalencia y el grado de patología tímica en los individuos con MG con anticuerpos anti-LRP4.

ANATOMÍA PATOLÓGICA DEL TIMO EN LOS CASOS DE MG CON ANTICUERPOS ANTI-MuSK, CON ANTICUERPOS ANTI-AGRINA Y SERONEGATIVA

Para obtener detalles acerca de las características inmunológicas de la MG con anticuerpos anti-MuSK, con anticuerpos anti-agrina y seronegativa, véanse las referencias 126 y 156-160.

Se han documentado alteraciones tímicas semejantes a la hiperplasia linfocítica, sólo en casos aislados de MG con anticuerpos anti-MuSK, en los que se determinó que la timectomía era beneficiosa.^{161,162} Un reciente estudio multinacional informó una frecuencia de presentación de hiperplasia folicular tímica del 21%.¹⁶³ Sin embargo, los respectivos diagnósticos se obtuvieron de informes históricos de patólogos locales y no se pudo evaluar el efecto beneficioso de la timectomía en los síntomas miasténicos. Por el contrario, series más grandes que compararon y evaluaron de manera semicuantitativa los folículos linfocíticos de los timos de pacientes con MG con anticuerpos anti-MuSK, pacientes con MG de inicio temprano y pacientes controles de la misma edad, no encontraron hiperplasia linfocítica significativa en el primer grupo.^{154,164,165} Estos hallazgos concuerdan con la experiencia clínica general que indica que la timectomía agrega poco al efecto del tratamiento farmacológico sobre los síntomas de la MG con anticuerpos anti-MuSK.¹⁶⁶⁻¹⁶⁸ Dado que en los pacientes con esta patología se han detectado pocos timomas,^{168,169} se recomienda realizar pruebas de diagnóstico por imágenes para excluir la presencia de este tumor.

No existen informes acerca de la existencia de alteraciones anatomopatológicas tímicas en pacientes con MG con anticuerpos anti-agrina. En cuanto a la anatomía patológica del timo en los casos de MG seronegativa, el problema es la definición de seronegatividad. Cuando los AChR solubles y la MuSK eran los únicos autoantígenos que se conocían, una gran cantidad de pacientes con MG "seronegativos dobles" presentaban hiperplasia folicular tímica,¹⁵⁴ mientras que los timomas que no estaban acompañados por autoanticuerpos dirigidos contra aquellas proteínas constituían raras excepciones.¹⁷⁰ En la actualidad, muchos de esos casos con hiperplasia folicular tímica pueden atribuirse a la presencia de anticuerpos dirigidos contra los AChR agrupados o la LRP4, como se mencionó antes. Por el contrario, existe sólo un estudio reciente que aborda de manera explícita la anatomía patológica del timo en el 10% de los pacientes con MG seronegativos triples, es decir, sin anticuerpos anti-AChR, anti-MuSK ni anti-LRP4.¹⁶³ Una vez más, sobre la base de informes anatomopatológicos históricos de patólogos de Europa e Israel, los autores diagnosticaron hiperplasia tímica en

el 19% de 146 muestras de timectomías y timomas en el 3%. Al margen de que necesitan una confirmación independiente, estos interesantes resultados implican que sería ideal utilizar modalidades imagenológicas para excluir la presencia de timomas en los pacientes con MG seronegativos triples.

RESUMEN

Existen evidencias histológicas, funcionales, inmunológicas y clínicas que indican que las patologías tímicas, como la hiperplasia linfociliar y el timoma, tienen una relevancia patogénica clave para el desarrollo de los subtipos de MG con anticuerpos anti-AChR, la MG de inicio temprano y la MG timomatosa. En cambio, es menos claro el rol del timo en la MG de inicio tardío y la contribución del envejecimiento normal del timo a esta forma de MG se infiere, en gran medida, por la singular y extensa superposición inmunológica entre aquella y la MG timomatosa, que comparten autorreactividades contra autoantígenos del músculo estriado (por ej., titina) y citoquinas, tales como interferón alfa e IL-12. Las diferencias histológicas entre los timos de pacientes con MG de inicio tardío y los timos con involución normal son muy imprecisas, aunque hay claves para detectar diferencias funcionales (por ej., las relacionadas con la expresión de receptores de tipo Toll y la disminución de la exportación de linfocitos T naïve).

Los timomas con timopoyesis intratumoral que se presentan en microambientes con diversas anomalías, incluidas la falta de expresión del AIRE y la exportación masiva de linfocitos T CD4+ naïve o “presensibilizados”, constituyen la etiología obvia de la MG timomatosa (a pesar de que la etiología de los timomas es desconocida). Por el contrario, no están claros los factores que desencadenan la hiperplasia linfociliar en la MG de inicio temprano. Si bien estudios genéticos recientes proveen indicios acerca del posible rol de los linfocitos T CD8+ en la primera fase de este subtipo de MG, no existe unanimidad acerca de la función que desempeñan las infecciones virales. No obstante, la mayoría de los argumentos respaldan la vieja idea de una “patogénesis intratímica” de la MG de inicio temprano.

En los casos de MG con anticuerpos anti-MuSK, las patologías tímicas (hiperplasia foliciliar, timoma) son excepcionales, lo que, sin embargo, sugiere que debería considerarse la obtención de imágenes del tórax. No hay evidencias que indiquen que el timo es relevante en la patogénesis de la enfermedad, lo cual es compatible con el poco usual efecto beneficioso de la timectomía sobre los síntomas de esta forma de MG.

Si bien la presencia de timomas hasta el momento no ha sido documentada, unos pocos informes señalan que la hiperplasia foliciliar tímica se puede manifestar en una

minoría de individuos miasténicos con anticuerpos anti-LRP4 (aproximadamente, un 30% versus el 80% de los pacientes con MG de inicio temprano). Sin embargo, no se han publicado los resultados de los análisis histopatológicos correspondientes a tales pacientes ni se sabe si la timectomía ha tenido un efecto beneficioso en ellos. Esos hallazgos sugieren que se necesitan más estudios de investigación sobre la MG con anticuerpos anti-LRP4.

En cuanto a la MG con anticuerpos anti-*agrina* (pacientes “seronegativos triples” con anticuerpos anti-*agrina*), no hay informes disponibles sobre hallazgos tímicos. Un estudio reciente reporta la existencia de hiperplasia foliciliar tímica en aproximadamente el 20% de los casos seronegativos triples (sin anticuerpos anti-AChR, anti-MuSK ni anti-LRP4) y la aparición poco frecuente de timomas en este mismo subgrupo de pacientes. Al igual que la MG con anticuerpos anti-LRP4, la MG seronegativa también justifica la realización de más estudios histopatológicos.

Referencias

1. Sambandam A, Maillard I, Zediak VP, Xu L, Gerstein RM, Aster JC, et al. Notch signaling controls the generation and differentiation of early T lineage progenitors. *Nature Immunology* 2005;6(7):663-70.
2. van Ewijk W, Hollander G, Terhorst C, Wang B. Stepwise development of thymic microenvironments in vivo is regulated by thymocyte subsets. *Development (Cambridge, England)* 2000;127(8):1583-91.
3. Maeda Y, Yagi H, Takemoto K, Utsumi H, Fukunari A, Sugahara K, et al. S1P lyase in thymic perivascular spaces promotes egress of mature thymocytes via up-regulation of S1P receptor 1. *International Immunology* 2014;26(5):245-55.
4. Mori K, Itoi M, Tsukamoto N, Kubo H, Amagai T. The perivascular space as a path of hematopoietic progenitor cells and mature T cells between the blood circulation and the thymic parenchyma. *International Immunology* 2007;19(6):745-53.
5. Nehls M, Kyewski B, Messerle M, Waldschutz R, Schuddekopf K, Smith AJ, et al. Two genetically separable steps in the differentiation of thymic epithelium. *Science (New York, NY)* 1996;272(5263):886-9.
6. Nehls M, Pfeifer D, Schorpp M, Hedrich H, Boehm T. New member of the winged-helix protein family disrupted in mouse and rat nude mutations. *Nature* 1994;372(6501):103-7.
7. Jiang W, Swiggard WJ, Heufler C, Peng M, Mirza A, Steinman RM, et al. The receptor DEC-205 expressed by dendritic cells and thymic epithelial cells is involved in antigen processing. *Nature* 1995;375(6527):151-5.
8. Akiyama T, Tateishi R, Akiyama N, Yoshinaga R, Kobayashi TJ. Positive and Negative Regulatory Mechanisms for Fine-Tuning Cellularity and Functions of Medullary Thymic Epithelial Cells. *Frontiers in Immunology*. 2015;6:461.
9. Akiyama T, Shimo Y, Yanai H, Qin J, Ohshima D, Maruyama Y, et al. The tumor necrosis factor family receptors RANK and CD40 cooperatively establish the thymic medullary microenvironment and self-tolerance. *Immunity*. 2008;29(3):423-37.

10. Tomaru U, Ishizu A, Murata S, Miyatake Y, Suzuki S, Takahashi S, et al. Exclusive expression of proteasome subunit $\beta 5t$ in the human thymic cortex. *Blood* 2009;113(21):5186-91.
11. Heino M, Peterson P, Kudoh J, Nagamine K, Lagerstedt A, Ovod V, et al. Autoimmune regulator is expressed in the cells regulating immune tolerance in thymus medulla. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 1999;257(3):821-5.
12. Kyewski B, Peterson P. AIRE, master of many trades. *Cell* 2010;140(1):24-6.
13. Yano M, Kuroda N, Han H, Meguro-Horike M, Nishikawa Y, Kiyonari H, et al. AIRE controls the differentiation program of thymic epithelial cells in the medulla for the establishment of self-tolerance. *The Journal of Experimental Medicine* 2008;205(12):2827-38.
14. White AJ, Nakamura K, Jenkinson WE, Saini M, Sinclair C, Seddon B, et al. Lymphotoxin signals from positively selected thymocytes regulate the terminal differentiation of medullary thymic epithelial cells. *Journal of Immunology* (Baltimore, Md : 1950) 2010;185(8):4769-76.
15. Perera J, Meng L, Meng F, Huang H. Autoreactive thymic B cells are efficient antigen-presenting cells of cognate self-antigens for T cell negative selection. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2013;110(42):17011-6.
16. Yamano T, Nedjic J, Hinterberger M, Steinert M, Koser S, Pinto S, et al. Thymic B Cells Are Licensed to Present Self Antigens for Central T Cell Tolerance Induction. *Immunity* 2015;42(6):1048-61.
17. Perera J, Zheng Z, Li S, Gudjonson H, Kalinina O, Benichou JI, et al. Self-antigen-driven thymic B cell class switching promotes T cell central tolerance. *Cell Reports* 2016;17(2):387-98.
18. Bockman DE. Myoid cells in adult human thymus. *Nature* 1968;218(5138):286-7.
19. Schluep M, Willcox N, Vincent A, Dhoot GK, Newsom-Davis J. Acetylcholine receptors in human thymic myoid cells in situ: an immunohistological study. *Annals of Neurology* 1987;22(2):212-22.
20. Marx A, Osborn M, Tzartos S, Geuder KI, Schalke B, Nix W, et al. A striational muscle antigen and myasthenia gravis-associated thymomas share an acetylcholine-receptor epitope. *Developmental Immunology* 1992;2(2):77-84.
21. Bockman DE, Winborn WB. Ultrastructure of thymic myoid cells. *Journal of Morphology* 1969;129(2):201-10.
22. Boehm T, Bleul CC. The evolutionary history of lymphoid organs. *Nature Immunology* 2007;8(2):131-5.
23. Anderson MS, Su MA. AIRE expands: new roles in immune tolerance and beyond. *Nature Reviews Immunology* 2016;16(4):247-58.
24. Klein L, Kyewski B, Allen PM, Hogquist KA. Positive and negative selection of the T cell repertoire: what thymocytes see (and don't see). *Nature Reviews Immunology* 2014;14(6):377-91.
25. Perry JS, Lio CW, Kau AL, Nutsch K, Yang Z, Gordon JI, et al. Distinct contributions of AIRE and antigen-presenting-cell subsets to the generation of self-tolerance in the thymus. *Immunity* 2014;41(3):414-26.
26. Hori S, Nomura T, Sakaguchi S. Control of regulatory T cell development by the transcription factor Foxp3. *Science* (New York, NY) 2003;299(5609):1057-61.
27. Aschenbrenner K, D'Cruz LM, Vollmann EH, Hinterberger M, Emmerich J, Swee LK, et al. Selection of Foxp3+ regulatory T cells specific for self antigen expressed and presented by Aire+ medullary thymic epithelial cells. *Nature Immunology* 2007;8(4):351-8.
28. Hanabuchi S, Ito T, Park WR, Watanabe N, Shaw JL, Roman E, et al. Thymic stromal lymphopoietin-activated plasmacytoid dendritic cells induce the generation of FOXP3+ regulatory T cells in human thymus. *Journal of Immunology* (Baltimore, Md: 1950) 2010;184(6):2999-3007.
29. Bacchetta R, Barzaghi F, Roncarolo MG. From IPEX syndrome to FOXP3 mutation: a lesson on immune dysregulation. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2016 Feb 25. doi: 10.1111/nyas.13011. [Epub ahead of print]
30. Steinmann GG, Klaus B, Muller-Hermelink HK. The involution of the ageing human thymic epithelium is independent of puberty. A morphometric study. *Scandinavian Journal of Immunology* 1985;22(5):563-75.
31. Strobel P, Moritz R, Leite MI, Willcox N, Chuang WY, Gold R, et al. The ageing and myasthenic thymus: a morphometric study validating a standard procedure in the histological workup of thymic specimens. *Journal of Neuroimmunology* 2008;201-202:64-73.
32. Douek DC, McFarland RD, Keiser PH, Gage EA, Massey JM, Haynes BF, et al. Changes in thymic function with age and during the treatment of HIV infection. *Nature* 1998;396(6712):690-5.
33. Ortman CL, Dittmar KA, Witte PL, Le PT. Molecular characterization of the mouse involuted thymus: aberrations in expression of transcription regulators in thymocyte and epithelial compartments. *International Immunology* 2002;14(7):813-22.
34. Chen L, Xiao S, Manley NR. Foxn1 is required to maintain the postnatal thymic microenvironment in a dosage-sensitive manner. *Blood* 2009;113(3):567-74.
35. Garfin PM, Min D, Bryson JL, Serwold T, Edris B, Blackburn CC, et al. Inactivation of the RB family prevents thymus involution and promotes thymic function by direct control of Foxn1 expression. *The Journal of Experimental Medicine* 2013;210(6):1087-97.
36. Rode I, Martins VC, Kublbeck G, Maltry N, Tessmer C, Rodewald HR. Foxn1 protein expression in the developing, aging, and regenerating thymus. *Journal of Immunology* (Baltimore, Md: 1950) 2015;195(12):5678-87.
37. Hirayama T, Asano Y, Iida H, Watanabe T, Nakamura T, Goitsuka R. Meis1 is required for the maintenance of postnatal thymic epithelial cells. *PloSone* 2014;9(3):e89885.
38. Gray DH, Seach N, Ueno T, Milton MK, Liston A, Lew AM, et al. Developmental kinetics, turnover, and stimulatory capacity of thymic epithelial cells. *Blood* 2006;108(12):3777-85.
39. Zook EC, Krishack PA, Zhang S, Zeleznik-Le NJ, Firulli AB, Witte PL, et al. Overexpression of Foxn1 attenuates age-associated thymic involution and prevents the expansion of peripheral CD4 memory T cells. *Blood* 2011;118(22):5723-31.
40. Fessler J, Ficjan A, Duftner C, Dejaco C. The impact of aging on regulatory T-cells. *Frontiers in Immunology* 2013;4:231.
41. Marx A, Chan JK, Coindre JM, Detterbeck F, Girard N, Harris NL, et al. The 2015 World Health Organization classification of tumors of the thymus: continuity and chang-

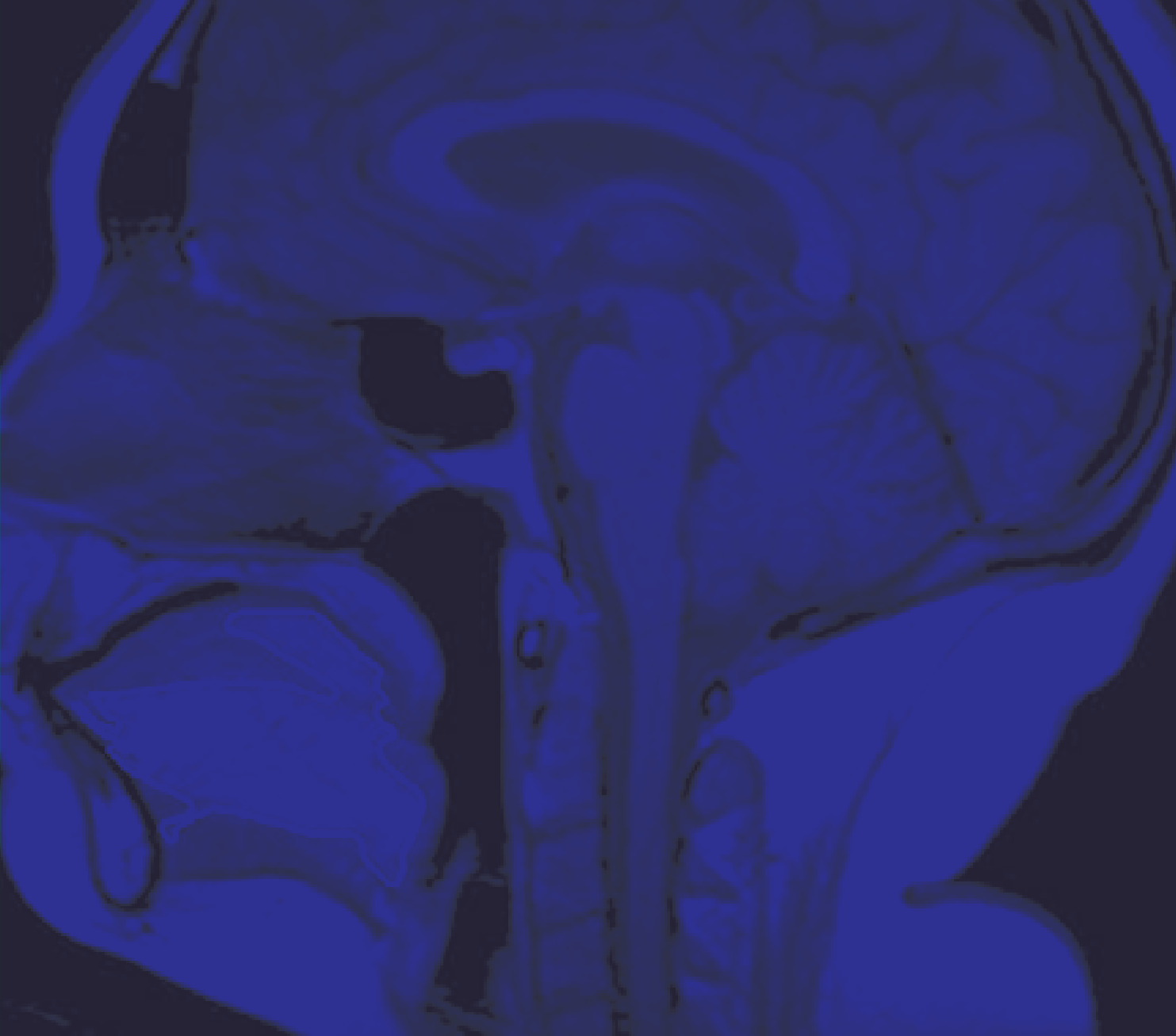
- es. *Journal of Thoracic Oncology: official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 2015;10(10):1383-95.
42. WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. 4th ed. IARC, editor 2015.
 43. Detterbeck FC, Nicholson AG, Kondo K, Van Schil P, Moran C. The Masaoka-Koga stage classification for thymic malignancies: clarification and definition of terms. *Journal of Thoracic Oncology: official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 2011;6(7 Suppl 3):S1710-6.
 44. Weis CA, Yao X, Deng Y, Detterbeck FC, Marino M, Nicholson AG, et al. The impact of thymoma histotype on prognosis in a worldwide database. *Journal of Thoracic Oncology: official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer* 2015;10(2):367-72.
 45. Gilhus NE, Verschuuren JJ. Myasthenia gravis: subgroup classifications - Authors' reply. *The Lancet Neurology* 2016;15(4):357-8.
 46. Marx A, Pfister F, Schalke B, Saruhan-Direskeneli G, Melms A, Strobel P. The different roles of the thymus in the pathogenesis of the various myasthenia gravis subtypes. *Autoimmunity Reviews* 2013;12(9):875-84.
 47. Kisand K, Boe Wolff AS, Podkrajsek KT, Tserel L, Link M, Kisand KV, et al. Chronic mucocutaneous candidiasis in APECED or thymoma patients correlates with autoimmunity to Th17-associated cytokines. *The Journal of Experimental Medicine* 2010;207(2):299-308.
 48. Meyer S, Woodward M, Hertel C, Vlaicu P, Haque Y, Karner J, et al. AIRE-Deficient Patients Harbor Unique High-Affinity Disease-Ameliorating Autoantibodies. *Cell* 2016;166(3):582-95.
 49. Strobel P, Murumagi A, Klein R, Luster M, Lahti M, Krohn K, et al. Deficiency of the autoimmune regulator AIRE in thymomas is insufficient to elicit autoimmune polyendocrinopathy syndrome type 1 (APS-1). *The Journal of Pathology* 2007;211(5):563-71.
 50. Klein R, Marx A, Strobel P, Schalke B, Nix W, Willcox N. Autoimmune associations and autoantibody screening show focused recognition in patient subgroups with generalized myasthenia gravis. *Human Immunology* 2013;74(9):1184-93.
 51. Zouridakis M, Zisimopoulou P, Poulas K, Tzartos SJ. Recent advances in understanding the structure of nicotinic acetylcholine receptors. *IUBMB Life* 2009;61(4):407-23.
 52. Wakkach A, Poeta S, Chastre E, Gespach C, Lecerf F, De La Porte S, et al. Establishment of a human thymic myoid cell line. Phenotypic and functional characteristics. *The American Journal of Pathology* 1999;155(4):1229-40.
 53. Fraterman S, Khurana TS, Rubinstein NA. Identification of acetylcholine receptor subunits differentially expressed in singly and multiply innervated fibers of extraocular muscles. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 2006;47(9):3828-34.
 54. Tzartos SJ, Lindstrom JM. Monoclonal antibodies used to probe acetylcholine receptor structure: localization of the main immunogenic region and detection of similarities between subunits. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1980;77(2):755-9.
 55. Siara J, Rudel R, Marx A. Absence of acetylcholine-induced current in epithelial cells from thymus glands and thymomas of myasthenia gravis patients. *Neurology* 1991;41(1):128-31.
 56. Giraud M, Taubert R, Vandiedonck C, Ke X, Levi-Strauss M, Pagani F, et al. An IRF8-binding promoter variant and AIRE control CHRNA1 promiscuous expression in thymus. *Nature* 2007;448(7156):934-7.
 57. Leite MI, Jones M, Strobel P, Marx A, Gold R, Niks E, et al. Myasthenia gravis thymus: complement vulnerability of epithelial and myoid cells, complement attack on them, and correlations with autoantibody status. *The American Journal of Pathology* 2007;171(3):893-905.
 58. Leite MI, Jacob S, Viegas S, Cossins J, Clover L, Morgan BP, et al. IgG1 antibodies to acetylcholine receptors in 'seronegative' myasthenia gravis. *Brain: a Journal of Neurology* 2008;131(Pt 7):1940-52.
 59. Rodriguez Cruz PM, Al-Hajjar M, Huda S, Jacobson L, Woodhall M, Jayawant S, et al. Clinical features and diagnostic usefulness of antibodies to clustered acetylcholine receptors in the diagnosis of seronegative myasthenia gravis. *JAMA Neurology* 2015;72(6):642-9.
 60. Barik A, Lu Y, Sathyamurthy A, Bowman A, Shen C, Li L, et al. LRP4 is critical for neuromuscular junction maintenance. *The Journal of Neuroscience: the Official Journal of the Society for Neuroscience* 2014;34(42):13892-905.
 61. Higuchi O, Hamuro J, Motomura M, Yamanashi Y. Autoantibodies to low-density lipoprotein receptor-related protein 4 in myasthenia gravis. *Annals of Neurology* 2011;69(2):418-22.
 62. Pevzner A, Schoser B, Peters K, Cosma NC, Karakatsani A, Schalke B, et al. Anti-LRP4 autoantibodies in AChR- and MuSK-antibody-negative myasthenia gravis. *Journal of Neurology* 2012;259(3):427-35.
 63. Zhang B, Tzartos JS, Belimezi M, Ragheb S, Bealmeur B, Lewis RA, et al. Autoantibodies to lipoprotein-related protein 4 in patients with double-seronegative myasthenia gravis. *Archives of Neurology* 2012;69(4):445-51.
 64. Zisimopoulou P, Evangelakou P, Tzartos J, Lazaridis K, Zouvelou V, Mantegazza R, et al. A comprehensive analysis of the epidemiology and clinical characteristics of anti-LRP4 in myasthenia gravis. *Journal of Autoimmunity* 2014;52:139-45.
 65. Mygland A, Aarli JA, Matre R, Gilhus NE. Ryanodine receptor antibodies related to severity of thymoma associated myasthenia gravis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1994;57(7):843-6.
 66. Skeie GO, Aarli JA, Gilhus NE. Titin and ryanodine receptor antibodies in myasthenia gravis. *Acta Neurologica Scandinavica Supplementum* 2006;183:19-23.
 67. Suzuki S, Utsugisawa K, Nagane Y, Suzuki N. Three types of striational antibodies in myasthenia gravis. *Autoimmune Diseases* 2011;2011:740583.
 68. Imai T, Tsuda E, Toyoshima T, Yoshikawa H, Motomura M, Shimohama S. Anti-ryanodine receptor-positive acetylcholine receptor-negative myasthenia gravis: evidence of impaired excitation-contraction coupling. *Muscle & Nerve* 2011;43(2):294-5.
 69. Aarli JA. Myasthenia gravis in the elderly: Is it different? *Annals of the New York Academy of Sciences* 2008;1132:238-43.
 70. Romi F, Skeie GO, Vedeler C, Aarli JA, Zorzato F, Gilhus NE. Complement activation by titin and ryanodine receptor autoantibodies in myasthenia gravis. A study of IgG sub-

- classes and clinical correlations. *Journal of Neuroimmunology* 2000;111(1-2):169-76.
71. Wolff AS, Karner J, Owe JF, Ofstedal BE, Gilhus NE, Erichsen MM, et al. Clinical and serologic parallels to APS-I in patients with thymomas and autoantigen transcripts in their tumors. *Journal of Immunology* (Baltimore, Md: 1950) 2014;193(8):3880-90.
 72. Lindstrom JM, Seybold ME, Lennon VA, Whittingham S, Duane DD. Antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis. Prevalence, clinical correlates, and diagnostic value. *Neurology* 1976;26(11):1054-9.
 73. Aarli JA, Stefansson K, Marton LS, Wollmann RL. Patients with myasthenia gravis and thymoma have in their sera IgG autoantibodies against titin. *Clinical and Experimental Immunology* 1990;82(2):284-8.
 74. Mygland A, Tysnes OB, Matre R, Volpe P, Aarli JA, Gilhus NE. Ryanodine receptor autoantibodies in myasthenia gravis patients with a thymoma. *Annals of Neurology* 1992;32(4):589-91.
 75. Marx A, O'Connor R, Tzartos S, Kalies I, Kirchner T, Muller-Hermelink HK. Acetylcholine receptor epitope in proteins of myasthenia gravis-associated thymomas and non-thymic tissues. *Thymus*. 1989;14(1-3):171-8.
 76. Romi F, Bo L, Skeie GO, Myking A, Aarli JA, Gilhus NE. Titin and ryanodine receptor epitopes are expressed in cortical thymoma along with costimulatory molecules. *Journal of Neuroimmunology* 2002;128(1-2):82-9.
 77. Mygland A, Kuwajima G, Mikoshiba K, Tysnes OB, Aarli JA, Gilhus NE. Thymomas express epitopes shared by the ryanodine receptor. *Journal of Neuroimmunology* 1995;62(1):79-83.
 78. Kusner LL, Mygland A, Kaminski HJ. Ryanodine receptor gene expression thymomas. *Muscle & Nerve* 1998;21(10):1299-303.
 79. Kirchner T, Hoppe F, Muller-Hermelink HK, Schalke B, Tzartos S. Acetylcholine receptor epitopes on epithelial cells of thymoma in myasthenia gravis. *Lancet* (London, England) 1987;1(8526):218.
 80. Marx A, Wilisch A, Schultz A, Greiner A, Magi B, Pallini V, et al. Expression of neurofilaments and of a titin epitope in thymic epithelial tumors. Implications for the pathogenesis of myasthenia gravis. *The American Journal of Pathology* 1996;148(6):1839-50.
 81. Schultz A, Hoffacker V, Wilisch A, Nix W, Gold R, Schalke B, et al. Neurofilament is an autoantigenic determinant in myasthenia gravis. *Annals of Neurology* 1999;46(2):167-75.
 82. Hohlfeld R, Toyka KV, Heininger K, Grosse-Wilde H, Kalies I. Autoimmune human T lymphocytes specific for acetylcholine receptor. *Nature* 1984;310(5974):244-6.
 83. Nagvekar N, Moody AM, Moss P, Roxanis I, Curnow J, Beeson D, et al. A pathogenetic role for the thymoma in myasthenia gravis. Autosensitization of IL-4-producing T cell clones recognizing extracellular acetylcholine receptor epitopes presented by minority class II isotypes. *The Journal of Clinical Investigation* 1998;101(10):2268-77.
 84. Marx A, Willcox N, Leite MI, Chuang WY, Schalke B, Nix W, et al. Thymoma and paraneoplastic myasthenia gravis. *Autoimmunity* 2010;43(5-6):413-27.
 85. Sommer N, Harcourt GC, Willcox N, Beeson D, Newsum-Davis J. Acetylcholine receptor-reactive T lymphocytes from healthy subjects and myasthenia gravis patients. *Neurology* 1991;41(8):1270-6.
 86. Melms A, Malcherek G, Gern U, Wietholter H, Muller CA, Schoepfer R, et al. T cells from normal and myasthenic individuals recognize the human acetylcholine receptor: heterogeneity of antigenic sites on the alpha-subunit. *Annals of Neurology* 1992;31(3):311-8.
 87. Gradolatto A, Nazzari D, Truffault F, Bismuth J, Fadel E, Foti M, et al. Both Treg cells and Tconv cells are defective in the Myasthenia gravis thymus: roles of IL-17 and TNF-alpha. *Journal of Autoimmunity* 2014;52:53-63.
 88. Balandina A, Lecart S, Dartevielle P, Saoudi A, Berrih-Aknin S. Functional defect of regulatory CD4(+)CD25+ T cells in the thymus of patients with autoimmune myasthenia gravis. *Blood* 2005;105(2):735-41.
 89. Alahgholi-Hajibehzad M, Oflazer P, Aysal F, Durmus H, Gulsen-Parman Y, Marx A, et al. Regulatory function of CD4+CD25++ T cells in patients with myasthenia gravis is associated with phenotypic changes and STAT5 signaling: 1,25-Dihydroxyvitamin D3 modulates the suppressor activity. *Journal of Neuroimmunology* 2015;281:51-60.
 90. Chuang WY, Strobel P, Bohlender-Willke AL, Rieckmann P, Nix W, Schalke B, et al. Late-onset myasthenia gravis - CTLA4(low) genotype association and low-for-age thymic output of naive T cells. *Journal of Autoimmunity* 2014;52:122-9.
 91. Buckley C, Oger J, Clover L, Tuzun E, Carpenter K, Jackson M, et al. Potassium channel antibodies in two patients with reversible limbic encephalitis. *Annals of Neurology* 2001;50(1):73-8.
 92. Strobel P, Helmreich M, Menioudakis G, Lewin SR, Rudiger T, Bauer A, et al. Paraneoplastic myasthenia gravis correlates with generation of mature naive CD4(+) T cells in thymomas. *Blood* 2002;100(1):159-66.
 93. Strobel P, Rosenwald A, Beyersdorf N, Kerkau T, Elert O, Murumagi A, et al. Selective loss of regulatory T cells in thymomas. *Annals of Neurology* 2004;56(6):901-4.
 94. Maniaol AH, Elsaï A, Lorentzen AR, Owe JF, Viken MK, Saether H, et al. Late onset myasthenia gravis is associated with HLA DRB1*15:01 in the Norwegian population. *PloSone* 2012;7(5):e36603.
 95. Gregersen PK, Kosoy R, Lee AT, Lamb J, Sussman J, McKee D, et al. Risk for myasthenia gravis maps to a (151) Pro*Ala change in TNIP1 and to human leukocyte antigen-B*08. *Annals of Neurology* 2012;72(6):927-35.
 96. Renton AE, Pliner HA, Provenzano C, Evoli A, Ricciardi R, Nalls MA, et al. A genome-wide association study of myasthenia gravis. *JAMA Neurology* 2015;72(4):396-404.
 97. Seldin MF, Alkhairy OK, Lee AT, Lamb JA, Sussman J, Pirskanen-Matell R, et al. Genome-wide Association Study of Late-Onset Myasthenia Gravis: confirmation of TNFRSF11A, and identification of ZBTB10 and three distinct HLA associations. *Molecular Medicine* (Cambridge, Mass), 2015;21(1):769-781.
 98. Hoffacker V, Schultz A, Tiesinga JJ, Gold R, Schalke B, Nix W, et al. Thymomas alter the T-cell subset composition in the blood: a potential mechanism for thymoma-associated autoimmune disease. *Blood* 2000;96(12):3872-9.
 99. Tackenberg B, Schlegel K, Happel M, Eienbroker C, Gellert K, Oertel WH, et al. Expanded TCR Vbeta subsets of CD8(+) T-cells in late-onset myasthenia gravis: novel parallels with thymoma patients. *Journal of Neuroimmunology* 2009;216(1-2):85-91.

100. Cavalcante P, Cufi P, Mantegazza R, Berrih-Aknin S, Bernasconi P, Le Panse R. Etiology of myasthenia gravis: innate immunity signature in pathological thymus. *Autoimmunity Reviews* 2013;12(9):863-74.
101. Cavalcante P, Serafini B, Rosicarelli B, Maggi L, Barberis M, Antozzi C, et al. Epstein-Barr virus persistence and reactivation in myasthenia gravis thymus. *Annals of Neurology* 2010;67(6):726-38.
102. Meyer M, Hols AK, Liersch B, Leistner R, Gellert K, Schälke B, et al. Lack of evidence for Epstein-Barr virus infection in myasthenia gravis thymus. *Annals of Neurology* 2011;70(3):515-8.
103. Kakalacheva K, Maurer MA, Tackenberg B, Munz C, Willcox N, Lunemann JD. Intrathymic Epstein-Barr virus infection is not a prominent feature of myasthenia gravis. *Annals of Neurology* 2011;70(3):508-14.
104. Zetl A, Strobel P, Wagner K, Katzenberger T, Ott G, Rosenwald A, et al. Recurrent genetic aberrations in thymoma and thymic carcinoma. *The American Journal of Pathology* 2000;157(1):257-66.
105. Strobel P, Chuang WY, Chuvpilo S, Zetl A, Katzenberger T, Kalbacher H, et al. Common cellular and diverse genetic basis of thymoma-associated myasthenia gravis: role of MHC class II and AIRE genes and genetic polymorphisms. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2008;1132:143-56.
106. Willcox N, Schluep M, Ritter MA, Schuurman HJ, Newsom-Davis J, Christensson B. Myasthenic and non-myasthenic thymoma. An expansion of a minor cortical epithelial cell subset? *The American Journal of Pathology* 1987;127(3):447-60.
107. Buckley C, Douek D, Newsom-Davis J, Vincent A, Willcox N. Mature, long-lived CD4+ and CD8+ T cells are generated by the thymoma in myasthenia gravis. *Annals of Neurology* 2001;50(1):64-72.
108. Vincent A, Willcox N. The role of T-cells in the initiation of autoantibody responses in thymoma patients. *Pathology, Research and Practice* 1999;195(8):535-40.
109. Alkhwajah NM, Oger J. Late-onset myasthenia gravis: a review when incidence in older adults keeps increasing. *Muscle & Nerve* 2013;48(5):705-10.
110. Carr AS, Cardwell CR, McCarron PO, McConville J. A systematic review of population based epidemiological studies in Myasthenia Gravis. *BMC Neurology* 2010;10:46.
111. Casetta I, Groppo E, De Gennaro R, Cesnik E, Piccolo L, Volpato S, et al. Myasthenia gravis: a changing pattern of incidence. *Journal of Neurology* 2010;257(12):2015-9.
112. Pedersen EG, Hallas J, Hansen K, Jensen PE, Gaist D. Late-onset myasthenia not on the increase: a nationwide register study in Denmark, 1996-2009. *European Journal of Neurology* 2013;20(2):309-14.
113. Somnier FE. Increasing incidence of late-onset anti-AChR antibody-seropositive myasthenia gravis. *Neurology* 2005;65(6):928-30.
114. Meager A, Wadhwa M, Dilger P, Bird C, Thorpe R, Newsom-Davis J, et al. Anti-cytokine autoantibodies in autoimmunity: preponderance of neutralizing autoantibodies against interferon-alpha, interferon-omega and interleukin-12 in patients with thymoma and/or myasthenia gravis. *Clinical and Experimental Immunology* 2003;132(1):128-36.
115. Tackenberg B, Nitschke M, Willcox N, Ziegler A, Nessler S, Schumm F, et al. CD45 isoform expression in autoimmune myasthenia gravis. *Autoimmunity* 2003;36(2):117-21.
116. Smith SM, Ossa-Gomez LJ. A quantitative histologic comparison of the thymus in 100 healthy and diseased adults. *American Journal of Clinical Pathology* 1981;76(5):657-65.
117. Watanabe N, Wang YH, Lee HK, Ito T, Wang YH, Cao W, et al. Hassall's corpuscles instruct dendritic cells to induce CD4+CD25+ regulatory T cells in human thymus. *Nature* 2005;436(7054):1181-5.
118. Roxanis I, Micklem K, McConville J, Newsom-Davis J, Willcox N. Thymic myoid cells and germinal center formation in myasthenia gravis; possible roles in pathogenesis. *Journal of Neuroimmunology* 2002;125(1-2):185-97.
119. Willcox N, Leite MI, Kadota Y, Jones M, Meager A, Subrahmanyam P, et al. Autoimmunizing mechanisms in thymoma and thymus. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2008;1132:163-73.
120. Romi F, Gilhus NE, Varhaug JE, Myking A, Skeie GO, Aarli JA. Thymectomy and anti-muscle autoantibodies in late-onset myasthenia gravis. *European Journal of Neurology* 2002;9(1):55-61.
121. Popperud TH, Boldingh MI, Brunborg C, Faiz KW, Heldal AT, Maniaol AH, et al. Juvenile myasthenia gravis in Norway: A nationwide epidemiological study. *European Journal of Paediatric Neurology: Official Journal of the European Paediatric Neurology Society* 2016. [Epub ahead of print]
122. Nacu A, Andersen JB, Lisnic V, Owe JF, Gilhus NE. Complicating autoimmune diseases in myasthenia gravis: a review. *Autoimmunity* 2015;48(6):362-8.
123. Bucknall RC, Dixon ASJ, Glick EN, Woodland J, Zutshi DW. Myasthenia gravis associated with penicillamine treatment for rheumatoid arthritis. *British Medical Journal* 1975;1(5958):600-2.
124. Poulas K, Koutsouraki E, Kordas G, Kokla A, Tzartos SJ. Anti-MuSK- and anti-AChR-positive myasthenia gravis induced by d-penicillamine. *Journal of Neuroimmunology* 2012;250(1-2):94-8.
125. Serafini B, Cavalcante P, Bernasconi P, Aloisi F, Mantegazza R. Epstein-Barr virus in myasthenia gravis thymus: a matter of debate. *Annals of Neurology* 2011;70(3):519.
126. Gilhus NE, Skeie GO, Romi F, Lazaridis K, Zisimopoulou P, Tzartos S. Myasthenia gravis - autoantibody characteristics and their implications for therapy. *Nature Reviews Neurology* 2016;12(5):259-68.
127. Sims GP, Shiono H, Willcox N, Stott DI. Somatic hypermutation and selection of B cells in thymic germinal centers responding to acetylcholine receptor in myasthenia gravis. *Journal of Immunology (Baltimore, Md: 1950)* 2001;167(4):1935-44.
128. Wolfe GI, Kaminski HJ, Aban IB, Minisman G, Kuo HC, Marx A, et al. Randomized Trial of Thymectomy in Myasthenia Gravis. *The New England Journal of Medicine* 2016;375(6):511-22.
129. Meinel E, Klinkert WE, Wekerle H. The thymus in myasthenia gravis. Changes typical for the human disease are absent in experimental autoimmune myasthenia gravis of the Lewis rat. *The American Journal of Pathology* 1991;139(5):995-1008.

130. Robinet M, Maillard S, Cron MA, Berrih-Aknin S, Le Panse R. Review on Toll-like receptor activation in myasthenia gravis: application to the development of new experimental models. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology* 2016 May 20. [Epub ahead of print]
131. Wekerle H, Ketelsen UP. Intrathymic pathogenesis and dual genetic control of myasthenia gravis. *Lancet* (London, England) 1977;1(8013):678-80.
132. Weinberg CB, Hall ZW. Antibodies from patients with myasthenia gravis recognize determinants unique to extrajunctional acetylcholine receptors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1979;76(1):504-8.
133. Kirchner T, Hoppe F, Schalke B, Muller-Hermelink HK. Microenvironment of thymic myoid cells in myasthenia gravis. *Virchows Archiv B, Cell Pathology including Molecular Pathology* 1988;54(5):295-302.
134. Vincent A, Scadding GK, Thomas HC, Newsom-Davis J. In-vitro synthesis of anti-acetylcholine-receptor antibody by thymic lymphocytes in myasthenia gravis. *Lancet* (London, England) 1978;1(8059):305-7.
135. Abdou NI, Lisak RP, Zweiman B, Abrahamsohn I, Penn AS. The thymus in myasthenia gravis. Evidence for altered cell populations. *The New England Journal of Medicine* 1974;291(24):1271-5.
136. Gomez AM, Vrolix K, Martinez-Martinez P, Molenaar PC, Phernambuq M, van der Esch E, et al. Proteasome inhibition with bortezomib depletes plasma cells and autoantibodies in experimental autoimmune myasthenia gravis. *Journal of Immunology* (Baltimore, Md: 1950) 2011;186(4):2503-13.
137. Willcox HN, Newsom-Davis J, Calder LR. Cell types required for anti-acetylcholine receptor antibody synthesis by cultured thymocytes and blood lymphocytes in myasthenia gravis. *Clinical and Experimental Immunology* 1984;58(1):97-106.
138. Kirchner T, Schalke B, Melms A, von Kugelgen T, Muller-Hermelink HK. Immunohistological patterns of non-neoplastic changes in the thymus in myasthenia gravis. *Virchows Archiv B, Cell Pathology including Molecular Pathology* 1986;52(3):237-57.
139. Pristautz H, Stradner F. [Effect of celiprolol and metoprolol on serum lipids in patients with various forms of hyperlipoproteinemia]. *Wiener Medizinische Wochenschrift* (1946). 1986;136(17):443-8.
140. Roxanis I, Micklem K, Willcox N. True epithelial hyperplasia in the thymus of early-onset myasthenia gravis patients: implications for immunopathogenesis. *Journal of Neuroimmunology* 2001;112(1-2):163-73.
141. Wakkach A, Guyon T, Bruand C, Tzartos S, Cohen-Kaminsky S, Berrih-Aknin S. Expression of acetylcholine receptor genes in human thymic epithelial cells: implications for myasthenia gravis. *Journal of Immunology* (Baltimore, Md: 1950) 1996;157(8):3752-60.
142. Poeta-Guyon S, Christadoss P, Le Panse R, Guyon T, De Baets M, Wakkach A, et al. Effects of cytokines on acetylcholine receptor expression: implications for myasthenia gravis. *Journal of Immunology* (Baltimore, Md: 1950) 2005;174(10):5941-9.
143. Gilhus NE, Matre R. Fc gamma receptors and HLA-DR antigens on thymus cells in myasthenia gravis. *Journal of Neuroimmunology* 1986;10(3):271-8.
144. Chilosi M, Iannucci A, Fiore-Donati L, Tridente G, Pampalin M, Pizzolo G, et al. Myasthenia gravis: immunohistological heterogeneity in microenvironmental organization of hyperplastic and neoplastic thymuses suggesting different mechanisms of tolerance breakdown. *Journal of Neuroimmunology* 1986;11(3):191-204.
145. Cufi P, Dragin N, Ruhlmann N, Weiss JM, Fadel E, Serraf A, et al. Central role of interferon-beta in thymic events leading to myasthenia gravis. *Journal of Autoimmunity* 2014;52:44-52.
146. Berrih-Aknin S, Ruhlmann N, Bismuth J, Cizeron-Clairac G, Zelman E, Shachar I, et al. CCL21 overexpressed on lymphatic vessels drives thymic hyperplasia in myasthenia. *Annals of Neurology* 2009;66(4):521-31.
147. Weiss JM, Cufi P, Bismuth J, Eymard B, Fadel E, Berrih-Aknin S, et al. SDF-1/CXCL12 recruits B cells and antigen-presenting cells to the thymus of autoimmune myasthenia gravis patients. *Immunobiology* 2013;218(3):373-81.
148. Bernasconi P, Barberis M, Baggi F, Passerini L, Cannone M, Arnoldi E, et al. Increased toll-like receptor 4 expression in thymus of myasthenic patients with thymitis and thymic involution. *The American Journal of Pathology* 2005;167(1):129-39.
149. Meraouna A, Cizeron-Clairac G, Panse RL, Bismuth J, Truffault F, Tallaksen C, et al. The chemokine CXCL13 is a key molecule in autoimmune myasthenia gravis. *Blood* 2006;108(2):432-40.
150. Thangarajh M, Masterman T, Helgeland L, Rot U, Jonsson MV, Eide GE, et al. The thymus is a source of B-cell-survival factors-APRIL and BAFF-in myasthenia gravis. *Journal of Neuroimmunology* 2006;178(1-2):161-6.
151. Berrih-Aknin S, Ragheb S, Le Panse R, Lisak RP. Ectopic germinal centers, BAFF and anti-B-cell therapy in myasthenia gravis. *Autoimmunity Reviews* 2013;12(9):885-93.
152. Safar D, Aime C, Cohen-Kaminsky S, Berrih-Aknin S. Antibodies to thymic epithelial cells in myasthenia gravis. *Journal of Neuroimmunology* 1991;35(1-3):101-10.
153. Tzartos JS, Zisimopoulou P, Rentzos M, Karandreas N, Zouvelou V, Evangelakou P, et al. LRP4 antibodies in serum and CSF from amyotrophic lateral sclerosis patients. *Annals of Clinical and Translational Neurology* 2014;1(2):80-7.
154. Leite MI, Strobel P, Jones M, Micklem K, Moritz R, Gold R, et al. Fewer thymic changes in MuSK antibody-positive than in MuSK antibody-negative MG. *Annals of Neurology* 2005;57(3):444-8.
155. Marx A, Pfister F, Schalke B, Nix W, Strobel P. Thymus pathology observed in the MGTX trial. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2012;1275:92-100.
156. Stergiou C, Lazaridis K, Zouvelou V, Tzartos J, Mantegazza R, Antozzi C, et al. Titin antibodies in "seronegative" myasthenia gravis: A new role for an old antigen. *Journal of Neuroimmunology* 2016;292:108-15.
157. Cortes-Vicente E, Gallardo E, Martinez MA, Diaz-Manera J, Querol L, Rojas-Garcia R, et al. Clinical characteristics of patients with double-seronegative myasthenia gravis and antibodies to cortactin. *JAMA Neurology* 2016;73(9):1099-104.
158. Mays KA, Branch-Mays GL. A Systematic review of the use of self-assessment in preclinical and clinical dental education. *Journal of Dental Education* 2016;80(8):902-13.

159. Drachman DB. Myasthenia gravis. *Seminars in Neurology* 2016;36(5):419-24.
160. Gilhus NE, Verschuuren JJ. Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies. *The Lancet Neurology* 2015;14(10):1023-36.
161. Lavernic D, Losen M, Vujic A, De Baets M, Hajdukovic LJ, Stojanovic V, et al. The features of myasthenia gravis with autoantibodies to MuSK. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 2005;76(8):1099-102.
162. Spengos K, Vassilopoulou S, Papadimas G, Tsivgoulis G, Karandreas N, Zambelis T, et al. Dropped head syndrome as prominent clinical feature in MuSK-positive Myasthenia gravis with thymus hyperplasia. *Neuromuscular Disorders* 2008;18(2):175-7.
163. Tsonis AI, Zisimopoulou P, Lazaridis K, Tzartos J, Matsigkou E, Zouvelou V, et al. MuSK autoantibodies in myasthenia gravis detected by cell based assay: A multinational study. *Journal of Neuroimmunology* 2015;284:10-7.
164. Lauriola L, Ranelletti F, Maggiano N, Guerriero M, Punzi C, Marsili F, et al. Thymus changes in anti-MuSK-positive and -negative myasthenia gravis. *Neurology* 2005;64(3):536-8.
165. Nakata R, Motomura M, Masuda T, Shiraishi H, Tokuda M, Fukuda T, et al. Thymus histology and concomitant autoimmune diseases in Japanese patients with muscle-specific receptor tyrosine kinase-antibody-positive myasthenia gravis. *European Journal of Neurology* 2013;20(9):1272-6.
166. Evoli A, Tonali PA, Padua L, Monaco ML, Scuderi F, Batoocchi AP, et al. Clinical correlates with anti-MuSK antibodies in generalized seronegative myasthenia gravis. *Brain: A Journal of Neurology* 2003;126(Pt 10):2304-11.
167. Sanders DB, El-Salem K, Massey JM, McConville J, Vincent A. Clinical aspects of MuSK antibody positive seronegative MG. *Neurology* 2003;60(12):1978-80.
168. Guptill JT, Sanders DB, Evoli A. Anti-MuSK antibody myasthenia gravis: clinical findings and response to treatment in two large cohorts. *Muscle & Nerve* 2011;44(1):36-40.
169. Saka E, Topcuoglu MA, Akkaya B, Galati A, Onal MZ, Vincent A. Thymus changes in anti-MuSK-positive and -negative myasthenia gravis. *Neurology* 2005;65(5):782-3.
170. Maggi L, Andreetta F, Antozzi C, Confalonieri P, Cornelio F, Scaioli V, et al. Two cases of thymoma-associated myasthenia gravis without antibodies to the acetylcholine receptor. *Neuromuscular Disorders* 2008;18(8):678-80.



SECCIÓN 2

**Aspectos
clínicos**

CAPÍTULO 6

Introducción a los trastornos de la transmisión neuromuscular. Clasificación

James C. Ha y David P. Richman

INTRODUCCIÓN

El rasgo clínico distintivo de las enfermedades de la UNM (UNM) es una debilidad variable ante las estimulaciones sinápticas repetitivas, es decir, ante una contracción muscular sostenida o repetida.¹⁻³ En el caso de la miastenia gravis (MG), cuyo foco se encuentra en la placa terminal muscular, la debilidad **aumenta** con la contracción o labor muscular sostenida y disminuye con el reposo. En el caso de los trastornos que involucran la terminal presináptica o los componentes de la hendidura sináptica, la debilidad típicamente **disminuye** o no experimenta cambios con el ejercicio.

En los pacientes con miastenias “clásicas”, el hallazgo típico de las pruebas de electrodiagnóstico clínico es la presencia de potenciales de acción muscular compuestos (CMAP, por su sigla en inglés) disminuidos como respuesta a frecuencias lentas de estimulación nerviosa (2-3 Hz), junto con amplitudes normales como respuesta al estímulo de nervios independientes. En contraste, la mayoría de los trastornos presinápticos están asociados con amplitudes reducidas de los CMAP como respuesta a la estimulación de nervios motores independientes y amplitudes aumentadas tras la estimulación rápida del nervio.

Cabe recordar que las dos enfermedades más frecuentes de la UNM –la MG, que es postsináptica, y el síndrome miasténico de Lambert-Eaton (LEMS, por su sigla en inglés), que es presináptico– son autoinmunes.^{4,5} Ambas se producen por un ataque de anticuerpos dirigido contra los linfocitos T, que afecta canales iónicos cruciales para la transmisión a través de la UNM. En el caso de la MG, el blanco de los autoanticuerpos son los receptores nicotínicos de acetilcolina (AChR), que se ubican en la membrana postsináptica, mientras que en el caso del LEMS, los anticuerpos se dirigen contra los canales de calcio dependientes del voltaje (VGCC, por su sigla en inglés) de tipo P/Q, que están situados en la membrana de la terminal nerviosa motora presináptica. Hay una tercera enfermedad, la neuro-miotonía autoinmune, en la cual los anticuerpos, al atacar la terminal nerviosa, y específicamente los canales de potasio dependientes del voltaje (VGKC, por su sigla en inglés) rectificadores, activan espontáneamente la sinapsis.⁶

DESARROLLO DE LA UNM

La UNM es la sinapsis neuronal más estudiada, primero, porque está en el sistema nervioso periférico, aislada de otras sinapsis y, segundo, porque los cien-

tíficos pueden disponer en abundancia de un análogo muy cercano, tomado de los órganos eléctricos de los peces “eléctricos”. La UNM empieza a conformarse cuando el cono de crecimiento axonal de una neurona motora en desarrollo encuentra un miotubo en desarrollo y comienza a segregar agrina, una glicoproteína cuyo dominio se une a la laminina y se ancla a la matriz extracelular (fig. 6-1).⁷⁻¹¹ La agrina comienza a formar la UNM activando una quinasa postsináptica de dominio transmembrana, denominada quinasa específica de músculo (MuSK, por su sigla en inglés), una tirosina quinasa con función receptora que, cuando se activa, se autofosforila y fosforila una serie de proteínas de la placa terminal muscular intracelular.

Para que funcione la interacción entre la agrina y la MuSK, es necesario que ambas se unan con una tercera proteína muscular de dominio transmembrana, la proteína 4 asociada con el receptor de lipoproteínas de baja densidad (LRP4, por su sigla en inglés).¹²⁻¹⁵ Este proceso induce un agrupamiento de los AChR en la membrana postsináptica y un notorio plegado y especialización de ésta.^{7-10, 16,17} En esta región, conocida como placa terminal neuromuscular, también ocurren otros procesos no tan bien comprendidos: 1) secreción de acetilcolinesterasa (AChE) en la matriz extracelular; 2) concentración de canales de sodio dependientes del voltaje (VGSC, por

su sigla en inglés) en los pliegues postsinápticos (específicamente, en la membrana de su valle); y 3) liberación retrógrada de los factores que a través de su actividad inducen a la terminal axonal a especializarse, para liberar las vesículas sinápticas que contienen el neurotransmisor acetilcolina (ACh).

ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DE LA UNM

La UNM madura (fig. 6-2) está formada por la terminal nerviosa especializada del axón motor, la cual, una vez despolarizada por un potencial de acción, libera ACh en la hendidura sináptica. El potencial de acción está mediado por los VGSC y VGKC, que se ubican en el axón y la terminal nerviosa. La despolarización de la terminal nerviosa activa un VGCC y da lugar al flujo de calcio hacia sí, lo que activa una serie de interacciones en las proteínas intracelulares que, en última instancia, hacen que se libere ACh hacia la hendidura sináptica. La ACh liberada se expande por toda la hendidura y se une a sus receptores, que se encuentran en la cima de la placa terminal, poblando densamente la membrana, cuyos pliegues son numerosísimos. Los AChR son canales iónicos dependientes del ligando de múltiples subunidades transmembrana, que se abren tras la unión de dos

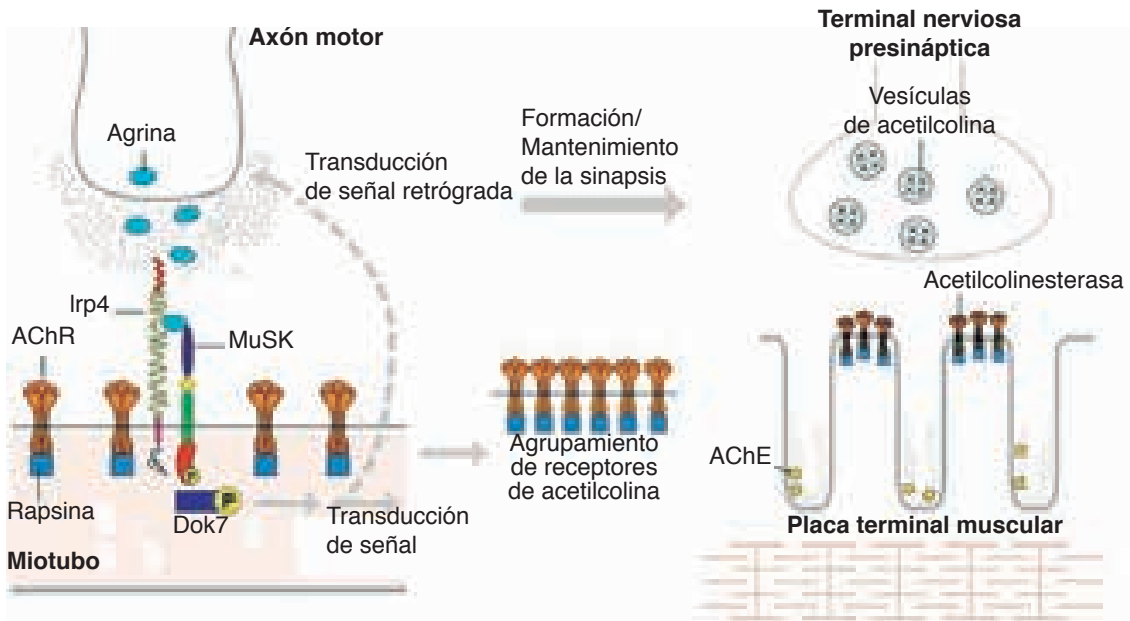
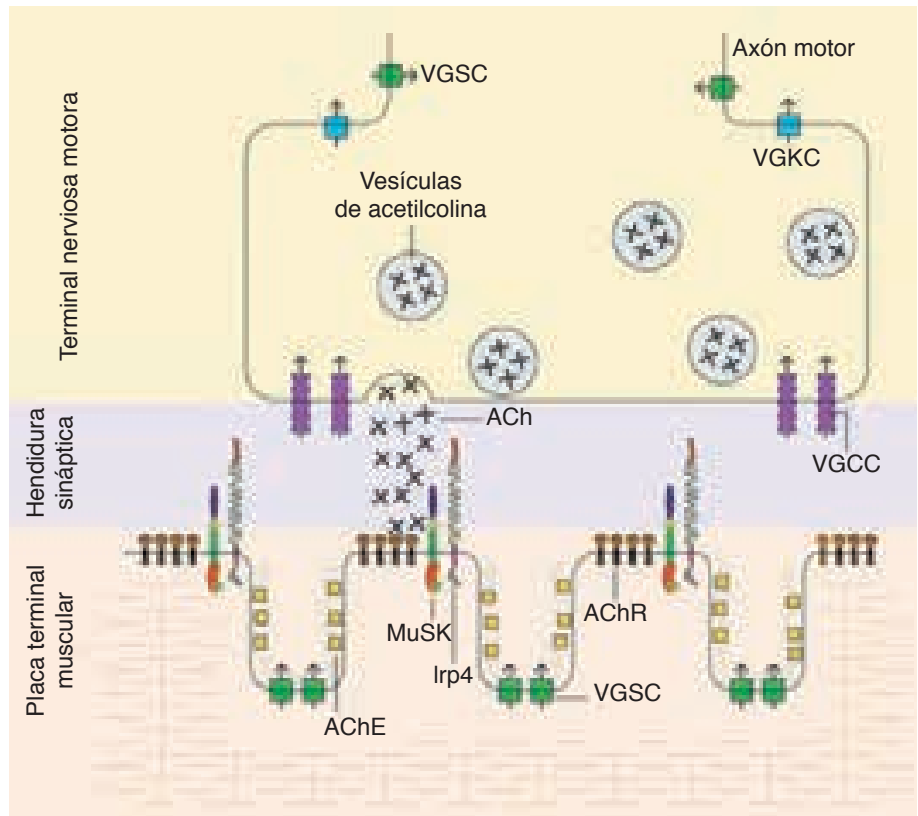


Figura 6-1. Unión neuromotora en desarrollo. El cono de crecimiento axonal motor libera agrina hacia la matriz intercelular cuando alcanza un miotubo en desarrollo. La agrina se une al LRP4 y el complejo se une a la MuSK, activándola. Esta última se autofosforila e inicia una serie de fosforilaciones, que empiezan con la proteína Dok7 y terminan con la rapsina y la subunidad δ del receptor de acetilcolina (AChR). Este proceso induce el agrupamiento de AChR, que es el primer paso en el desarrollo de las porciones presináptica y postsináptica de la unión neuromuscular madura. Al parecer, la interacción agrina-LRP4-MuSK también es necesaria para mantener en funcionamiento la sinapsis madura. (Reproducida con autorización de la ref. 11.)

Figura 6-2. Unión neuromuscular madura. Los potenciales de acción de los axones motores mediados por los canales de sodio y potasio dependientes del voltaje (VGSC y VGKC, respectivamente) activan los canales de calcio dependientes del voltaje (VGCC) de las terminales nerviosas. El influjo de calcio inicia la liberación de acetilcolina (ACh) vesicular. La ACh se expande por la hendidura sináptica y se une con sus receptores (AChR), que pueblan en abundancia la membrana de la placa terminal y, específicamente, las cimas de sus pliegues. Esto activa dichos canales iónicos dependientes del ligando y despolariza la membrana de la placa terminal. La despolarización activa los VGSC e inicia un potencial de acción muscular. Luego, la acetilcolinesterasa (AChE) hidroliza la ACh en la lámina basal muscular. (Reproducida con autorización de la ref. 11.)



moléculas de ACh y promueven la afluencia de cationes y la despolarización de la membrana muscular. Cuando la despolarización alcanza cierto umbral, en los valles de los pliegues sinápticos, donde hay una cantidad de VGSC, se inicia un potencial de acción que conduce a la contracción muscular.

MG CON ANTICUERPOS ANTI-AChR

Aproximadamente noventa por ciento de los pacientes con miastenia gravis generalizada adquirida tiene cantidades mensurables de anticuerpos contra los AChR circulantes en sangre (la prueba en general se hace con receptores humanos). En la MG hay autoanticuerpos y linfocitos T autorreactivos que atacan los AChR de la unión neuromuscular. Sin embargo, los que producen efectos sobre dicha unión son solo los anticuerpos. Dentro de los receptores, estos atacan sobre todo a la región alfa 67-alfa 76 de la subunidad alfa, conocida como la región inmunogénica principal.¹⁸ Los anticuerpos principales son los isotipos de inmunoglobulinas IgG1 e IgG3; estos activan el complemento,^{19,20,21-23} lo que constituye uno de sus mayores mecanismos efectivos para inducir la enfermedad. Los otros dos mecanis-

mos son el bloqueo directo de los sitios de unión de la acetilcolina²⁴ (anticuerpos bloqueantes) y el entrecruzamiento de los receptores. En este caso, los anticuerpos divalentes (anticuerpos moduladores) aceleran la endocitosis y la degradación de aquellos, en un proceso que se conoce como modulación antigénica.^{25,26} Si bien el bloqueo directo de sitios de unión de la acetilcolina desempeñaría un papel de marginal en la patogénesis, los otros dos procesos acaban eliminando los receptores de la placa terminal, lo que origina la debilidad muscular clínica observada. Además, en el primero de los mecanismos, la lisis de la membrana de la placa terminal vía complemento, también se destruyen proteínas de esta que están asociadas con los receptores y que son necesarias para que funcione y se mantenga la unión neuromuscular.

MG CON ANTICUERPOS ANTI-MuSK

Los pacientes miasténicos que no presentan anticuerpos circulantes contra los AChR se conocen como seronegativos a MG. Al principio, se había observado que los pacientes seronegativos, considerados como un grupo,

respondían a los tratamientos tan bien como los seropositivos.²⁷ Vincent y su equipo identificaron anticuerpos anti-MuSK en algunos pacientes seronegativos. En sus primeros estudios, encontraron estos anticuerpos casi en el 70% de los pacientes seronegativos.¹⁴ Luego, al realizar estudios más amplios con determinaciones más precisas, se estableció que la cifra estaba más cerca de un 40%.^{13,28-30} Estos pacientes seronegativos, pero positivos a anticuerpos anti-MuSK, tienden a diferir en gran medida de los seropositivos, pues presentan un compromiso más focal, sobre todo de los músculos del cuello, los hombros y el rostro y los músculos bulbares, en ocasiones acompañado de sarcopenia, aunque puede existir una considerable variabilidad entre individuos.²⁸⁻³¹ Otra característica que distingue a los pacientes con anticuerpos anti-MuSK es que no suelen tener hiperplasia linfóide del timo, una afección frecuente en los pacientes con anticuerpos anti-AChR.^{32,33} Además, responden especialmente bien al recambio plasmático – de hecho, mejor que a la administración intravenosa de inmunoglobulinas²⁸ y no así a la timentomía.^{13,28,29} Por último, en estos pacientes, los inhibidores de la AChE suelen ser menos efectivos o hasta contraproducentes,^{28,29} en tanto que el rituximab parece ser más beneficioso que en los pacientes con anticuerpos anti-AChR.³⁴

MG CON ANTICUERPOS ANTI-LRP4

La LRP4 es una proteína postsináptica fundamental para el desarrollo y el mantenimiento de la UNM.³⁵ Su función específica es ser receptor de la agrina, lo cual la torna esencial para la activación de la MuSK (véase la fig. 6-1). En algunos estudios recientes, se encontraron anticuerpos dirigidos contra la LRP4 en el suero de pacientes seronegativos dobles (sin anticuerpos anti-AChR y anti-MuSK). Mayormente, estos anticuerpos eran del isotipo IgG1, el cual activa el complemento y, en consecuencia, daña los pliegues de la membrana postsináptica mediante el complejo de ataque a membrana. Por otra parte, también se ha propuesto como mecanismo patogénico de la MG con anticuerpos anti-LRP4 el hecho de que éstos inhiban la agregación de AChR inducida por la agrina, en la placa terminal neuromuscular.

PAPEL DEL TIMO EN LA MG

Aunque no se sabe qué factores coadyuvan a inducir la MG autoinmune, ya en 1901 Weingart había descrito la asociación entre esta enfermedad y ciertas anomalías del timo. Aproximadamente, el 10% de los pacientes con MG autoinmune presentan un timoma, el cual podría relacionarse con el inicio de la enfermedad a través de mecanismos múltiples, como la expresión de autoantígenos por parte de las células del timoma o el deterioro en la selec-

ción negativa de linfocitos T autorreactivos. Un 60% de los pacientes tienen hiperplasia linfóide del timo, que se define por la presencia de folículos linfoides medulares y centros germinales. Si bien hay evidencia de que la timentomía produce beneficios a largo plazo en los pacientes con MG,⁴⁰ recién ahora se está desarrollando el primer ensayo clínico aleatorizado y controlado de este tratamiento.

LEMS

El LEMS es una enfermedad autoinmune que afecta la transmisión neuromuscular y compromete la liberación presináptica de ACh desde las terminales nerviosas motoras. En este caso, los autoanticuerpos se dirigen contra los VGCC presinápticos de tipo P/Q de la UNM. Estos últimos determinan el flujo de Ca^{2+} inducido por el potencial de acción hacia la terminal nerviosa, lo cual dispara la fusión entre las vesículas sinápticas, que contienen ACh, y la membrana plasmática de las terminales nerviosas. Como consecuencia de este proceso, se libera ACh en la hendidura sináptica. En 1953, Anderson informó el caso de un paciente con debilidad muscular y compromiso de los reflejos tendinosos profundos, cuyos síntomas mejoraron tras la extracción de un cáncer microcítico.⁴¹ Algunos años después, Eaton y Lambert identificaron una serie de casos similares, que presentaban una respuesta creciente distintiva tras la estimulación nerviosa repetitiva.⁴² En el 50% de los pacientes, el LEMS es una enfermedad paraneoplásica, relacionada sobre todo con la presencia de cáncer microcítico, que es un tumor rico en VGCC de tipo P/Q.^{42,43} En rigor, todos los pacientes con LEMS tienen anticuerpos contra estos canales iónicos.

SÍNDROMES DE HIPEREXCITABILIDAD NERVIOSA PERIFÉRICA ADQUIRIDA

Algunos de los síndromes de hiperexcitabilidad nerviosa periférica son la neuromiotonía autoinmune y el síndrome de “fasciculaciones y calambres”, caracterizado por la presentación de calambres, debilidad, fasciculaciones y sudoración excesiva. Aproximadamente, el 40% de estos pacientes tienen anticuerpos contra los VGCC y éstos serían los principales agentes patógenos. El 20% de ellos presentan timomas.^{6,44}

BOTULISMO

La bacteria anaeróbica *Clostridium botulinum* produce siete neurotoxinas específicas de las respectivas cepas, denominadas BoNT-A a BoNT-G, cada una de las cuales desactiva la liberación de ACh al interferir en la casca-

da de uniones proteicas que subyace a este proceso. En principio, estas toxinas se sintetizan como proteínas de cadena única inactiva. Después, se modifican por vía post-traduccional y se convierten en la molécula activa de dos cadenas, una pesada y una liviana, enlazadas por un enlace disulfuro.^{45,46} La cadena pesada de cada toxina contiene una región, que se une a la superficie extracelular de la membrana de la terminal nerviosa, y un dominio funcional, que facilita la traslocación de la proteína a través de la membrana. Las cadenas livianas contienen un dominio zinc-endopeptidasa catalítico, que es específico de una de las siguientes proteínas del aparato de liberación neurotransmisora: VAMP/sinaptobrevina, SNAP-25 y sintaxina 1. Las dos últimas forman parte de la familia de proteínas SNARE (receptor de proteínas solubles de fijación al factor sensible a N-etilmaleimida o NSF), que participa en la fusión de las vesículas sinápticas. Se ha descrito un proceso de tres pasos: en primer lugar, internalización de las BoNT en la terminal nerviosa presináptica por endocitosis endosómica a través de receptores;⁴⁷ luego, cambios estructurales en el dominio de traslocación, que conducen a la formación de un poro en la membrana del endosoma, gracias al pH ácido de éste; y finalmente, el pasaje del dominio catalítico a través de dicha membrana, donde cliva eficazmente la proteína SNARE blanco (fig. 6-3). La pérdida de cualquiera de las proteínas SNARE anula por completo la liberación de neurotransmisores hacia la hendidura sináptica.⁴⁸⁻⁵⁰

INTOXICACIÓN CON ORGANOFOSFORADOS

El uso de compuestos organofosforados como insecticidas está muy difundido en todo el mundo. También se

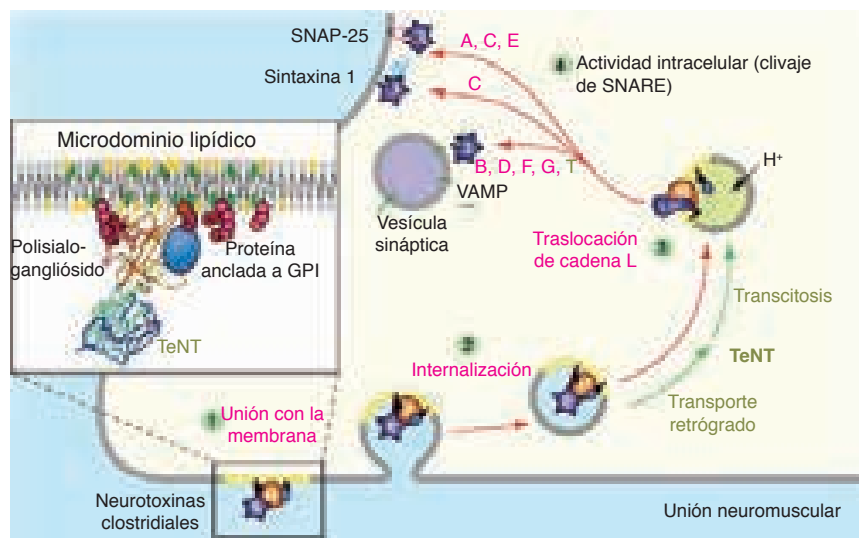
emplea en la industria química bélica, para fabricar los llamados “agentes nerviosos”. La exposición a estos compuestos produce una inhibición irreversible de la AChE y aumenta la vida media y la concentración de ACh. Se han descrito varios síndromes asociados con la intoxicación con organofosforados, que difieren respecto del tiempo transcurrido hasta la aparición de los síntomas. La crisis colinérgica aguda, el síndrome intermedio y la neuropatía demorada por insecticidas organofosforados son algunos de ellos. Estos compuestos inhiben la AChE⁵¹ y fosforilan irreversiblemente un residuo de serina, en el grupo hidroxilo del sitio activo de aquella.⁵² Aunque no se elucidó totalmente cuál es su mecanismo de acción, lo que se produce es una acumulación prolongada de ACh excedente en la UNM, que comprometería la transmisión neuromuscular.

SÍNDROMES MIASTÉNICOS CONGÉNITOS

Los síndromes miasténicos congénitos son un grupo de enfermedades genéticamente determinadas, derivadas de ciertas mutaciones en los genes que codifican las proteínas involucradas en la transmisión neuromuscular (fig. 6-4). Se caracterizan por causar debilidad y fatiga muscular, que suelen comenzar durante el período perinatal o la infancia. Algunos pacientes manifiestan los síntomas a cualquier edad y estos casos suelen confundirse con MG seronegativa.

El primer síndrome miasténico congénito cabalmente caracterizado fue el déficit de AChE, descrito por Engel y su equipo en 1977.⁵³ Para identificar y comparar los mecanismos presinápticos y postsinápticos por medio de los cuales las diferentes mutaciones provocan síndromes miasténicos congénitos, se realizaron estudios electrofi-

Figura 6-3. Los cuatro pasos de la acción de las neurotoxinas clostridiales: 1) unión con la membrana; 2) internalización, 3) traslocación y 4) acción intracelular. BoNT, neurotoxina botulínica; GPI, glicosilfosfatidilinositol; SNAP-25, proteína asociada al sinaptosoma de 25 kDa; SNARE, receptor de proteínas solubles de fijación a NSF (factor sensible a N-etilmaleimida); TeNT, neurotoxina tetánica; VAMP, proteína de membrana asociada a las vesículas. (Adaptada con autorización de: Lalli G, Bohnert S, Deinhardt K, Verastegui C, Schiavo G. The journey of tetanus and botulinum neurotoxins in neurons. *Trends in Microbiology* 2003;11(9):431-437.)



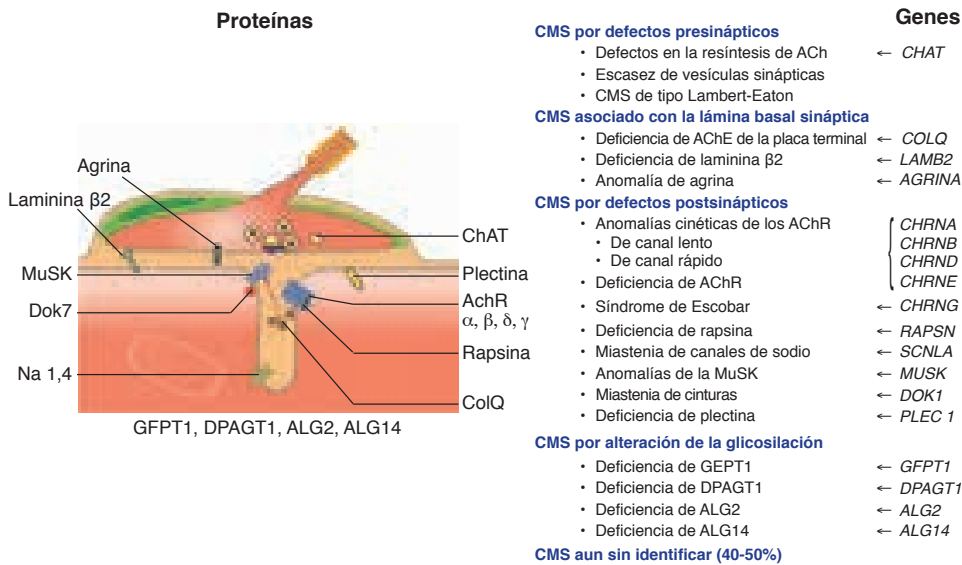


Figura 6-4. Clasificación y localización de las proteínas codificadas por genes asociadas con los síndromes miasténicos congénitos. (Adaptada con autorización de: Hantäi D, Nicole S, Eymard B. Congenital myasthenic syndromes: an update. *Cur Opin Neurol* 2013;26(5):561-568.)

siológicos y electromicroscópicos de muestras de biopsia de los músculos intercostales y ancóneos.^{53,54} Desde ese momento, la genética molecular a través de la identificación y caracterización de genes candidatos, el análisis de ligamento genético y, actualmente, la secuenciación del exoma ha permitido identificar un número cada vez mayor de genes patógenos.^{55,56}

Aproximadamente, el 85% de los síndromes miasténicos congénitos identificados se deben a mutaciones postsinápticas producidas en alguna de las 4 subunidades de los AChR y sus proteínas asociadas, como rapsina, SCN4A, MuSK, Dok7 y Plec1. El gen identificado en pacientes con síndrome miasténico congénito, que muta con mayor frecuencia, es *CHRNE*, el cual codifica la subunidad épsilon de los AChR. Las distintas mutaciones de este gen pueden producir de uno u otro modo síndrome de canal lento, síndrome de canal rápido o déficit de AChR.^{57,58} Este último se debe, en primer lugar, a ciertas mutaciones de la región N-terminal extracelular y el rulo M3/M4. Se trata de mutaciones de sentido erróneo, mutaciones por desplazamiento del marco de lectura o en sitios de *splicing*, mutaciones sin sentido y microdeleciones.⁵⁸

En los genes *CHRNA1*, *CHRNB1* y *CHRND*, se han identificado otras mutaciones postsinápticas, que también pueden provocar anomalías cinéticas, como los síndromes miasténicos congénitos de canal lento y rápido. Los mecanismos que provocan el síndrome de canal rápido son varios e incluyen una disminución de la afinidad con la ACh, una ineficaz activación y desactivación de los canales iónicos y una desestabilización de la cinética de los canales.⁵⁹ Asimismo, se han descrito mutaciones en la vía MuSK-Dok7-rapsina y los genes que codifican las proteínas SCN4A y Plec1, cuyo resultado es la disfunción postsináptica de la transmisión neuromuscular.⁶⁰

Alrededor del 10% de los síndromes miasténicos congénitos se han asociado con la lámina basal sináptica. Algunos ejemplos son la mutación del gen *COLQ*, que provoca un déficit de AChE en la placa terminal; la mutación del gen *LAMB2*, que provoca un déficit de laminina beta2; y la mutación del gen *AGRIN*, que genera anomalías en la agrina. Se estima que el 5% de los síndromes miasténicos congénitos están relacionados con defectos presinápticos, los que pueden deberse a fallas en la resíntesis de ACh por mutaciones en la colinacetiltransferasa (*ChAT*) o una escasez de vesículas sinápticas, cuya causa genética aún resta identificar.⁶¹

Referencias

- Evoli A. Clinical aspects of neuromuscular transmission disorders. *Acta Neurologica Scandinavica Supplementum* 2006; 183:8-11.
- Meriggioli MN, Sanders DB. Advances in the diagnosis of neuromuscular junction disorders. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation / Association of Academic Physiatrists* 2005;84:627-638.
- Vincent A. Immunology of disorders of neuromuscular transmission. *Acta Neurologica Scandinavica Supplementum* 2006;183:1-7.
- Mareska M, Gutmann L. Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Semin Neurol* 2004;24:149-153.
- Newsom-Davis J. Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Revue Neurologique* 2004;160:177-180.
- Newsom-Davis J. Neuromyotonia. *Revue Neurologique* 2004;160:S85-89.
- Hughes BW, Kusner LL, Kaminski HJ. Molecular architecture of the neuromuscular junction. *Muscle Nerve* 2006;33:445-461.
- Burden SJ. Building the vertebrate neuromuscular synapse. *J Neurobiol* 2002;53:501-511.
- Kummer TT, Misgeld T, Sanes JR. Assembly of the postsyn-

- aptic membrane at the neuromuscular junction: paradigm lost. *Curr Opin Neurobiol* 2006;16:74-82.
10. Sanes JR, Lichtman JW. Induction, assembly, maturation and maintenance of a postsynaptic apparatus. *Nat Rev Neurosci* 2001;2:791-805.
 11. Richman DP. The future of research in myasthenia. *JAMA Neurology* 2015;72:812-814.
 12. Blaes F, Beeson D, Plested P, Lang B, Vincent A. IgG from "seronegative" myasthenia gravis patients binds to a muscle cell line, TE671, but not to human acetylcholine receptor. *Ann Neurol* 2000;47:504-510.
 13. Evoli A, Batocchi AP, Lo MM, et al. Clinical heterogeneity of seronegative myasthenia gravis. *Neuromuscul Disord* 1996;6:155-161.
 14. Hoch W, McConville J, Helms S, Newsom-Davis J, Melms A, Vincent A. Auto-antibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. *Nat Med* 2001;7:365-368.
 15. Plested CP, Tang T, Spreadbury I, Littleton ET, Kishore U, Vincent A. AChR phosphorylation and indirect inhibition of AChR function in seronegative MG. *Neurology* 2002;59:1682-1688.
 16. Burden SJ, Fuhrer C, Hubbard SR. Agrin/MuSK signaling: willing and Abl. *Nat Neurosci* 2003;6:653-654.
 17. Hoch W. Molecular dissection of neuromuscular junction formation. *Trends Neurosci* 2003;26:335-337.
 18. Tzartos SJ, Lindstrom JM. Monoclonal antibodies used to probe acetylcholine receptor structure: localization of the main immunogenic region and detection of similarities between subunits. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980;77:755-759.
 19. Rodgaard A, Nielsen FC, Djurup R, Somnier F, Gammeltoft S. Acetylcholine receptor antibody in myasthenia gravis: predominance of IgG subclasses 1 and 3. *Clin Exp Immunol* 1987;67:82-88.
 20. Vincent A, Newsom-Davis J. Acetylcholine receptor antibody characteristics in myasthenia gravis. I. Patients with generalized myasthenia or disease restricted to ocular muscles. *Clin Exp Immunol* 1982;49:257-265.
 21. Maselli RA, Mass DP, Distad BJ, Richman DP. Anconeus muscle: a human muscle preparation suitable for in-vitro microelectrode studies. *Muscle Nerve* 1991;14:1189-1192.
 22. Nakano S, Engel AG. Myasthenia gravis: quantitative immunocytochemical analysis of inflammatory cells and detection of complement membrane attack complex at the endplate in 30 patients. *Neurology* 1993;43:1167-1172.
 23. Richman DP, Agius MA, Kirvan CA, et al. Antibody effector mechanisms in myasthenia gravis. The complement hypothesis. *Ann NY Acad Sci* 1998;841:450-465.
 24. Gomez CM, Richman DP. Anti-acetylcholine receptor antibodies directed against the alpha-bungarotoxin binding site induce a unique form of experimental myasthenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983;80:4089-4093.
 25. Drachman DB, Angus CW, Adams RN, Michelson JD, Hoffman GJ. Myasthenic antibodies cross-link acetylcholine receptors to accelerate degradation. *N Engl J Med* 1978;298:1116-1122.
 26. Kao I, Drachman DB. Myasthenic immunoglobulin accelerates acetylcholine receptor degradation. *Science* 1977;196:527-529.
 27. Soliven BC, Lange DJ, Penn AS, et al. Seronegative myasthenia gravis. *Neurology* 1988;38:514-517.
 28. Evoli A, Tonali PA, Padua L, et al. Clinical correlates with anti-MuSK antibodies in generalized seronegative myasthenia gravis. *Brain* 2003;126:2304-2311.
 29. Sanders DB, El Salem K, Massey JM, McConville J, Vincent A. Clinical aspects of MuSK antibody positive seronegative MG. *Neurology* 2003;60:1978-1980.
 30. Vincent A, Bowen J, Newsom-Davis J, McConville J. Seronegative generalised myasthenia gravis: clinical features, antibodies, and their targets. *Lancet Neurol* 2003;2:99-106.
 31. Zhou L, McConville J, Chaudhry V, et al. Clinical comparison of muscle-specific tyrosine kinase (MuSK) antibody-positive and -negative myasthenic patients. *Muscle Nerve* 2004;30:55-60.
 32. Lauriola L, Ranelletti F, Maggiano N, et al. Thymus changes in anti-MuSK-positive and -negative myasthenia gravis. *Neurology* 2005;64:536-538.
 33. Leite MI, Strobel P, Jones M, et al. Fewer thymic changes in MuSK antibody-positive than in MuSK antibody-negative MG. *Ann Neurol* 2005;57:444-448.
 34. Diaz-Manera J, Martinez-Hernandez E, Querol L, et al. Long-lasting treatment effect of rituximab in MuSK myasthenia. *Neurology* 2012.
 35. Weatherbee SD, Anderson KV, Niswander LA. LDL-receptor-related protein 4 is crucial for formation of the neuromuscular junction. *Development* 2006;133:4993-5000.
 36. Kim N, Stiegler AL, Cameron TO, et al. Lrp4 is a receptor for Agrin and forms a complex with MuSK. *Cell* 2008;135:334-342.
 37. Zhang B, Luo S, Wang Q, Suzuki T, Xiong WC, Mei L. LRP4 serves as a coreceptor of agrin. *Neuron* 2008;60:285-297.
 38. Higuchi O, Hamuro J, Motomura M, Yamanashi Y. Autoantibodies to low-density lipoprotein receptor-related protein 4 in myasthenia gravis. *Ann Neurol* 2011;69:418-422.
 39. Pevzner A, Schoser B, Peters K, et al. Anti-LRP4 autoantibodies in AChR- and MuSK-antibody-negative myasthenia gravis. *Journal of Neurology* 2012;259:427-435.
 40. Diaz A, Black E, Dunning J. Is thymectomy in non-thymomatous myasthenia gravis of any benefit? *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery* 2014;18:381-389.
 41. Anderson HJ, Churchill-Davidson HC, Richardson AT. Bronchial neoplasm with myasthenia; prolonged apnoea after administration of succinylcholine. *Lancet* 1953;265:1291-1293.
 42. Eaton LM, Lambert EH. Electromyography and electric stimulation of nerves in diseases of motor unit; observations on myasthenic syndrome associated with malignant tumors. *Journal of the American Medical Association* 1957;163:1117-1124.
 43. O'Neill JH, Murray NM, Newsom-Davis J. The Lambert-Eaton myasthenic syndrome. A review of 50 cases. *Brain* 1988;111(Pt 3):577-596.
 44. Hart IK, Maddison P, Newsom-Davis J, Vincent A, Mills KR. Phenotypic variants of autoimmune peripheral nerve hyperexcitability. *Brain* 2002;125:1887-1895.
 45. Schiavo G, Matteoli M, Montecucco C. Neurotoxins affecting neuroexocytosis. *Physiological Reviews* 2000;80:717-766.
 46. Turton K, Chaddock JA, Acharya KR. Botulinum and tetanus neurotoxins: structure, function and therapeutic utility. *Trends in Biochemical Sciences* 2002;27:552-558.

47. Black JD, Dolly JO. Interaction of 125I-labeled botulinum neurotoxins with nerve terminals. II. Autoradiographic evidence for its uptake into motor nerves by acceptor-mediated endocytosis. *The Journal of Cell Biology* 1986;103:535-544.
48. Blasi J, Chapman ER, Yamasaki S, Binz T, Niemann H, Jahn R. Botulinum neurotoxin C1 blocks neurotransmitter release by means of cleaving HPC-1/syntaxin. *The EMBO Journal* 1993;12:4821-4828.
49. Schiavo G, Santucci A, Dasgupta BR, et al. Botulinum neurotoxins serotypes A and E cleave SNAP-25 at distinct COOH-terminal peptide bonds. *FEBS Letters* 1993;335:99-103.
50. Sutton KG, Siok C, Stea A, et al. Inhibition of neuronal calcium channels by a novel peptide spider toxin, DW13.3. *Molecular Pharmacology* 1998;54:407-418.
51. Jayawardane P, Senanayake N, Dawson A. Electrophysiological correlates of intermediate syndrome following acute organophosphate poisoning. *Clinical Toxicology (Philadelphia, Pa)* 2009;47:193-205.
52. Jansz HS, Brons D, Warringa MG. Chemical nature of the DFP-binding site of pseudocholinesterase. *Biochimica et Biophysica Acta* 1959;34:573-575.
53. Engel AG, Lambert EH, Gomez MR. A new myasthenic syndrome with end-plate acetylcholinesterase deficiency, small nerve terminals, and reduced acetylcholine release. *Ann Neurol* 1977;1:315-330.
54. Gomez CM, Maselli R, Gammack J, et al. A beta-subunit mutation in the acetylcholine receptor channel gate causes severe slow-channel syndrome. *Ann Neurol* 1996;39:712-723.
55. Engel AG, Shen XM, Selcen D, Sine S. New horizons for congenital myasthenic syndromes. *Ann NY Acad Sci* 2012;1275:54-62.
56. Maselli RA, Kong DZ, Bowe CM, et al. Presynaptic congenital myasthenic syndrome due to quantal release deficiency. *Neurology* 2001;57:279-289.
57. Engel AG, Lambert EH, Mulder DM, et al. A newly recognized congenital myasthenic syndrome attributed to a prolonged open time of the acetylcholine-induced ion channel. *Ann Neurol* 1982;11:553-569.
58. Engel AG, Ohno K, Bouzat C, Sine SM, Griggs RC. End-plate acetylcholine receptor deficiency due to nonsense mutations in the epsilon subunit. *Ann Neurol* 1996;40:810-817.
59. Sine SM, Wang HL, Ohno K, Shen XM, Lee WY, Engel AG. Mechanistic diversity underlying fast channel congenital myasthenic syndromes. *Ann NY Acad Sci* 2003;998:128-137.
60. Ohno K, Engel AG. Congenital myasthenic syndromes: genetic defects of the neuromuscular junction. *Current Neurology and Neuroscience Reports* 2002;2:78-88.
61. Hantai D, Nicole S, Eymard B. Congenital myasthenic syndromes: an update. *Curr Opin Neurol* 2013;26:561-568.

CAPÍTULO 7

Miastenia gravis ocular

Jumana T. Alshaikh y Henry J. Kaminski

INTRODUCCIÓN

La miastenia gravis (MG) es una enfermedad neuromuscular autoinmune, que se caracteriza por causar debilidad y fatiga de los músculos esqueléticos. Durante el transcurso de la enfermedad, la mayoría de los pacientes sienten debilidad de los músculos extraoculares, la cual se manifiesta como ptosis o diplopía, mientras un subgrupo de pacientes experimenta únicamente debilidad de los músculos oculares. En función de las clasificaciones clínicas formales, se considera que un cuadro clínico es MG ocular cuando la debilidad afecta solamente los músculos elevadores de los párpados superiores y los músculos extrínsecos del globo ocular.¹ Las pautas de la Myasthenia Gravis Foundation of America dicen que se debería pensar que un paciente tiene MG puramente ocular, incluso, cuando sólo presenta debilidad para cerrar el ojo (lo cual depende de un músculo facial).² La generalización de la debilidad ocurre en los primeros 6 meses posteriores a la presentación de las manifestaciones oculares en el 50% de los pacientes y en los 2 años subsiguientes, en el 80%.^{3,4} La prevalencia de la MG es de 0,5-20,4 casos cada 100.000 personas.⁵ Se estima que la proporción de pacientes con MG puramente ocular es del 35%.^{1,6}

En este capítulo, se describen las formas oculares de MG, haciendo hincapié en su presentación clínica y su pertinente evaluación. Además, se analizan la confirmación del diagnóstico clínico y las limitaciones de las prue-

bas diagnósticas. Para finalizar, se expone una hipótesis sobre el por qué de la participación preferencial de los músculos extrínsecos oculares en la MG, que ayuda a mejorar la comprensión global de la enfermedad.

PRESENTACIÓN CLÍNICA Y DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

La debilidad ocasionada por la enfermedad es de gravedad variable, ya que los pacientes experimentan una fluctuación de los síntomas a lo largo del día y con el transcurso del tiempo e, incluso, puede haber períodos de remisión total. El patrón de los músculos involucrados es sumamente inconstante entre pacientes y en un mismo individuo. La MG ocular puede comprometer un único músculo o varios y tener una intensidad suficiente para causar oftalmoplejía externa total con ptosis bilateral.¹

La ptosis es consecuencia de la debilidad del músculo elevador del párpado superior y puede ser unilateral, bilateral o alternar entre ambos ojos. La gravedad puede ser simétrica o diferente en cada párpado. La ptosis puede ser lo suficientemente grave para obstaculizar por completo la visión o pasar inadvertida para el paciente y ser visible sólo para sus familiares y compañeros de trabajo. La principal queja de algunos pacientes es la visión borrosa como consecuencia de la presencia del párpado cubriendo la pupila.^{7,8}

Muchos de los hallazgos del examen físico podrían sugerir el diagnóstico de MG. Sostener la mirada hacia

arriba durante 2 minutos suele intensificar la gravedad de la ptosis.⁶ El indicio de la ptosis “aumentada” es muy específico de la MG y es positivo cuando se eleva manualmente el párpado ptótico y, acto seguido, cae el párpado contralateral contraído. Esto es explicado por la ley de Hering de correspondencia motora, en virtud de la cual la ptosis unilateral produce una excesiva estimulación neuronal en ambos párpados y, como consecuencia, una mayor retracción del párpado menos afectado. Los pacientes que presentan este cuadro podrían padecer irritación de la esclerótica, debido a la mayor exposición del ojo y el menor parpadeo del párpado retraído. El signo de sacudida palpebral de Cogan se detecta cuando se le pide al paciente que desvíe rápidamente la vista desde el suelo hacia la posición primaria y se observa un pequeño movimiento descendente del párpado. Este mismo movimiento descendente del párpado se observa si se le pide al paciente que desvíe la vista desde arriba hacia la posición primaria. En pacientes con MG ocular, también se ha descrito un aleteo del párpado ptótico, el cual se define como un movimiento rápido de poca amplitud durante el desvío lateral de la mirada.⁶

La ptosis ocasionada por la MG se debe diferenciar de aquella debida a otras causas. La ptosis adquirida, aislada, variable e indolora es específica de la MG, mientras que la ptosis dolorosa o que afecta la pupila descarta este diagnóstico.^{1,8} Entre las otras posibles causas de ptosis cabe mencionar la parálisis del tercer par craneano, el síndrome de Horner, los trastornos del tronco encefálico, la oftalmoplejía externa progresiva crónica, la ptosis senil y la ptosis aponeurótica. Se distinguen de la MG gracias a sus características clínicas específicas. El síndrome de Horner causa miosis y elevación del párpado inferior y la parálisis del tercer par craneano se presenta con dilatación de la pupila.

La segunda forma de presentación más común de la MG ocular es la oftalmoparesia. La mayoría de los pacientes con esa afección padecen visión doble. Sin embargo, la queja predominante puede ser la presencia de mareos, marcha inestable o visión borrosa. La diplopía es provocada si se le pide al paciente que sostenga la mirada horizontal o vertical durante más de 30 segundos y se resuelve con el cierre de un ojo. La debilidad muscular extrínseca varía entre una debilidad leve con nistagmo aislado y una parálisis completa de los movimientos oculares (fig. 7-1). La oftalmoparesia con sacudidas oculares rápidas dentro del rango limitado de movimientos es un síntoma muy específico de la MG; en cambio, cualquier otra afección que restrinja mucho la amplitud ocular

producirá un entrecimiento de las sacudidas.¹ La combinación de oftalmoparesia y ptosis es un fuerte indicio de MG, dado que casi el 90% de los pacientes con MG y diplopía también manifiestan ptosis.⁹

La MG puede asemejarse a muchas otras afecciones oculares. La restricción ocular puede parecerse a las parálisis del tercer, el cuarto y el sexto nervio craneano o la oftalmoplejía internuclear, si se presenta con una deficiencia de la aducción con nistagmo disociado (es decir, seudoftalmoplejía intranuclear).⁶ Los síntomas oculares de MG también se pueden confundir con los provocados por otros trastornos de la placa motora, el síndrome miasténico de Lambert-Eaton, el botulismo y la intoxicación con organofosforados, si bien rara vez éstos ocurren con manifestaciones oculares puras.⁸ La oftalmopatía de Graves puede surgir con debilidad muscular extrínseca y simular MG. Algunos individuos presentan ambas afecciones a la vez;¹⁰ sin embargo, en los que padecen oftalmopatía de Graves, no hay ptosis, y en los que tienen hipertiroidismo, los párpados se pueden retraer.

EVALUACIÓN DE DIAGNÓSTICO

Es posible confirmar el diagnóstico de MG mediante diversas evaluaciones, como los análisis de diagnóstico inmediato, los ensayos de autoanticuerpos y las pruebas de electrodiagnóstico, pero cada uno tiene sus limitaciones (fig. 7-2). El clínico debe tener esto en cuenta para guiar la toma de decisiones respecto del diagnóstico y, en última instancia, del tratamiento en sí.

Hay muchos análisis clínicos a los que se puede recurrir para establecer el diagnóstico de MG. Sin embargo, todos son subjetivos y su interpretación depende de la experiencia del profesional. Una posibilidad es buscar una mejoría inequívoca en un músculo ocular debilitado. La prueba del descanso consiste en pedirle al paciente que cierre los ojos durante 2 minutos, mientras que para llevar a cabo la prueba del sueño el paciente es situado en un cuarto oscuro y tranquilo, donde debe intentar dormir durante 30 minutos.¹ El profesional evalúa la posición de los párpados

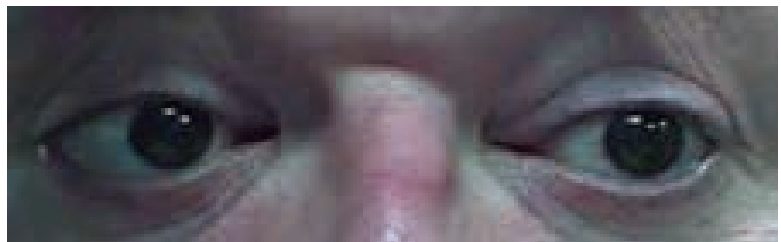


Figura 7-1. Paciente tratando de dirigir su mirada hacia el lado derecho. Se observan claras deficiencias de aducción y abducción. En un principio, se le había diagnosticado esclerosis múltiple, pero posteriormente se observó que tenía una respuesta positiva al edrofonio y un número elevado de anticuerpos anti-AChR en suero.

antes y después del cierre ocular. Si observa una mejoría significativa de la ptosis luego del período de descanso, el resultado es positivo para cualquiera de las dos pruebas.

La prueba del hielo es un análisis de diagnóstico inmediato, no invasivo, que consiste en colocar una bolsita de hielo sobre el área orbital y los ojos del paciente durante 2-5 minutos. El grado de ptosis es valorado antes y después de la aplicación del hielo en busca de una mejoría inequívoca.¹⁷ El beneficio del frío en la ptosis miasténica es explicado por observaciones experimentales a partir de las cuales se ha establecido que las temperaturas relativamente bajas mejoran la transmisión neuromuscular en los casos de MG.¹ En algunos estudios pequeños con control de casos, la prueba del hielo tuvo una sensibilidad combinada de 0,94 y una especificidad de 0,97 para el diagnóstico de la MG ocular.¹² Además, en un estudio retrospectivo de cohortes, esta prueba tuvo una sensibilidad de 0,92, una especificidad de 0,79, un valor predictivo positivo de 0,73 y un valor predictivo negativo de 0,94.¹² Sin embargo, esos estudios estuvieron a cargo de especialistas en el campo, por lo que en el uso clínico generalizado no son esperables niveles de precisión tan elevados.

La prueba con edrofonio (Tensilon[®]) fue desarrollada por Osserman y Kaplan en 1952 y, hasta la fecha, sigue siendo el test clínico de MG mejor estudiado.¹³ El edrofonio es un inhibidor de la acetilcolinesterasa (AChE) con un efecto de rápida acción y corta duración. La prueba se realiza con dosis crecientes: se administran 2 mg de edrofonio por vía intravenosa y se agregan dosis de 2 mg por minuto hasta llegar a un total de 10 mg. Luego, el paciente es observado en busca de una mejoría en la fuerza muscular. Esta forma de administración ayuda a minimizar los efectos secundarios del edrofonio.¹⁴ Debido a la ocurrencia de efectos adversos graves, aunque sumamente infrecuentes, como bradicardia e hipotensión,⁵ y a desabastecimientos ocasionales en Argentina, Estados Unidos y probablemente otros países, la prueba con edrofonio se realiza con menor frecuencia que en el pasado. Este fármaco puede tener efectos secundarios muscarínicos, tales como lagrimeo, sialorrea, sudoración y cólicos.¹⁴ Se debe tener atropina al alcance inmediato por si acaso se desarrolla una bradicardia grave.¹⁵ La prueba con edrofonio está relativamente contraindicada en pacientes con arritmias cardíacas y asma. La administración durante algunas semanas de un inhibidor de la AChE, como piridostigmina, es otra opción viable para evaluar la mejoría de la fuerza muscular ocular en la vida cotidiana. Sin embargo, hay que estar atento a la mejoría del paciente por “efecto pla-

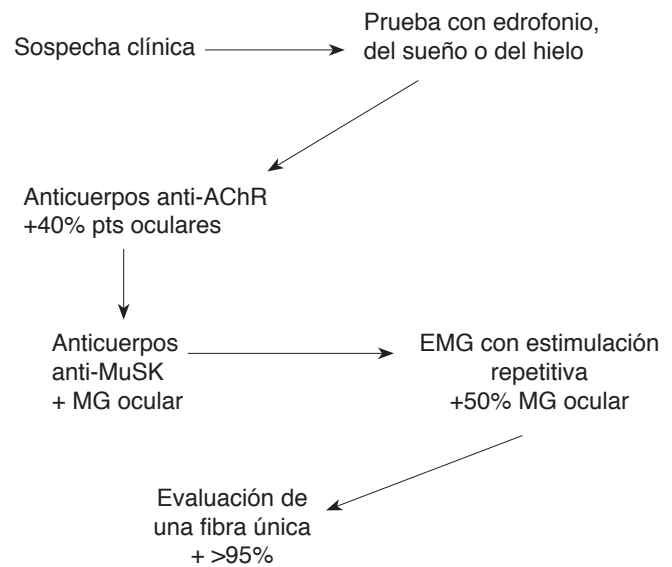


Figura 7-2. Esquematización de la evaluación de diagnóstico de la MG ocular.

cebo” y al hecho de que el tratamiento con inhibidores de la colinesterasa no suele mejorar la visión doble debido a la sensibilidad del sistema motor ocular, cuya precisión hace que se perciban incluso las formas menores de debilidad (véase a continuación). A veces, la prueba con edrofonio da resultados falsos positivos en pacientes con síndrome de Lambert-Eaton, botulismo, síndrome de Guillain-Barré o neoplasias del tronco encefálico.⁸

Se pueden efectuar tres tipos de evaluaciones con suero para identificar la presencia de anticuerpos dirigidos contra los receptores de acetilcolina (AChR): ensayos de anticuerpos de unión, bloqueo y modulación. La prueba de anticuerpos de unión es la más sensible, pero sólo da resultado positivo en el 50% de los pacientes con MG ocular.³ Los anticuerpos bloqueantes ejercen su efecto en la unión entre la alfa-bungarotoxina radiomarcada y el AChR y tienen una utilidad diagnóstica limitada, ya que rara vez se encuentran de forma aislada.¹ Los anticuerpos moduladores afectan la expresión de los AChR y aumentan su degradación en las células musculares a las que se añade suero del paciente con MG.¹ Estos ensayos no son específicos y mejoran el diagnóstico en menos del 5% de los pacientes con MG generalizada.¹⁶ La correlación entre la cantidad de anticuerpos anti-AChR y la gravedad de la enfermedad es mala.¹⁷ La prueba de anticuerpos anti-AChR tiene un valor predictivo positivo muy alto, pero un valor predictivo negativo bajo para la MG ocular. Por lo tanto, un resultado negativo no descarta esta enfermedad.

Los anticuerpos dirigidos contra la tirosina quinasa específica de músculo (MuSK, por su sigla en inglés) se encuentran en aproximadamente la mitad de los pacientes

con MG generalizada y pruebas negativas de detección de anticuerpos anti-AChR. La MuSK se localiza en la placa motora y ayuda en el agrupamiento de los AChR. En estudios de grandes series de casos, no fue posible identificar anticuerpos anti-MuSK en pacientes con MG ocular.¹⁸⁻²² Sin embargo, se han informado varios casos de MG ocular positivos a los anticuerpos anti-MuSK y hay reportes sobre la presentación de manifestaciones puramente oculares en algunos pacientes miasténicos con anticuerpos anti-MuSK.²³⁻²⁹ Los anticuerpos dirigidos contra las proteínas miofibrilares afectan los músculos estriados y tienen reacción cruzada con las células mioides del timo.⁶ Se los encuentra en el 80% de los pacientes miasténicos con timomas, pero tienen una utilidad diagnóstica limitada en aquellos con la forma ocular de MG, en los cuales tales tumores son infrecuentes.⁸

En pacientes seronegativos, la MG ocular se puede diagnosticar mediante pruebas electrodiagnósticas. La estimulación nerviosa repetitiva tiene una escasa sensibilidad, que oscila entre 0,11 y 0,39, según el par de nervios musculares estimulado.³⁰ La sensibilidad del procedimiento aumenta al estimular los músculos orbiculares de los ojos y la boca y el músculo nasal. La especificidad de la estimulación repetitiva para el diagnóstico de la MG ocular es alta: oscila entre 0,89 y 0,98.³⁰ El electromiograma de fibra única tiene una sensibilidad mucho mayor, pero debe ser realizado por un profesional experimentado y especialmente capacitado. Aquella varía, igual que la sensibilidad de la estimulación nerviosa repetitiva, según el músculo examinado: la sensibilidad combinada y la especificidad son, respectivamente, de 0,86 de 0,73 cuando se estimula el músculo occipito-frontal y de 0,97 y 0,92 cuando se estimula el músculo orbicular de los ojos.³⁰

Si hay sospecha de MG ocular, al igual que cuando existe MG generalizada, se deben descartar otros trastornos autoinmunes y, sobre todo, la enfermedad tiroidea autoinmune.¹⁰ Es necesario obtener imágenes diagnósticas del tórax del paciente para detectar un posible timoma, aunque es raro encontrar este tumor en aquellos con MG ocular pura. Si se van a utilizar medicamentos inmunosupresores, lo adecuado es descartar la presencia de tuberculosis.⁸

TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento de la MG ocular es la resolución de los síntomas incapacitantes de la visión.¹ Las recomendaciones terapéuticas deben contemplar la gravedad de los síntomas del paciente y los posibles efectos adversos. Dado que no existen ensayos controlados prospectivos para guiar el tratamiento de la MG ocular, éste se debe basar en datos retrospectivos, la experiencia clínica del profesional actuante y la opinión de los especialistas.³¹

En todos los casos, se deben considerar las opciones terapéuticas no farmacológicas, como el uso de cintas adhesivas, soportes para párpados, dispositivos oclusivos visuales y prismas y la cirugía de los músculos oculares. Para la ptosis, se puede recurrir a la elevación mecánica del párpado con una cinta adhesiva o mediante una "muleta". Sin embargo, estas alternativas son poco toleradas por los pacientes y su uso prolongado puede provocar irritación de la esclerótica y queratitis por exposición. Los dispositivos oclusivos visuales, como los parches oculares, los anteojos con una lente oscurecida o las lentes de contacto opacas, eliminan la diplopía, pero limitan el campo visual.³² Los prismas corrigen la diplopía en los pacientes con mala alineación ocular estable, cuando la desviación es leve o moderada, pero no son efectivos para la diplopía de grados variables, como la que padecen los pacientes con MG. De hecho, la visión doble no logra corregirse, pese a la modificación repetida del prisma.

Cuando la ptosis es fija e insensible al tratamiento, se puede considerar una cirugía de elevación del párpado. Los procedimientos más comunes son la corrección del músculo elevador externo y la suspensión del frontal.³³ Las cirugías conllevan un riesgo de fracaso debido a la debilidad variable, causada por la MG.³⁴ Para mejorar la diplopía, se puede realizar una cirugía de estrabismo, que consiste en acortar y alargar los tendones de los músculos extrínsecos del globo ocular. Sin embargo, esta opción sólo se debe considerar para los pacientes cuyo estrabismo se ha mantenido estable durante al menos 6 meses.³⁵ Ese procedimiento también tiene un alto riesgo de fracaso debido a la variabilidad de la ptosis en los individuos con MG ocular.

Los inhibidores de la AChE son el tratamiento de primera línea para la mayoría de los pacientes con MG ocular. Se utilizan solos o en combinación con inmunosupresores. Son de acción rápida y segura, sin efectos secundarios a largo plazo. Suelen ser eficaces para la ptosis, pero rara vez mejoran la diplopía.^{8,36-40} No tienen ningún impacto en el curso natural de la enfermedad.³⁶ La piridostigmina es el mejor agente y también el más utilizado. En general, el tratamiento se inicia con una dosis de 30-60 mg 3 veces al día; ésta luego es aumentada en función de la tolerancia del paciente a los efectos adversos,⁸ que se producen al menos en un tercio de los casos.⁴¹ Los efectos adversos están relacionados con la estimulación colinérgica de los AChR de tipo nicotínico y muscarínico. La activación muscarínica resulta en cólicos, náuseas, diarrea, aumento de las secreciones, sudoración y bradicardia, mientras que los efectos nicotínicos incluyen espasmos musculares y calambres.⁴² Los inhibidores de la AChE están relativamente contraindicados en los pacientes con bradicardia, enfermedad reactiva de las vías respiratorias, obstrucción gastrointestinal e hipertrofia prostática benigna.

Los corticosteroides son el tratamiento estándar para la MG ocular cuando los síntomas no responden a los inhibidores de la AChE ni los tratamientos no farmacológicos, algo que ocurre con frecuencia.⁴³ Normalmente, el tratamiento se inicia con una dosis baja de prednisona (10-20 mg por día), que es gradualmente aumentada, a razón de 5-10 mg cada 3 días, hasta que los síntomas del paciente se resuelven o mejoran. La dosis máxima se mantiene durante 1 mes y luego se reduce a razón de 5-10 mg por día a intervalos de 2 semanas hasta llegar a una dosis de 20 mg por día, punto en el que se ralentizan las reducciones de la dosis.⁸ Los cambios rápidos en las dosis de corticosteroides pueden provocar la recurrencia de los síntomas. En muchos pacientes, esto sucede incluso con las disminuciones progresivas y obliga a mantener la dosis mínima efectiva durante años y aumentarla de manera intermitente durante las exacerbaciones. El tratamiento con prednisona día por medio puede reducir las complicaciones. La administración de corticosteroides debe realizarse 1 vez al día por la mañana para imitar el pico diurno de corticosteroides endógenos.⁸

Las complicaciones del tratamiento con corticosteroides incluyen hipertensión, diabetes, aumento de peso, hirsutismo, osteoporosis, osteonecrosis de la cadera, miopatía, úlcera péptica, glaucoma, cataratas, trastornos del sueño, trastornos emocionales, psicosis e infecciones oportunistas. El paciente debe ser informado acerca de estos efectos y controlado por su posible presentación. La prednisona se considera un medicamento de categoría C cuando se la emplea durante el embarazo. Los corticosteroides están relativamente contraindicados en los pacientes con diabetes, hipertensión y enfermedades infecciosas crónicas.³³

No se ha determinado con claridad si el tratamiento con corticosteroides de la MG ocular reduce la progresión a la MG generalizada.³ La modificación de esa progresión no ha sido estudiada en ningún ensayo prospectivo, aleatorizado y controlado, pero sí se sugiere en estudios retrospectivos.^{4,43-46} Se ha informado que la MG ocular progresa a la forma generalizada en aproximadamente el 50% de los pacientes,⁴⁷⁻⁵⁰ y lo hace dentro de los primeros 2 años en un porcentaje similar de individuos.⁵⁰ En un estudio retrospectivo de Bever y colaboradores, que incluyó pacientes con síntomas puramente oculares al inicio de la enfermedad, el 41% desarrolló MG generalizada dentro de los 2 años y el 8% lo hizo al cabo de 2 años o más. Los pacientes de mayor edad al momento de la aparición de la MG ocular tuvieron peores resultados y ni siquiera los niveles de anticuerpos o los hallazgos de la estimulación nerviosa repetitiva resultaron predictores del avance a la forma generalizada.⁴⁸ Otro estudio realizado en Inglaterra con un seguimiento promedio de 11,7 años, concluyó que el 52% de los pacientes que tenían MG ocular en el momento de la admisión desarrollaron la enfermedad generalizada.⁴⁹

Ciertos pacientes con MG ocular no responden bien al

tratamiento con prednisona o sufren efectos adversos significativos. En esos individuos, se deben considerar abordajes alternativos, como la administración de inmunosupresores. El uso de estos agentes en los pacientes con MG ocular se basa en su presunta efectividad en aquellos con MG generalizada⁵¹ y los resultados de unos pocos estudios retrospectivos que lo sustentan.^{52,53}

La azatioprina se puede utilizar sola o en combinación con prednisona para reducir la dosis necesaria de este esteroide. Tanto médico como paciente deben recordar que no se puede esperar una respuesta terapéutica antes que transcurra al menos 1 año. Un aumento del volumen corpuscular medio es un indicio de respuesta biológica a la azatioprina y, a juicio personal del autor, se puede considerar signo de la efectividad prevista. Los efectos secundarios de la azatioprina son, entre otros, síntomas gripales al inicio del tratamiento, hepatotoxicidad, linfopenia, pancitopenia y un aumento del riesgo de desarrollo de tumores malignos.⁵⁴ Durante el tratamiento con este fármaco, se deben monitorizar los recuentos sanguíneos y la función hepática. Aproximadamente el 11% de la población presenta mutaciones en el gen tiopurina metiltransferasa, lo cual aumenta la susceptibilidad a la mielosupresión inducida por la azatioprina. Por lo tanto, se recomienda realizar pruebas de deficiencia de ese gen antes de iniciar el tratamiento.⁴²

Ciertos estudios retrospectivos permiten inferir que el micofenolato es beneficioso para los pacientes con MG generalizada, aunque su uso tuvo un resultado negativo en dos estudios prospectivos con un breve seguimiento.^{55,56} El micofenolato sigue siendo un medicamento muy utilizado para tratar la MG generalizada.⁵⁷⁻⁶⁰ Su beneficio clínico tiende a ser evidente antes que el de la azatioprina.³³ Sus efectos adversos más importantes son molestias gastrointestinales y, raramente, hepatotoxicidad y mielosupresión, entre otros. El micofenolato es teratógeno. Los otros inmunosupresores que se pueden considerar son los inhibidores de la calcineurina, la ciclosporina y el tacrolimus. En un ensayo controlado y aleatorizado, la ciclosporina mejoró la fuerza muscular en pacientes con MG generalizada.⁶¹ Sin embargo, rara vez se la utiliza debido a que puede provocar nefrotoxicidad e hipertensión como efectos adversos.³ La monoterapia con tacrolimus fue efectiva en 4 individuos con MG ocular⁶² y redujo la necesidad de esteroides en un ensayo aleatorizado con pacientes con la misma enfermedad.⁶³ La toxicidad renal y la hipertensión también son sus principales efectos adversos. Para limitarlos, se pueden controlar los niveles plasmáticos mínimos del fármaco.³

Si durante la evaluación de un paciente con MG ocular se identifica un timoma, éste se deberá extraer junto con el resto del timo.³³ La timectomía no suele recomendarse en los casos de MG ocular no timomatosa.^{37,64} Sin embargo, las series de casos y los estudios retrospectivos permiten

inferir que esta práctica tiene una respuesta beneficiosa en los pacientes miasténicos con manifestaciones oculares.⁶⁵⁻⁶⁹ Algunos expertos la recomiendan ante el fracaso de otros tratamientos.^{42,70}

PARTICIPACIÓN PREFERENTE DE LOS MÚSCULOS EXTRÍNSECOS DEL GLOBO OCULAR EN LA MG

En todo trastorno neuromuscular se observa una participación diferencial de ciertos grupos musculares, aunque poco se sabe del por qué de esto. En el caso de la MG, es probable que la susceptibilidad preferencial se deba a una multiplicidad de factores.⁷¹⁻⁷³ A continuación y a modo de consideración final, se consigna la hipótesis propuesta acerca de la participación preferente de los músculos extrínsecos del globo ocular en la MG.

La razón más simple para explicar la preeminencia de la visión doble como síntoma radica en que toda reducción de la fuerza muscular extrínseca del ojo, por mínima que sea, se traduce en una desalineación de los ejes visuales y deriva en diplopía, un síntoma prominente y perturbador, que obliga al paciente a buscar atención médica. En cambio, una reducción pequeña de la fuerza de contracción de un músculo de una extremidad, quizá, pase desapercibida para el individuo.

La evaluación de la morfología de la placa motora de los músculos extrínsecos oculares permite deducir que tienen un bajo factor de seguridad para la transmisión neuromuscular. Por lo tanto, cualquier trastorno que comprometa el factor de seguridad tiene mayor probabilidad de generar una falla de la transmisión. Estos músculos cuentan con inervación única y múltiple. Los pliegues sinápticos de la unión normalmente tienen una mayor concentración de AChR y facilitan la transmisión de corriente hacia las profundidades donde se agrupan los canales de sodio. Las fibras de inervación única de los músculos extrínsecos tienen pliegues sinápticos menos complejos que los de otros músculos esqueléticos, mientras que las fibras de inervación múltiple carecen completamente de esos pliegues.¹

Los nervios motores oculares tienen frecuencias de disparo extremadamente altas, incluso cuando el ojo está en posición primaria. Dada esta alta velocidad de estimulación repetitiva, se puede inferir que ocurre una baja liberación de ACh y, durante los movimientos oculares rápidos, hay reducciones rápidas del neurotransmisor. En una situación normal, los músculos extrínsecos oculares funcionan bien; sin embargo, ante una perturbación como la MG, los altos índices de estimulación repetitiva comprometen el factor de seguridad y hacen que los músculos se vuelvan más susceptibles a una falla de la transmisión.⁷¹ Esto es sustentado por el hecho de que la patología autoinmune subyacente en los pacientes con MG ocular parece diferir de la observada en los pacientes con MG generalizada.

Una gran proporción de individuos miasténicos con manifestaciones puramente oculares no tienen autoanticuerpos detectables y aquellos que sí los tienen tienden a presentar niveles más bajos de anticuerpos anti-AChR. Además, en los pacientes con MG ocular, las respuestas de las células T a los epítopes de AChR son menos intensas y fluctúan con el tiempo.⁷² De ello se desprende que la actividad autoinmune es menos grave. Por otra parte, es posible que algunos pacientes tengan anticuerpos dirigidos contra autoantígenos aún no identificados.

Los músculos extrínsecos oculares, además, tienen propiedades inmunológicas exclusivas. En ellos, los genes reguladores del sistema del complemento se expresan de forma diferencial.⁷⁴ En los músculos extrínsecos oculares murinos, el factor de aceleración del decaimiento 1 (Daf1), que inhibe el depósito del complemento, tiene bajos niveles de expresión.⁷⁴ Esta reducción de los mecanismos de protección ante lesiones provocadas por el sistema del complemento haría que, en los pacientes con MG, las uniones musculares extrínsecas del ojo sean más susceptibles al ataque de anticuerpos mediado por el sistema del complemento. Esto explicaría por qué los niveles más bajos de anticuerpos anti-AChR se asocian con manifestaciones oculares y no con debilidad generalizada.

La razón por la que el músculo elevador del párpado o *levator palpebrae* se ve involucrado en la MG se comprende con menos claridad, pero podría estar relacionada con su activación constante para mantener la posición palpebral. Además, las placas motoras del músculo elevador cuentan con un número más escaso de pliegues sinápticos, lo que hace previsible que su factor de seguridad se vea disminuido.⁷²

RESUMEN

La participación muscular ocular, que se manifiesta mediante ptosis, diplopía o ambos síntomas, se produce prácticamente en todos los casos de MG. En un subgrupo de pacientes, la debilidad se limita a los músculos oculares, condición que suele denominarse MG ocular. De estos últimos, la gran mayoría desarrolla MG generalizada dentro del lapso de 2 años a partir del diagnóstico. El porcentaje de pacientes miasténicos con manifestaciones puramente oculares oscila entre el 20 y 35%. La llamativa participación preferencial de los músculos oculares en la MG ha dado lugar a la apreciación de las propiedades únicas del sistema motor ocular, las que incluyen un bajo factor de seguridad de las placas motoras musculares y características inmunológicas que aumentan el riesgo de daño por parte del sistema del complemento.

El diagnóstico de la MG ocular puede ser muy difícil. Los pacientes presentan síntomas fluctuantes y los hallazgos pueden ser sutiles. Los médicos no familiarizados con este tipo de casos corren el riesgo de diagnosticar erróneamente

parálisis de nervios craneanos, enfermedades del tronco cerebral o trastornos de somatización. El diagnóstico se puede establecer mediante pruebas clínicas, como la del sueño, la del descanso y la del hielo, si bien la sensibilidad y la especificidad de cada una son débiles. La prueba con edrofonio sigue siendo la mejor estudiada para la determinación clínica de la MG y tiene un alto valor predictivo positivo en manos de examinadores experimentados. La detección de anticuerpos anti-AChR en suero es altamente específica de la afección, pero más del 50% de los pacientes con MG ocular no presentan anticuerpos de este tipo y, en muy pocas ocasiones, tienen anticuerpos anti-MuSK. La evaluación mediante estimulación repetitiva también es falible, ya que su sensibilidad es aun más baja (sólo identifica la mitad de los pacientes con MG ocular). Sin lugar a dudas, la electromiografía de fibra única es la prueba más sensible para el diagnóstico de esta afección, pero queda restringida a los centros con experiencia en la realización del examen.

No se han realizado ensayos prospectivos controlados del tratamiento de la MG ocular y las recomendaciones al respecto se basan en estudios retrospectivos, series de casos y opiniones de especialistas. El tratamiento incluye inhibidores de la AChE, así como dispositivos oclusivos para la visión doble y “muletas” para levantar el párpado caído. La administración de dosis altas de corticosteroides es el tratamiento con resultados más sistemáticos en términos de efectividad, pero a costa de efectos adversos significativos. Cuando un paciente no responde a los corticosteroides o es intolerante a estos fármacos, es necesario considerar la administración de inmunosupresores, tales como azatioprina y micofenolato. El reto para el futuro es producir pruebas rigurosas de agentes nuevos, que reduzcan la carga de la enfermedad en los pacientes con MG.

Referencias

- Kaminski HJ. *Myasthenia Gravis and Related Disorders*, 2nd ed. St Louis: Humana Press, 2010.
- Jaretzki A, Barohn RJ, Ernstoff RM, et al. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. *Ann Thorac Surg* 2000;70(1):327-334.
- Wong SH, Huda S, Vincent A, Plant GT. Ocular myasthenia gravis: controversies and updates. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2014;14(1):421.
- Kupersmith MJ, Latkany R, Homel P. Development of generalized disease at 2 years in patients with ocular myasthenia gravis. *Arch Neurol* 2003;60(2):243-248.
- Phillips LH. The epidemiology of myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci* 2003;998:407-412.
- Vaphiades MS, Bhatti MT, Lesser RL. Ocular myasthenia gravis. *Curr Opin Ophthalmol* 2012;23(6):537-542.
- Arora Y, Li Y. Overview of myasthenia gravis. *Hosp Pract (1995)* 2013;41(4):40-50.
- Luchanok U, Kaminski HJ. Ocular myasthenia: diagnostic and treatment recommendations and the evidence base. *Curr Opin Neurol* 2008;21(1):8-15.
- Elrod RD, Weinberg DA. Ocular myasthenia gravis. *Ophthalmol Clin North Am* 2004;17(3):275-309.
- Chhabra S, Pruthvi BC. Ocular myasthenia gravis in a setting of thyrotoxicosis. *Indian J Endocrinol Metab* 2013;17(2):341-343.
- Borenstein S, Desmedt JE. Local cooling in myasthenia. Improvement of neuromuscular failure. *Arch Neurol* 1975;32(3):152-157.
- Fakiri MO, Tavy DL, Hama-Amin AD, Wirtz PW. Accuracy of the ice test in the diagnosis of myasthenia gravis in patients with ptosis. *Muscle Nerve* 2013;48(6):902-904.
- Osserman KE, Kaplan LI. Rapid diagnostic test for myasthenia gravis: increased muscle strength, without fasciculations, after intravenous administration of edrophonium (Tensilon) chloride. *J Am Med Assoc* 1952;150(4):265-268.
- Pascuzzi RM. The edrophonium test. *Semin Neurol* 2003;23(1):83-88.
- Ing EB, Ing SY, Ing T, Ramocki JA. The complication rate of edrophonium testing for suspected myasthenia gravis. *Can J Ophthalmol* 2000;35(3):141-144.
- Howard FM, Lennon VA, Finley J, Matsumoto J, Elveback LR. Clinical correlations of antibodies that bind, block, or modulate human acetylcholine receptors in myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci* 1987;505:526-538.
- Sanders DB, Burns TM, Cutter GR, et al. Does change in acetylcholine receptor antibody level correlate with clinical change in myasthenia gravis? *Muscle Nerve* 2014;49(4):483-486.
- Evoli A, Tonali PA, Padua L, et al. Clinical correlates with anti-MuSK antibodies in generalized seronegative myasthenia gravis. *Brain* 2003;126:2304-2311.
- Zhou L, Mcconville J, Chaudhry V, et al. Clinical comparison of muscle-specific tyrosine kinase (MuSK) antibody-positive and -negative myasthenic patients. *Muscle Nerve* 2004;30(1):55-60.
- Mcconville J, Farrugia ME, Beeson D, et al. Detection and characterization of MuSK antibodies in seronegative myasthenia gravis. *Ann Neurol* 2004;55(4):580-584.
- Oh SJ. Muscle-specific receptor tyrosine kinase antibody positive myasthenia gravis current status. *J Clin Neurol* 2009;5(2):53-64.
- Sanders DB, El-Salem K, Massey JM, Mcconville J, Vincent A. Clinical aspects of MuSK antibody positive seronegative MG. *Neurology* 2003;60(12):1978-1980.
- Caress JB, Hunt CH, Batish SD. Anti-MuSK myasthenia gravis presenting with purely ocular findings. *Arch Neurol* 2005;62(6):1002-1003.
- Chan JW, Orrison WW. Ocular myasthenia: a rare presentation with MuSK antibody and bilateral extraocular muscle atrophy. *Br J Ophthalmol* 2007;91(6):842-843.
- Bennett DL, Mills KR, Riordan-Eva P, Barnes PR, Rose MR. Anti-MuSK antibodies in a case of ocular myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2006;77(4):564-565.
- Bau V, Hanisch F, Hain B, Zierz S. Ocular involvement in MuSK antibody-positive myasthenia gravis. *Klin Monbl Augenheilkd* 2006;223(1):81-83.
- Hanisch F, Eger K, Zierz S. MuSK-antibody positive pure ocular myasthenia gravis. *J Neurol* 2006;253(5):659-660.
- Hosaka A, Takuma H, Ohta K, Tamaoka A. An ocular form of myasthenia gravis with a high titer of anti-MuSK

- antibodies during a long-term follow-up. *Intern Med* 2012;51(21):3077-3079.
29. Zouvelou V, Papathanasiou A, Koros C, Rentzos M, Zambelis T, Stamboulis E. Pure ocular anti-musk myasthenia under no immunosuppressive treatment. *Muscle Nerve* 2013;48(3):464.
 30. Benatar M. A systematic review of diagnostic studies in myasthenia gravis. *Neuromuscul Disord* 2006;16(7):459-467.
 31. Benatar M, Kaminski HJ. Evidence report: the medical treatment of ocular myasthenia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2007;68(24):2144-2149.
 32. Evans BJ. Orthoptic indications for contact lens wear. *Cont Lens Anterior Eye* 2006;29(4):175-181.
 33. Haines SR, Thurtell MJ. Treatment of ocular myasthenia gravis. *Curr Treat Options Neurol* 2012;14(1):103-112.
 34. Bradley EA, Bartley GB, Chapman KL, Waller RR. Surgical correction of blepharoptosis in patients with myasthenia gravis. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 2001;17(2):103-110.
 35. Morris OC, O'day J. Strabismus surgery in the management of diplopia caused by myasthenia gravis. *Br J Ophthalmol* 2004;88(6):832.
 36. Bhatti MT. Double trouble. *Surv Ophthalmol* 2003;48(3):347-355.
 37. Barton JJ, Fouladvand M. Ocular aspects of myasthenia gravis. *Semin Neurol* 2000;20(1):7-20.
 38. Kupersmith MJ, Ying G. Ocular motor dysfunction and ptosis in ocular myasthenia gravis: effects of treatment. *Br J Ophthalmol* 2005;89(10):1330-1334.
 39. Sommer N, Sigg B, Melms A, et al. Ocular myasthenia gravis: response to long-term immunosuppressive treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1997;62(2):156-162.
 40. Sommer N, Melms A, Weller M, Dichgans J. Ocular myasthenia gravis. A critical review of clinical and pathophysiological aspects. *Doc Ophthalmol* 1993;84(4):309-333.
 41. Beekman R, Kuks JB, Oosterhuis HJ. Myasthenia gravis: diagnosis and follow-up of 100 consecutive patients. *J Neurol* 1997;244(2):112-118.
 42. Kerty E, Elsaï A, Argov Z, Evoli A, Gilhus NE. EFNS/ENS Guidelines for the treatment of ocular myasthenia. *Eur J Neurol* 2014;21(5):687-693.
 43. Kupersmith MJ, Moster M, Bhuiyan S, Warren F, Weinberg H. Beneficial effects of corticosteroids on ocular myasthenia gravis. *Arch Neurol* 1996;53(8):802-804.
 44. Kupersmith MJ. Ocular myasthenia gravis: treatment successes and failures in patients with long-term follow-up. *J Neurol* 2009;256(8):1314-1320.
 45. Mee J, Paine M, Byrne E, King J, Reardon K, O'day J. Immunotherapy of ocular myasthenia gravis reduces conversion to generalized myasthenia gravis. *J Neuroophthalmol* 2003;23(4):251-255.
 46. Monsul NT, Patwa HS, Knorr AM, Lesser RL, Goldstein JM. The effect of prednisone on the progression from ocular to generalized myasthenia gravis. *J Neurol Sci* 2004;217(2):131-133.
 47. Schlezinger NS, Fairfax WA. Evaluation of ocular signs and symptoms in myasthenia gravis. *Arch Ophthalmol* 1959;62:985-990.
 48. Bever CT, Aquino AV, Penn AS, Lovelace RE, Rowland LP. Prognosis of ocular myasthenia. *Ann Neurol* 1983;14(5):516-519.
 49. Robertson NP, Deans J, Compston DA. Myasthenia gravis: a population based epidemiological study in Cambridgeshire, England. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1998;65(4):492-496.
 50. Weizer JS, Lee AG, Coats DK. Myasthenia gravis with ocular involvement in older patients. *Can J Ophthalmol* 2001;36(1):26-33.
 51. Palace J, Newsom-Davis J, Lecky B. A randomized double-blind trial of prednisolone alone or with azathioprine in myasthenia gravis. Myasthenia Gravis Study Group. *Neurology* 1998;50(6):1778-1783.
 52. Mantegazza R, Antozzi C, Peluchetti D, Sghirlanzoni A, Cornelio F. Azathioprine as a single drug or in combination with steroids in the treatment of myasthenia gravis. *J Neurol* 1988;235(8):449-453.
 53. Matell G. Immunosuppressive drugs: azathioprine in the treatment of myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci* 1987;505:589-594.
 54. Pedersen EG, Pottegård A, Hallas J, et al. Use of azathioprine for non-thymoma myasthenia and risk of cancer: a nationwide case-control study in Denmark. *Eur J Neurol* 2013;20(6):942-948.
 55. Muscle Study Group. A trial of mycophenolate mofetil with prednisone as initial immunotherapy in myasthenia gravis. *Neurology* 2008;71(6):394-399.
 56. Sanders DB, Hart IK, Mantegazza R, et al. An international, phase III, randomized trial of mycophenolate mofetil in myasthenia gravis. *Neurology* 2008;71(6):400-406.
 57. Ciafaloni E, Massey JM, Tucker-Lipscomb B, Sanders DB. Mycophenolate mofetil for myasthenia gravis: an open-label pilot study. *Neurology* 2001;56(1):97-99.
 58. Chaudhry V, Cornblath DR, Griffin JW, O'brien R, Drachman DB. Mycophenolate mofetil: a safe and promising immunosuppressant in neuromuscular diseases. *Neurology* 2001;56(1):94-96.
 59. Meriggioli MN, Ciafaloni E, Al-Hayk KA, et al. Mycophenolate mofetil for myasthenia gravis: an analysis of efficacy, safety, and tolerability. *Neurology* 2003;61(10):1438-1440.
 60. Hehir MK, Burns TM, Alpers J, Conaway MR, Sawa M, Sanders DB. Mycophenolate mofetil in RAC-antibody-positive myasthenia gravis: outcomes in 102 patients. *Muscle Nerve* 2010;41(5):593-598.
 61. Tindall RS, Rollins JA, Phillips JT, Greenlee RG, Wells L, Belendiuk G. Preliminary results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial of cyclosporine in myasthenia gravis. *N Engl J Med* 1987;316(12):719-724.
 62. Yagi Y, Sanjo N, Yokota T, Mizusawa H. Tacrolimus monotherapy: a promising option for ocular myasthenia gravis. *Eur Neurol* 2013;69(6):344-345.
 63. Yoshikawa H, Kiuchi T, Saida T, Takamori M. Randomised, double-blind, placebo-controlled study of tacrolimus in myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2011;82(9):970-977.
 64. Gilbert ME, De Sousa EA, Savino PJ. Ocular Myasthenia Gravis treatment: the case against prednisone therapy and thymectomy. *Arch Neurol* 2007;64(12):1790-1792.
 65. Schumm F, Wiethölter H, Fateh-Moghadam A, Dichgans J. Thymectomy in myasthenia with pure ocular symptoms. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1985;48(4):332-337.
 66. Huang CS, Hsu HS, Huang BS, et al. Factors influencing the outcome of transsternal thymectomy for myasthenia gravis. *Acta Neurol Scand* 2005;112(2):108-114.

67. Roberts PF, Venuta F, Rendina E, et al. Thymectomy in the treatment of ocular myasthenia gravis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;122(3):562-568.
68. Nakamura H, Taniguchi Y, Suzuki Y, et al. Delayed remission after thymectomy for myasthenia gravis of the purely ocular type. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112(2):371-375.
69. Liu Z, Feng H, Yeung SC, et al. Extended transsternal thymectomy for the treatment of ocular myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg* 2011;92(6):1993-1999.
70. Chavis PS, Stickler DE, Walker A. Immunosuppressive or surgical treatment for ocular Myasthenia Gravis. *Arch Neurol* 2007;64(12):1792-1794.
71. Kaminski HJ, Richmonds CR, Kusner LL, Mitsumoto H. Differential susceptibility of the ocular motor system to disease. *Ann NY Acad Sci* 2002;956:42-54.
72. Kaminski HJ, Li Z, Richmonds C, Ruff RL, Kusner L. Susceptibility of ocular tissues to autoimmune diseases. *Ann NY Acad Sci* 2003;998:362-374.
73. Soltys J, Gong B, Kaminski HJ, Zhou Y, Kusner LL. Extraocular muscle susceptibility to myasthenia gravis: unique immunological environment? *Ann NY Acad Sci* 2008;1132:220-224.
74. Porter JD, Khanna S, Kaminski HJ, et al. Extraocular muscle is defined by a fundamentally distinct gene expression profile. *Proc Nat Acad Sci USA* 2001;98(21):12062-12067.

CAPÍTULO 8

Miastenia gravis seropositiva

Valeria L Salutto y Claudio G. Mazia

INTRODUCCIÓN

La miastenia gravis (MG) es una enfermedad autoinmune de la unión neuromuscular, que se manifiesta cuando diversos anticuerpos interfieren en la neurotransmisión, provocando debilidad y fatigabilidad de los músculos esqueléticos.¹ Aunque en la mayoría de los casos el blanco del ataque autoinmune es una secuencia polipeptídica de la subunidad alfa del receptor de acetilcolina (AChR), también pueden serlo diferentes proteínas postsinápticas, tales como la quinasa específica de músculo (MuSK), la proteína 4 asociada con el receptor de lipoproteínas de baja densidad (LRP4), la cortactina e inclusive una combinación de ellas. El resultado fisiopatológico común es la disfunción de la unión entre nervio y músculo y las consecuentes debilidad y fatigabilidad musculares.

Si bien se desconoce el origen preciso de la respuesta autoinmune, cierta predisposición genética y alteraciones de la glándula tímica desempeñarían un rol en la génesis de la enfermedad.^{2,3} La presentación clínica, la edad de inicio, la susceptibilidad genética, el patrón clínico predominante, la histología del timo, la evolución, la respuesta al tratamiento y el pronóstico dependen del subtipo de MG considerado: con anticuerpos anti-AChR, con anticuerpos anti-MuSK, seronegativa doble, juvenil, de inicio tardío, timomatosas, etc. Se ha descrito que algunos pacientes presentan más de un anticuerpo (por ej., anti-MuSK y anti-LRP4), así como también fenotipos atípicos. La pre-

cisión diagnóstica para identificar cada uno de estos subgrupos es fundamental a fin de determinar el tipo de tratamiento y el pronóstico de cada paciente. Varios estudios sugieren que los pacientes miasténicos con anticuerpos anti-MuSK padecen una forma más severa de enfermedad y pueden ser más refractarios a los tratamientos establecidos que aquellos con otros anticuerpos.⁴

EPIDEMIOLOGÍA

La MG afecta a personas de ambos sexos, cualquier edad y cualquier etnia. Según la edad de inicio, la enfermedad puede ser clasificada como MG neonatal, MG juvenil, MG de inicio temprano o del adulto y MG de inicio tardío. La edad de corte en cada grupo no está universalmente establecida. En general, se considera que la MG es de inicio temprano cuando se manifiesta antes de los 40 años.⁵ La incidencia relativa muestra una distribución bimodal, con un primer y mayor pico de incidencia en mujeres en la tercera década (proporción mujer:varón de 3:2)¹ y un segundo pico en hombres mayores de 50 años. La MG ocular tiene una mayor prevalencia en pacientes de sexo masculino, especialmente mayores de 40 años.⁶

Una revisión sistemática de los estudios epidemiológicos publicados, basados en la población y llevados a cabo entre 1950 y 2007 demuestra que la tasa de prevalencia es de 7,77 cada 100.000 personas-año (rango: 1,5-17,9) y la incidencia es de 0,53 cada 100.000 personas-año (rango:

0,17-2,13). Se documentó una marcada variación entre poblaciones estudiadas con similar metodología.⁷ En Argentina, un estudio epidemiológico llevado a cabo por los autores en la población de Añatuya (30.000 habitantes; 28° S / 62° O), utilizando la metodología de búsqueda de casos por múltiples fuentes,⁸ determinó que la tasa de prevalencia de la MG seropositiva era de 37,5 cada 100.000 personas-año y la incidencia era de 5,5 cada 100.000 personas-año. La mayor prevalencia se observó en pacientes menores de 40 años (83 versus 17%; mediana de edad de 37 años), predominantemente de etnia mestiza.⁹

En el mundo, ha ocurrido un incremento de la incidencia y la prevalencia de la MG desde el año 1950, sin cambios similares en la mortalidad.⁷ Esta tendencia puede ser atribuida a varios factores, que incluyen mejoría en el reconocimiento de la enfermedad, disponibilidad de métodos diagnósticos con mayores sensibilidad y especificidad, mayor expectativa de vida de los pacientes afectados, acceso a tratamientos más efectivos e incremento de la población anciana.^{1,10} En un alto porcentaje de pacientes con MG de comienzo tardío, la enfermedad se limita a los músculos oculares (MGFA I), lo que podría explicar por qué es subdiagnosticada en este grupo etario.¹⁰

PREDISPOSICIÓN GENÉTICA

La susceptibilidad a padecer MG es multifactorial y está asociada con la presencia de genes predisponentes. Factores socioeconómicos, psíquicos y ambientales, además del estilo de vida, pueden influir y tener un significativo impacto en la ocurrencia de la enfermedad.⁷ A pesar de que la MG no presenta un modo definido de transmisión genética, se han publicado casos familiares con una frecuencia de 1 a 4% en varias series.¹¹⁻¹³

El primer grupo de genes que se ha asociado con la predisposición a padecer numerosos trastornos autoinmunes –entre ellos, la MG– es el de los antígenos leucocitarios humanos (HLA, por su sigla inglés).^{14,15} El complejo HLA está situado en el brazo corto del cromosoma 6 (6p21), tiene una extensión de 7.8 Mb y se subdivide en 3 clases. Los genes de las clases I y II están implicados en la presentación de antígenos, la cual es fundamental en la génesis de la respuesta autoinmune.¹⁶ En el contexto de la autoinmunidad, es importante tener presente que el haplotipo (del griego *haploús*, que significa único, simple) es una combinación de alelos de diferentes locus de un cromosoma, que se transmiten juntos a la herencia. El término desequilibrio de ligamiento hace referencia a la asociación no aleatorizada de alelos de locus vecinos. El complejo HLA comprende un gran número de genes (poligenia) altamente polimórficos y un fuerte desequilibrio de ligamiento, lo que dificulta la identificación precisa de alelos y haplotipos asociados con una enfermedad específica. La poligenia y el gran polimorfismo –debido al número creciente de polimorfismos de nucleótidos simples,

más que a polimorfismos por inserción/delección o microsatélites– contribuyen a la inmensa diversidad de moléculas de HLA expresadas en las células de cada individuo, determinando la susceptibilidad particular.¹⁶

El haplotipo ancestral 8.1 (HLA I-A1, HLA I-B8 y HLA II-DR3), constituye uno de los más conservados (transmisión con idéntico estado alélico, sin mutagénesis) en sucesivas generaciones de individuos caucásicos y se asocia con autoinmunidad. Su extensión es de 3 Mb.¹⁶ Tiene efecto pleotrópico y puede incrementar o disminuir los títulos de anticuerpos anti-AChR. Incluye tres loci de importancia en la susceptibilidad a la MG. El primero es MYAS1, segmento de 1,2 Mb, que comprende la región distal HLA de clase III y la región proximal de clase I y está relacionado con MG de inicio temprano e hiperplasia folicular tímica. Contiene un grupo de genes implicados en la formación de centros germinales.¹⁷ El segundo es el locus QTL, mapeado en un intervalo que se superpone con MYAS1, involucra a B8 y aumenta los títulos de anticuerpos anti-AChR. Finalmente, QTL es suprimido en Cis por un locus proximal, cercano a clase II, que disminuye los títulos de anticuerpos anti-AChR (modulación antagónica en los títulos de anticuerpos anti-AChR).¹⁸

La predisposición a adquirir MG con anticuerpos anti-MuSK se asocia con los haplotipos DR14-DQ5 y DR16-DQ5 (véase el cap. 11).¹⁹⁻²¹ La relación entre el complejo HLA y la MG de inicio tardío se reconoce desde 1980.⁵ El envejecimiento produce en los individuos cambios inmunológicos, que incluyen la disminución del repertorio de células B y T y la activación celular. En esta población, la tasa de timomas es mayor y la frecuencia de presentación de hiperplasia tímica es menor que en los pacientes con MG de inicio temprano.^{1,22} Asimismo, la MG y otras enfermedades autoinmunes se han asociado con varios genes no-HLA, como PTPN22 y FCGR2, a excepción de CHRNA1, que codifica la subunidad alfa del AChR.²¹

FISIOPATOGÉNESIS

La MG seropositiva es causada por anticuerpos patógenos dirigidos contra los AChR (véase el cap. 4). El origen autoinmune y el rol de los anticuerpos anti-AChR en la patogénesis de la MG se fundamentan en los siguientes ítems: la transferencia pasiva de suero de pacientes con MG reproduce la enfermedad en animales de experimentación;²³ la inmunización de animales de experimentación con AChR purificados induce los síntomas de la enfermedad;^{24,25} en la unión neuromuscular se detectan depósitos de IgG; la plasmaféresis elimina los anticuerpos circulantes y mejora de forma transitoria la función muscular.²⁶ Los anticuerpos son IgG, heterogéneas en cuanto a la cadena liviana, la subclase y la reactividad con diferentes regiones del AChR. Una proporción variable de anticuerpos anti-AChR se unen a la llamada región inmunogénica

principal, localizada en el segmento extracelular N-terminal de la subunidad alfa.²⁷

La pérdida de AChR funcionales ocurre mediante 3 mecanismos: en primera instancia, los anticuerpos causan lisis de la membrana postsináptica dependiente del complemento;²⁸ en segundo término, debido a que son divalentes y tienen capacidad de unirse de forma cruzada a AChR de la superficie de la membrana, los anticuerpos causan un incremento de la tasa de internalización y la degradación de los receptores;²⁹ por último, los anticuerpos inhiben de forma directa la función de los receptores.³⁰ Aunque hay un incremento compensatorio de la síntesis de AChR, el daño de la membrana postsináptica parece ser el principal factor determinante de la disfunción de la unión neuromuscular.²⁷ Todos los mecanismos mencionados contribuyen finalmente a la reducción del factor de seguridad de la unión neuromuscular, lo cual se manifiesta clínicamente como debilidad y fatigabilidad musculares (véase el cap. 4).

En la unión neuromuscular normal, los AChR están concentrados en las crestas de los pliegues sinápticos primarios. La acetilcolina es liberada desde las vesículas sinápticas hacia la hendidura sináptica, se une a los AChR e induce la apertura de los canales y la consecuente entrada de sodio, lo que genera un potencial de acción localizado. La corriente resultante se dirige hacia la profundidad de los pliegues secundarios, donde existe una alta concentración de canales de sodio dependientes del voltaje, los que al activarse permiten el influjo de sodio hacia el citoplasma y generan la despolarización de la membrana de la fibra muscular. La eficiencia de la transmisión neuromuscular en el músculo esquelético depende de la presencia de un factor de seguridad (FS), el cual asegura que se desencadene un potencial de acción, luego de la liberación de la acetilcolina. El FS es definido por la fórmula EPP/E_{AP} , en la que EPP es la amplitud del potencial de placa terminal y E_{AP} es la diferencia de voltaje entre el potencial de reposo y el potencial de acción.³¹ La magnitud del FS depende de los AChR y los canales de sodio. Los AChR concentrados en las crestas de los pliegues sinápticos primarios incrementan el tamaño del EPP. Los canales de sodio concentrados en los pliegues sinápticos secundarios reducen el umbral del potencial de acción. Los anticuerpos anti-AChR reducen el número de AChR en la placa terminal por medio de una combinación de lisis de la membrana mediada por el complemento y aceleración del catabolismo de dichos receptores por unión cruzada. Los pliegues sinápticos secundarios también son simplificados. Los resultados de estudios con preparados humanos indican que la pérdida de AChR y la pérdida de canales de sodio dependientes del voltaje provocan una reducción del FS del 59 y el 40%, respectivamente, lo que resulta en una disminución del influjo de sodio en la fibra muscular.³²

En los individuos con MG, es común el compromiso de los músculos extraoculares (véase el cap. 7), lo cual puede ser

explicado por varias razones. En primer lugar, los músculos extraoculares y el tejido orbitario son deficientes en proteínas inhibitoras del complemento y, por ende, más sensibles al ataque autoinmune.³³ En segundo lugar, cinco de los seis tipos de fibras identificadas en la unión neuromuscular de los músculos extraoculares presentan deficiente desarrollo de los pliegues postsinápticos. Se desconoce la causa de esta deficiencia, que podría implicar una reducción del FS e incrementar la susceptibilidad a la fatiga de dichos músculos. Finalmente, los músculos extraoculares son sometidos a importantes demandas por parte del sistema visual, como por ejemplo, mantener el paralelismo de los globos oculares para lograr la visualización de una única imagen gracias a la visión binocular. Por lo tanto, un leve esfuerzo puede causar síntomas oculares y no tener repercusión clínica en el resto de los músculos esqueléticos.³²

INMUNOGÉNESIS

Ciertas particularidades caracterizan a los siguientes subtipos de MG:

- **MG de inicio temprano:** el factor que desencadena u origina el proceso autoinmune no se conoce; sin embargo, existe evidencia que involucra al timo en la génesis y el mantenimiento de la enfermedad. Más del 80% de los pacientes con MG de inicio temprano (antes de los 40 años) y anticuerpos anti-AChR tienen hiperplasia tímica,³⁴ caracterizada por la presencia de infiltrados linfocitarios, centros germinales, células T, B y plasmáticas, así como también células mioides que expresan AChR.³⁵ El timo contiene todos los componentes necesarios para el desarrollo de una respuesta inmune contra los AChR y los timocitos en cultivo generan anticuerpos anti-AChR espontáneamente.³⁶ Estos hechos sustentan el rol de la glándula tímica hiperplásica en la respuesta contra los AChR, en pacientes con MG de inicio temprano.³⁷
- **MG de inicio tardío:** en el caso de la MG que se manifiesta en adultos (mayores de 40 años) sin timomas, la falla de la autotolerancia a los AChR no es clara. Generalmente, el timo no tiene alteraciones. La presentación clínica y el perfil de anticuerpos de esta forma de MG son similares a los de la MG timomatosa, lo cual lleva a considerar la posibilidad de que haya tejido tímico oculto, suprimido por reacciones antitumorales.
- **MG con timoma:** los timomas se asocian con frecuencia con autoinmunidad, probablemente debido a la desregulación de la selección de linfocitos y la presencia de autoantígenos en las células neoplásicas. Las células epiteliales neoplásicas de los timomas expresan numerosos autoantígenos, incluidos los similares a AChR, los similares a titina y epítopes similares al receptor de rianodina.³⁸ La reactividad cruzada contra estas proteínas explicaría el desarrollo de la MG.^{38,39} Los timomas aso-

ciados con MG son ricos en células T autorreactivas.⁴⁰ El concepto actual de la inmunopatogénesis y la autoinmunidad relacionadas con timomas, se basa en que las células T potencialmente autorreactivas, luego de su selección positiva, son exportadas a la periferia, donde son activadas para proveer ayuda a las células B en la producción de anticuerpos por medio de mecanismos no bien conocidos. En los pacientes con timomas, la selección negativa y la regulación de las células T podrían resultar comprometidas por la deficiente expresión del gen regulador autoinmune (AIRE, por su sigla en inglés) y la pérdida selectiva de linfocitos T reguladores.^{41,42}

do de debilidad puede empeorar con el transcurso de las horas, la actividad física, el estrés, el tratamiento con ciertos fármacos o la presencia de patologías concurrentes; también puede suceder un agravamiento espontáneo, sin causa aparente. Asimismo, la debilidad suele mejorar con el reposo. En algunos pacientes (10-20%), luego de varios años, puede ocurrir la remisión completa de la enfermedad.^{1,10} No se ha comprobado una clara correlación entre la severidad de los síntomas (cuadro 8-1) y los niveles de anticuerpos anti-AChR en suero.

La debilidad que se limita a los músculos oculomotores y elevador del párpado y se manifiesta como visión doble (diplopía) y/o ptosis caracteriza a la más frecuente forma de MG y se observa en el 50-60% de los casos. El compromiso ocular, asimismo, se presenta hasta en el 80% de los individuos miasténicos durante la evolución de la enfermedad. Los títulos de anticuerpos anti-AChR se encuentran elevados en alrededor del 50% de las personas con

CUADRO CLÍNICO

Las fluctuantes debilidad y fatigabilidad de diferentes grupos musculares son los signos característicos de la MG. El gra-

Cuadro 8-1. Características clínicas de la MG autoinmune*

Síntomas y signos

Oculares

Ptosis: asimétrica; fatiga con la mirada hacia arriba
Diplopía: involucra con mayor frecuencia el músculo oculomotor recto medial

Bulbares

Disartria/voz nasal: debilidad de la lengua y el paladar blando
Disfagia: excesiva tos asociada con la deglución; neumonías recurrentes
Disfonía
Debilidad masticatoria: cierre de la boca más afectado que su apertura
Tos débil

Faciales

Cierre de la hendidura palpebral: imposibilidad de mantener los párpados cerrados contra la resistencia ejercida por los dedos índice y pulgar del examinador
Facies enojada o triste por debilidad de los músculos de la mímica
Incapacidad para soplar o inflar las mejillas

Apendiculares

Debilidad proximal, simétrica
Miembros superiores más afectados que miembros inferiores
Debilidad distal, que compromete sobre todo los músculos extensores de los dedos
Debilidad focal menos frecuente

Axiales

Debilidad de músculos flexores del cuello
Debilidad de músculos extensores del cuello ("signo de la cabeza caída")
Dificultad para incorporarse en la camilla

Respiratorios

Disnea del ejercicio
Ortopnea
Taqipnea
Cefalea matinal, somnolencia diurna (síntomas de hipercapnia)
Insuficiencia respiratoria
Asistencia ventilatoria 11%
Muerte a pesar de asistencia ventilatoria 8%

Distribución predominante de la debilidad

Ocular 17%
Ocular y bulbar 13%
Ocular y de miembros 20%
Generalizada 50%

* Adaptado de Grob D, Brunner N, Namba T, Pagala M. Lifetime course of myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2008;37:141-49.

MG ocular y se ha sugerido que este hallazgo incrementa la posibilidad de progresión a la forma generalizada de la enfermedad. La diplopía es el síntoma más frecuente de la MG ocular; habitualmente, ocurre en horario vespertino, luego de una jornada laboral o de estudio o después de conducir un vehículo o mirar televisión. Puede desaparecer a la mañana siguiente y reaparecer hacia la noche o persistir con intensidad variable. Algunos pacientes se quejan de visión borrosa o dificultad para enfocar durante la lectura nocturna. Estas alteraciones se pueden manifestar en cualquier dirección, pero son relativamente infrecuentes cuando la mirada se dirige hacia abajo.⁴³

La ptosis puede preceder a la diplopía o estar asociada con ella y, si es leve —es decir, no cubre más del 25% de la córnea—, puede pasar inadvertida para el paciente. Puede ser unilateral o bilateral y es asimétrica, fluctuante y rara vez completa. La variable severidad de la ptosis es característica de la MG.^{44,45} El paciente intenta compensarla mediante la contracción de los músculos frontales y/o la reclinación de la cabeza, excepto cuando hay debilidad facial y/o de los músculos del cuello. La prueba del hielo es un método sencillo y rápido para diagnosticar el origen de la ptosis.⁴⁶ La ley de Hering de inervación equivalente puede explicar algunos curiosos fenómenos observados. El descenso pasivo de un párpado con ptosis (cierre completo del ojo con ptosis por parte del examinador) disminuye la ptosis contralateral. El ascenso pasivo de un párpado con ptosis (apertura completa del ojo con ptosis por parte del examinador) incrementa la ptosis contralateral.⁴⁷

La diplopía se puede deber a la paresia de un músculo extrínseco, pero en general involucra el compromiso de varios músculos de uno o ambos ojos. Los músculos más afectados son el recto medial y el recto superior.⁴⁸ Frecuentemente, ocurre sin estrabismo evidente y en el examen no se advierte oftalmoparesia. En este caso, es posible que el mantenimiento de la mirada hacia un lado durante al menos 30 segundos provoque oftalmoparesia visible y/o nistagmo, junto con un incremento de la diplopía. Otra prueba que puede producir diplopía es evocar nistagmo optoquinético durante 1 minuto. En algunos casos, se puede observar oftalmoplejía externa casi completa o “mirada congelada”, con lo cual la diplopía se atenúa o desaparece. El intento de mover los ojos suele dar inicio a movimientos oculares de alta frecuencia, que se reiteran hasta la fatiga muscular. Los movimientos oculares rápidos y pequeños, conocidos como sacádicos grandes hipométricos o sacádicos pequeños hipermétricos, son característicos de la enfermedad.³² Los movimientos sacádicos lentos ocurren en dirección al músculo extraocular parético o con la aducción de un ojo, en los casos de lesión del fascículo lateral medial ipsilateral, por lo tanto, cabe considerar el diagnóstico diferencial de oftalmoplejía internuclear.⁴⁹ Dado que la diplopía también puede ser el síntoma de presentación de la enfermedad de Graves-Basedow (hiper-

tiroidismo autoinmune), éste es otro de los diagnósticos diferenciales que debería descartarse.

Si bien es habitual que la ptosis y la diplopía se incrementen con el transcurso del día o se presenten durante la tarde y la noche, en un 10% de los pacientes, estos síntomas se manifiestan al despertar en la mañana o luego de una siesta corta en la tarde y disminuyen en los siguientes 30-60 minutos sin medicación. En una serie de 432 pacientes, los síntomas oculares fueron la forma de presentación en el 65% de los casos y la enfermedad quedó confinada a los músculos extrínsecos del ojo en el 10%. La remisión completa ocurrió en el 30% de los individuos con MG ocular dentro del plazo de 10 años desde su inicio.⁵⁰

La progresión de la enfermedad con afectación de otros grupos musculares (MG generalizada) suele suceder dentro del lapso de 2 años desde el comienzo de los síntomas.^{1,10,51} La forma de presentación con debilidad de los músculos bulbares y respiratorios no es habitual.⁵¹⁻⁵³ En ambos casos, el tratamiento debe ser instaurado con rapidez. Los síntomas y signos bulbares se deben a la afectación de los músculos inervados por los pares craneanos V, VII, IX, X, XI y XII, cuyo origen se encuentra en la protuberancia y el bulbo. El signo bulbar más frecuente en los pacientes con MG moderada o severa es la debilidad facial, que altera la expresión del rostro y la gesticulación y crea dificultades para silbar, inflar las mejillas o succionar. Ocasionalmente, se manifiesta de forma aguda y obliga a plantear el diagnóstico diferencial de parálisis de Bell; sin embargo, en la mayoría de los pacientes, la presentación es insidiosa. La sonrisa se distorsiona y el paciente parece estar siempre triste o enojado. La debilidad de los músculos orbiculares de los párpados puede causar problemas para cerrar los ojos (por ej., mientras el paciente se lava la cabeza o durante el sueño) y queratitis secundaria y resulta obvia durante la inspección cuando la hendidura palpebral no queda completamente ocluida y parece que el paciente “espía al examinador” y/o cuando aquel no puede mantener los ojos cerrados contra la resistencia ejercida por los dedos pulgar e índice de quien lo evalúa.⁴³

La alteración del habla queda en evidencia haciendo contar al paciente hasta 50. La disartria o voz nasal empeora progresivamente. La disfonía o afonía es menos frecuente en los casos de comienzo temprano que en los de inicio tardío. Los pacientes que concurren a la consulta otorrinolaringológica suelen manifestar “ronquera”, aunque el médico no constata ninguna alteración estructural. Un dato importante es el carácter fluctuante de la disfonía.

La dificultad deglutoria se puede deber a debilidad de los labios, la lengua y/o los músculos faríngeos. La regurgitación de líquidos a través de la nariz se debe a la debilidad del paladar blando. Si se le solicita al paciente que beba líquido (200 ml) sin pausa, pueden ocurrir regurgitación nasal o tos, las cuales son signos de debilidad palatina. La debilidad palatina leve queda demostrada si el flujo respiratorio máximo mejora al ocluir la nariz. La debilidad de los músculos faríngeos su-

periores puede ocasionar una “sensación de atascamiento” de la comida en la garganta. Los pacientes con disfagia suelen tener preferencia por los alimentos fríos. La maniobra “chin down”, consistente en acercar el mentón hacia el tórax, puede evitar el pasaje de alimentos hacia las vías aéreas.

Asimismo, suele presentarse dificultad al masticar carne, maníes o goma de mascar. Si la debilidad de los músculos masticatorios es mayor, el paciente permanecerá con la boca entreabierta y se verá obligado a usar la mano para sostener la mandíbula caída y ayudarse a masticar. La debilidad mandibular con limitación para cerrar la boca es un hallazgo común en los individuos con MG y permite descartar otras enfermedades neuromusculares.⁵⁴ Es útil observar al paciente durante la ingesta, ya que el tiempo necesario para comer alimentos sólidos se incrementa y la conversación se torna difícil. Para provocar la fatiga de los músculos masticatorios, se le puede pedir al paciente que abra y cierre la boca repetidamente durante 30 segundos. La pérdida de peso es un parámetro asociado con la disfagia y la dificultad para masticar.

La debilidad de la lengua es evidente cuando el paciente no logra realizar la protrusión. Si la lengua puede ejercer resistencia sobre la mucosa yugal, se puede cuantificar la fuerza. Algunos pacientes sienten la lengua engrosada o empastada. Los autores han observado que la configuración de este órgano varía en función del subtipo de MG: en los individuos miasténicos con anticuerpos anti-AChR, adopta la morfología de la letra Ω , luego de permanecer extruida durante 1 minuto o más, mientras que en aquellos con anticuerpos anti-MuSK, la lengua tiene una forma similar a una V (fig. 8-1).

La afección de los músculos bulbares con frecuencia se asocia con compromiso de los músculos del cuello, que puede provocar contractura muscular con cervicalgia y el “signo de la cabeza caída”, en los casos severos. La fuerza de los músculos esternocleidomastoideos y los músculos del cuello debe ser cuidadosamente valorada. Para provocar la fatiga de estos músculos, el paciente debería posicionarse en decúbito dorsal y elevar la cabeza 45°, como si fuese a mirarse los dedos de los pies.

Los estridores de inicio súbito, aunque poco habituales, se pueden manifestar en algunos pacientes con MG generalizada y obligan a plantear las patologías obstructivas de vías aéreas superiores como diagnósticos diferenciales. La hipoacusia es otro síntoma infrecuente, que probablemente se debe a una disfunción de la trompa de Eustaquio secundaria a paresia faríngea. La hiperacusia es causada, en ocasiones, por debilidad del músculo estapedio.

La debilidad de los miembros superiores y/o inferiores es el primer síntoma en el 15-20% de los pacientes con MG. Los individuos jóvenes pueden manifestar dificultades para realizar actividad física o deportes, así como también fatiga y sensación de cansancio. La debilidad puede limitar las actividades diarias, como lavarse la cabeza, secarse el pelo, colgar la ropa y asir objetos y, cuando involucra los miembros inferiores, puede causar caídas frecuentes y dificultad

para subir escaleras o ascender al colectivo. Predomina la afección proximal, simétrica de miembros superiores y/o inferiores (debilidad de cinturas) y distal, sobre todo de los músculos extensores de los dedos. La debilidad de los músculos extensores del cuarto y el quinto dedo puede ser erróneamente interpretada como de origen neuropático. El dolor de la musculatura axial, presente en el 10-15% de los casos, puede ser explicado por la deficiente función de los músculos de la postura. El paciente puede referir imposibilidad para incorporarse en la cama, que se debe a la debilidad de los músculos paraespinales.

La MG que cursa con debilidad de los músculos respiratorios es rara y sus diagnósticos diferenciales incluyen la insuficiencia respiratoria de causa desconocida. Esta forma de presentación es menos frecuente en los pacientes con MG seropositiva que en aquellos que tienen anticuerpos anti-MuSK.

Cuando se sospecha que un individuo padece MG es necesario evaluar la fuerza de cada grupo muscular por separado, tanto en reposo como luego del ejercicio. La fuerza de cada grupo muscular en reposo puede ser cuantificada mediante la escala del Medical Research Council (MRC).⁵⁵ La fatigabilidad muscular se evalúa haciendo adoptar al paciente posturas fijas durante un lapso determinado. Una de las escalas utilizadas es el puntaje cuantitativo de miastenia gravis (QMG). Ésta valora el trabajo de los diferentes grupos musculares por medio de 13 ítems a los que se les asigna un puntaje de 0 a 3, según el tiempo durante el cual se puede sostener la misma posición. El mejor puntaje es 0 (cero) y el peor es 39. El puntaje QMG está convalidado para su empleo en individuos con MG seropositiva y sus componentes incluyen diplopía, ptosis, músculos bulbares, del cuello y de los miembros y capacidad vital funcional.⁵⁶ En la mayoría de los pacientes con MG generalizada, sin disnea en curso o previa, se puede encontrar alteración de parámetros respiratorios tales como la presión espiratoria máxima, la presión inspiratoria máxima, el flujo espiratorio máximo y la capacidad vital funcional.^{57,58}

Cierto grado de incontinencia urinaria, aunque es inusual, se puede presentar con fluctuaciones y se interpreta como secundario a hipotonía de los músculos del piso pelviano y el esfínter urinario externo.⁵⁹ Este signo es más común en mujeres ancianas y se asocia con algún esfuerzo.

La atrofia muscular local se observa fundamentalmente en pacientes con debilidad permanente y oftalmoplejía. La atrofia de los músculos de la cintura pélvica y la lengua ha sido descrita en algunas publicaciones y documentada por los autores. Al examinar la lengua, se pueden distinguir adelgazamiento lateral, surco central o triple surco (medial y laterales).⁶⁰

SUBTIPOS DE MG

Las características que distinguen cada subtipo de MG incluyen la forma de presentación clínica, la edad de inicio, el perfil de anticuerpos, la susceptibilidad genética (HLA),

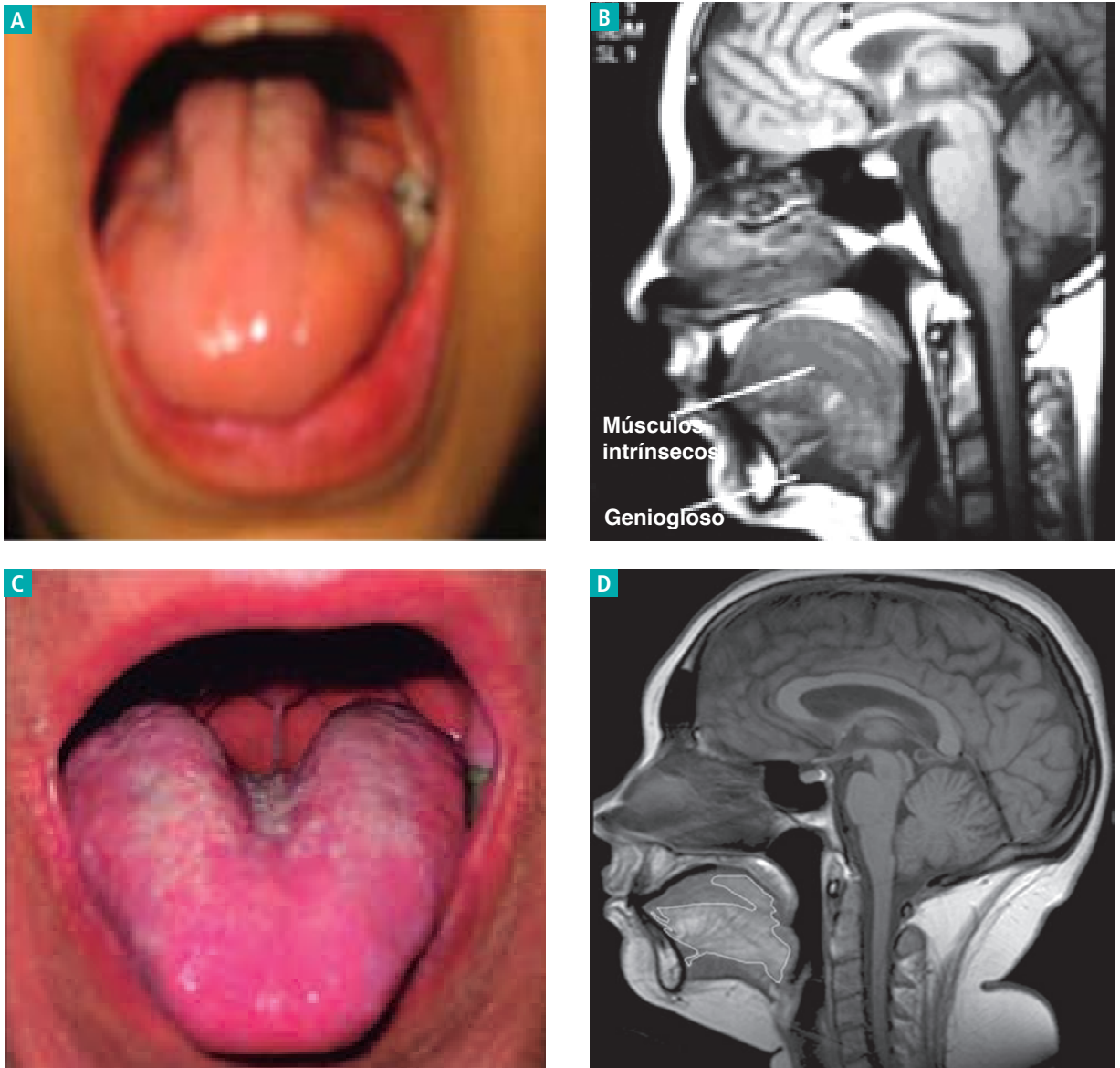


Figura 8-1. Fotografías de la lengua e imágenes obtenidas por resonancia magnética de la cabeza de dos individuos miasténicos, uno con anticuerpos anti-AChR (A y B) y otro con anticuerpos anti-MuSK (C y D).

el fenotipo predominante, la presencia o ausencia de patología tímica y la respuesta al tratamiento (tabla 8-1).

En el caso de la MG ocular, la debilidad compromete los músculos oculomotores y elevador del párpado. En un estudio, esta forma de la enfermedad afectó al 17% de todos los pacientes miasténicos de la población blanca,⁴³ aunque al parecer es más común en la población asiática (hasta el 58% de todos los pacientes con MG), y en particular, los niños.^{61,62} Si la debilidad permanece limitada a los músculos oculares durante al menos 2 años, existe un 90% de posibilidades de que la MG no se generalice.⁴³ Hasta el 50% de los pacientes con MG ocular tienen an-

ticuerpos anti-AChR, aunque el aumento de los títulos no necesariamente predice generalización.⁶⁴ Los anticuerpos anti-MuSK son raros en los pacientes con MG ocular.⁶⁴

Entre los individuos con MG de inicio temprano, es decir, aquella se manifiesta antes de los 40 años, hay un franco predominio del sexo femenino (proporción mujer:varón de 3:1). Estos pacientes suelen presentar anticuerpos anti-AChR y una glándula tímica agrandada con hiperplasia folicular linfoide. Los polimorfismos HLA asociados con mayor frecuencia con esta forma de la enfermedad son B8 y DR3. Los individuos que la padecen pueden tener otros anticuerpos específicos de órgano, así como también

Tabla 8-1. Características de los distintos tipos de MG

	Seropositiva ^a			Seronegativa ^b	Seronegativa doble ^c	Ocular
	Inicio temprano	Inicio tardío	Timomatososa			
Edad de inicio (años)	<40	>40	40-60	<40	18-80	18-60 (niños en Asia)
Proporción mujer: varón	3:1	3:2	1:1	3:1	Predominio femenino	—
HLA	B8- DR3	DR7- B7- DR2-	¿A25?	DR14-DQ5 (HLA A*24 y B*49 sólo en Argentina)	—	Bw46 (en China)
Patología del timo	Hiperplasia	Atrofia	Timoma y otras neoplasias	Normal	Normal/hiperplasia/atrofia	Normal
Otros anticuerpos	—	Titina/ rianodina	Titina/ rianodina/ anti-VGKC	—	Anti-AChR de baja afinidad/ anti-LRP4/ anti-cortactina	Anti-AChR de baja afinidad/ anti-LRP4/ anti-cortactina
Severidad al inicio	I/IIIa	IIIa	IIb/IIIb	IIIa/IIIb	I/IIa	I

^a MG con anticuerpos anti-AChR.

^b MG sin anticuerpos anti-AChR y con anticuerpos anti-MuSK.

^c MG sin anticuerpos anti-AChR y anti-MuSK.

otras enfermedades autoinmunes, entre las cuales la más común es la que involucra la tiroides.^{65,66} En estos casos, no suelen detectarse anticuerpos dirigidos contra componentes musculares distintos a los AChR.⁶⁷

La MG que se inicia después de los 40 años también afecta a mayor cantidad de mujeres (proporción mujer:varón de 3:2), pero éstas suelen tener títulos de anticuerpos anti-AChR menores que los de las mujeres con MG de inicio temprano y una glándula tímica normal o atrofada. Sin embargo, se han efectuado pocos estudios histológicos de pacientes de este grupo etario, dado que la timectomía es un procedimiento inusual en individuos mayores de 50 años, excepto que posean un timoma. El polimorfismo HLA DR7 a menudo ha sido asociado con esta forma de la enfermedad.⁶⁸ La MG de inicio tardío puede causar debilidad sólo de los músculos oculares o generalizada, típicamente tiene un curso severo y rara vez remite de manera espontánea. Quienes la padecen presentan, además de anticuerpos anti-AChR, otros anticuerpos dirigidos contra proteínas del músculo estriado, como anticuerpos anti-titina y anti-receptor de rianodina. Estos anticuerpos se han vinculado con generalización y mayor gravedad de la enfermedad, debilidad orofaríngea y frecuentes crisis miasténicas.⁶⁹⁻⁷¹

El 10-15% de los pacientes miasténicos tienen un timoma, tumor epitelial glandular. La MG timomatososa afecta a individuos de ambos sexos (proporción mujer:varón de 1:1) y cualquier edad, aunque su prevalencia es más alta en mayores de 50 años.⁷²⁻⁷⁴ Comúnmente, causa debilidad

progresiva orofaríngea y generalizada y tiende a ser más severa que la MG de inicio temprano no timomatososa. Sin embargo, el pronóstico a largo plazo de los individuos con esta patología es similar al de aquellos con MG de inicio tardío y sin timomas.⁷⁵ En general, los pacientes miasténicos con timomas tienen altos títulos de anticuerpos anti-AChR y también presentan anticuerpos anti-titina y anti-rianodina.⁷⁵ Asimismo, pueden tener otros anticuerpos de origen paraneoplásico, como por ejemplo, anticuerpos dirigidos contra los canales de potasio dependientes del voltaje o los canales de calcio, anticuerpos anti-Hu (anticuerpos nucleares anti-neuronales de tipo 1) y anticuerpos anti-descarboxilasa del ácido glutámico.⁷⁶ En pacientes japoneses con MG severa, timoma y miocarditis y/o miositis concomitantes, fueron detectados anticuerpos dirigidos contra los canales de potasio dependientes del voltaje (Kv1.4).⁷⁷ Los individuos con timomas suelen presentar síntomas miasténicos a pesar de la timectomía, por lo que requieren tratamiento inmunomodulador crónico. El polimorfismo HLA A25 se ha relacionado con este subtipo de MG.^{18,21}

Los pacientes con MG seronegativa doble (sin anticuerpos anti-AChR y anti-MuSK) son clínicamente heterogéneos y pueden tener compromiso ocular puro o generalizado de severidad variable. La baja prevalencia de esta forma de MG podría deberse a que algunos pacientes tienen anticuerpos que son detectados mediante técnicas no utilizadas usualmente. Se han reconocido anticuerpos anti-AChR de baja afinidad hasta en un 66% de los pacientes con MG seronegativa do-

ble. Éstos presentan características similares a las de los pacientes con MG y anticuerpos anti-AChR. La histología del timo muestra hiperplasia y centros germinales.^{78,79}

A partir de ensayos con células transfectadas con LRP4 humana se han identificado anticuerpos anti-LRP4 en el 20% de las muestras de suero de 800 individuos con MG seronegativa doble. El 65% de los pacientes miasténicos con anticuerpos anti-LRP4 tenían menos de 40 años. En su mayoría eran de sexo femenino (proporción mujer:varón de 2,5:1) y manifestaban síntomas oculares o generalizados leves. La patología tímica fue menos frecuente que en los pacientes con MG y anticuerpos anti-AChR. Algunos casos eran seropositivos dobles. Un elevado porcentaje de individuos con anticuerpos anti-MuSK o anti-LRP4 presentaron crisis miasténicas.⁸⁰⁻⁸²

Los anticuerpos anti-cortactina, a diferencia de los mencionados antes, se pueden detectar por medio de ELISA y Western blot y no requieren de preparaciones celulares. Estos anticuerpos son identificados principalmente en pacientes menores de 50 años con MG seronegativa doble, pero los hallazgos son variables y la clínica es heterogénea. La positividad sustenta un proceso autoinmune.⁸³

FACTORES DESENCADENANTES Y CURSO DE LA ENFERMEDAD

Los síntomas y signos iniciales pueden variar en cada paciente, al igual que la evolución de la enfermedad. La debilidad tiene tendencia a la generalización y, al cabo de 2-3 años, queda confinada a los músculos oculares sólo en el 10-16% de los pacientes.^{63,84} En general, durante el primer año, los síntomas y signos empeoran y aumenta la probabilidad de desarrollo de crisis miasténicas. La remi-

sión es infrecuente al principio, pero a largo plazo puede ser esperada en el 10-20% de los afectados. La tasa de remisión de los pacientes con MG ocular es mayor que la de aquellos con MG generalizada.^{37,67}

Las infecciones, el estrés, el hiper o hipotiroidismo y ciertas drogas son algunos de los factores que influyen en el curso de la enfermedad, pues pueden exacerbar los síntomas o desencadenar signos nuevos. También pueden preceder a la primera manifestación de la MG. La menstruación es otro de los factores que puede agravar el cuadro. El efecto del embarazo es controversial: las posibilidades de que empeore, mejore o no altere el curso de la enfermedad son similares. El calor incrementa la debilidad.^{37,67,85} Algunas drogas, como la D-penicilamina y los anestésicos curarizantes, están contraindicadas; otras, como las estatinas, deben ser evitadas en la medida de lo posible (cuadro 8-2).

En cuanto a la tasa de mortalidad de los individuos con MG, ésta ha disminuido progresivamente gracias al desarrollo de nuevas terapias y el avance de los métodos diagnósticos. Grob y colaboradores comprobaron que la tasa de mortalidad tuvo una reducción del 40% en el período 1935-1939 y del 7% en 1965-1985.⁵¹ En una serie de 374 pacientes con seguimiento desde 1965 a 1984, la tasa de muerte total fue de 7,8%. La mortalidad por crisis miasténica declinó de 42 a 6% entre la década de los '60 y los últimos años.^{1,10,37,85}

Timomas

Distintas series de casos de MG han reportado una frecuencia de presentación de timomas de 9-16%,^{2,40,86} aunque en un estudio tal frecuencia fue del 30-40%.⁸⁵ Los timomas son poco comunes en los pacientes menores de 20 años y predominan en hombres entre la quinta y sexta

Cuadro 8-2. Medicamentos que se deben evitar en los pacientes con MG*

Contraindicada

D-penicilamina

Drogas que exacerban la debilidad en la mayoría de los pacientes con MG

Curare y drogas relacionadas

Toxina botulínica

Aminoglucósidos (gentamicina, kanamicina, neomicina, estreptomycin, tobramicina)

Macrólidos (eritromicina, azitromicina)

Fluoroquinolonas (ciprofloxacina, levofloxacina, norfloxacina)

Quinina, quinidina, procainamida

Interferón-alfa

Sales de magnesio

Drogas que pueden exacerbar la debilidad en algunos pacientes con MG

Antagonistas del calcio

Bloqueantes beta

Litio

Agentes de contraste yodados

Estatinas

* Tomado de Meriggioli MN, Sanders DB. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. *The Lancet Neurology* 2009;8(5):475-490.

décadas de vida. En estos individuos, en general, el curso de la enfermedad es más severo y la posibilidad de desarrollo de crisis miasténicas es mayor.^{37,86} Además, es más frecuente la presentación concurrente de otras enfermedades autoinmunes y neoplasias extratímicas, que contribuyen a aumentar la tasa de muerte.⁸⁶

Enfermedades autoinmunes asociadas

La frecuencia de presentación de otras enfermedades autoinmunes en la población de pacientes con MG varía entre 2,3 y 24,2% (promedio: 12,9%).^{65,85} En general, en las mujeres, la prevalencia de las enfermedades autoinmunes es mayor que en los hombres. La asociación con autoinmunidad tiroidea, hipertiroidismo o hipotiroidismo es la más frecuente con una tasa de 2,6-17%.⁸⁷ La presentación concurrente de artritis reumatoidea, lupus eritematoso sistémico, sarcoidosis, síndrome de Sjögren, esclerodermia y dermatopolimiositis también es relativamente habitual. Otras enfermedades que en ocasiones pueden estar asociadas con la MG son pénfigo, alopecia areata, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, glomerulonefritis, adrenalitis autoinmune, trombocitopenia autoinmune, pancitopenia, anemia hemolítica, anemia perniciosa, falla ovárica primaria y diabetes mellitus de tipo 1.⁸⁵⁻⁸⁹ Asimismo, la MG autoinmune se puede combinar con enfermedades neurológicas tales como síndrome miasténico de Lambert-Eaton, neuromilitis óptica, esclerosis múltiple⁹⁰⁻⁹² y síndrome de Guillain-Barré.⁸⁹

DIAGNÓSTICO

Los métodos disponibles para confirmar el diagnóstico clínico de MG incluyen pruebas de realización rápida y sencilla, como la prueba del hielo y la prueba con edrofonio, además de la electrofisiología y la determinación de la concentración de anticuerpos.

El edrofonio es un inhibidor de la acetilcolinesterasa (AChE) de acción corta, que prolonga el efecto de la acetilcolina en la unión neuromuscular, lo que incrementa la amplitud y la duración del potencial de placa terminal. La prueba con edrofonio consiste en administrar esta droga por vía intravenosa y valorar si ocurre mejoría en la diplopía, la ptosis o la fuerza de los músculos apendiculares. La sensibilidad para el diagnóstico de MG generalizada es del 71,5-95%.⁹³ Las posibles complicaciones son bradicardia y síncope,⁹⁴ por lo que es aconsejable la monitorización cardíaca.

La prueba del hielo es una prueba no farmacológica, sin riesgos, que se puede realizar fácilmente. Consiste en valorar el grado de la ptosis antes y después de colocar hielo sobre el párpado ptótico del paciente, durante 2-5 minutos. Esta prueba tiene una sensibilidad del 80% en pacientes con ptosis leve o moderada, pero no resulta de utilidad cuando la ptosis es completa.^{95,96} En un estudio prospectivo, su sensi-

bilidad fue del 92,3% (IC 95%: 63,5-98,9) para demostrar blefaroptosis de origen miasténico y del 76,9% (IC 95%: 49,06-92,50) para confirmar la diplopía del mismo origen, luego de aplicar el hielo durante 5 minutos.⁹⁷

En la experiencia de los autores, la cuantificación de la fuerza (escala QMG) antes y 1 hora después de la administración por vía oral de un comprimido de bromuro de piridostigmina de 60 mg resulta una herramienta útil y accesible en el consultorio.

Electrofisiología

La estimulación repetitiva es el método electrofisiológico más comúnmente usado para evaluar la transmisión neuromuscular. En los pacientes con trastornos de la unión neuromuscular, la estimulación nerviosa a baja frecuencia (2-5 Hz) produce un decremento progresivo de la amplitud del potencial de acción muscular compuesto. El resultado de esta prueba es anormal en aproximadamente el 75% de los pacientes con MG generalizada (y menos del 50% de aquellos con MG ocular), en particular cuando son evaluados los músculos faciales o los proximales (véase el cap. 17).⁹⁶

El *jitter* (variabilidad temporal de señales digitales) resulta de las fluctuaciones del tiempo necesario para que el potencial de placa terminal alcance el umbral y se origine el potencial de acción de la fibra muscular y puede ser medido mediante una electromiografía de fibra única. Para realizar este estudio se necesita un electrodo de aguja concéntrica, que permite identificar potenciales de acción de fibras musculares individuales. Si los músculos examinados son los adecuados, la electromiografía de fibra única demuestra un *jitter* anormal en el 95-99% de los pacientes con MG.^{98,99} El *jitter* también puede ser evaluado, aunque con algo menos de sensibilidad, utilizando electrodos de electromiografía convencionales.¹⁰⁰ A pesar de su alta sensibilidad, el *jitter* incrementado no es específico de enfermedad primaria de la unión neuromuscular y puede ser observado en pacientes con alteraciones del nervio y también del músculo.⁹⁶

Estudios serológicos

La determinación inmunológica más comúnmente usada es la medición de la concentración sérica de anticuerpos, que precipitan AChR musculares, detectados por su unión al antagonista colinérgico radiomarcado con bungarotoxina alfa (véase el cap. 18). La sensibilidad diagnóstica de esta prueba es casi del 85% para la MG generalizada y el 50% para la MG ocular.^{101,102} El hallazgo de títulos de anticuerpos anti-AChR en el suero del paciente, mediante una técnica apropiada, confirma el diagnóstico de la enfermedad,¹⁰³ ya que solamente el 0,05% de las muestras analizadas mediante inmunoprecipitación han tenido resultados falsos positivos.¹⁰⁴ Los títulos de anticuerpos anti-AChR de pacientes con similares grados de debilidad pueden variar ampliamente y, por ende, no son predictores de la severidad de la patología. La determinación puede ser falsamen-

te negativa si existe inmunosupresión o se efectúa durante un estadio muy temprano de la enfermedad.¹⁰⁵

Los anticuerpos anti-MuSK se presentan en aproximadamente el 40% de los individuos con MG generalizada y sin anticuerpos anti-AChR, lo que justifica su búsqueda en este grupo de pacientes.¹⁰⁶ Los anticuerpos anti-AChR que se unen a AChR agrupados en preparaciones celulares (anticuerpos de baja afinidad) se encuentran en el 66% de los pacientes con MG generalizada seronegativa, pero sólo son valorados por laboratorios especializados.⁷⁸ Los anticuerpos de baja afinidad estarían presentes en los casos de MG ocular y sin anticuerpos anti-AChR. La determinación de la concentración de anticuerpos anti-cortactina se realiza mediante ELISA y Western blot y tiene utilidad fundamentalmente en presencia de MG seronegativa doble.

Los anticuerpos dirigidos contra proteínas citoplasmáticas (titina, miosina, actina y receptores de rianodina) del músculo estriado son detectados en el 75-85% de los pacientes con MG timomatosa y también en algunos pacientes con timomas y sin MG.³⁸ La identificación de estos anticuerpos en individuos con MG de inicio temprano es compatible con la presencia de un timoma. Los anticuerpos anti-titina y otros dirigidos contra las proteínas del músculo estriado también son encontrados hasta en el 50% de los pacientes con MG de inicio tardío no timomatosa y, por lo tanto, son menos útiles como predictores de timomas en sujetos mayores de 50 años.⁶⁹⁻⁷¹

La secuencia diagnóstica depende de los síntomas presentes y la disponibilidad de recursos especializados (por ej. estimulación repetitiva, electromiografía de fibra única, etc.). La determinación de la concentración de anticuerpos anti-AChR debe ser realizada siempre que se sospeche de MG. Dado que su resultado puede demorar varios días, en la práctica, se efectúa conjuntamente con la prueba del hielo, la prueba con edrofonio y la electrofisiología. Asimismo, se debe evaluar la función de la tiroides, ya que a menudo la MG coexiste con enfermedad de esta glándula.¹⁰⁷

Diagnóstico por imágenes

La obtención de imágenes del tórax por medio de tomografía computarizada o resonancia magnética ayuda a

determinar la presencia de un timoma, hiperplasia o restos de timo. Los medios de contraste yodados deben ser usados con precaución debido a que pueden exacerbar la debilidad causada por la MG.

Evaluación de la función respiratoria

Las pruebas que evalúan la función respiratoria son de fundamental importancia. Los exámenes de rutina que permiten inferir el grado de debilidad de los músculos respiratorios y, consecuentemente, determinar la necesidad inmediata o futura de ventilación no invasiva incluyen capacidad funcional respiratoria con el paciente sentado y acostado, presión inspiratoria máxima (PImáx), presión espiratoria máxima (PEmáx) y gasometría arterial.^{57,58} La respuesta ventilatoria a la reinhalación de CO₂ (P0.1/PCO₂) puede resultar útil en pacientes con valoración funcional normal e hipercapnia de causa no determinada.

Escalas clínicas y de cuantificación

Originalmente, para la estadificación clínica de la MG, se utilizaba la clasificación de Osserman (tabla 8-2),⁸⁶ pero ésta ha sido en parte remplazada por las recomendaciones de la Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA).⁵⁶ Esta institución publicó en el año 2000 una serie de pautas para estandarizar la investigación clínica de la MG, que incluyen una escala de clasificación de la enfermedad desde el punto de vista clínico (MGFA Clinical Classification), un sistema de puntuación para cuantificar la gravedad de la enfermedad (Quantitative MG Score for Disease Severity), una escala de clasificación de las distintas opciones terapéuticas (MGFA Therapy Status) y una escala para estadificar la respuesta al tratamiento (MGFA Postintervention Status).⁵⁶

Otras escalas, tales como la escala de actividades de la vida diaria (ADL)¹⁰⁸ y la escala de valoración de la calidad de vida (MG-QOL 15),¹⁰⁹ también resultan útiles para la evaluación integral de los pacientes con MG.

Diagnósticos diferenciales

Las mujeres con MG son las que tienen mayores posibilidades de ser erróneamente diagnosticadas. Los au-

Tabla 8-2. Clasificación de Osserman y Genkins

Grado	Tipo	Características
I	MG ocular pura	Ptosis, diplopía
IIA	MG generalizada leve	Compromiso de los músculos oculares y de las extremidades, sin signos bulbares prominentes
IIB	MG generalizada	Signos oculares y/o bulbares, variable compromiso de los músculos de las extremidades, sin crisis
III	MG generalizada fulminante, aguda	Compromiso bulbar prominente y crisis
IV	MG generalizada severa, tardía	Compromiso bulbar prominente y crisis

tores han tomado conocimiento de que varias mujeres jóvenes y adolescentes fueron diagnosticadas con anorexia nerviosa, cuando en realidad padecían MG y afección bulbar. La enfermedad también puede ser confundida con el síndrome de fatiga crónica y el síndrome conversivo. En la tabla 8-3 se presentan los diagnósticos diferenciales más relevantes.

TRATAMIENTO

El tratamiento debe ser individualizado, considerando el subtipo de MG y su forma de presentación clínica, y requiere una visión integral que tenga en cuenta las limitaciones funcionales y psíquicas del paciente y su calidad de vida. La cronicidad y las fluctuaciones de la enfermedad, así como los efectos indeseables del tratamiento, hacen necesaria la intervención de un equipo multidisciplinario, que incluya terapia psicológica. El principal objetivo es que el paciente recupere su funcionalidad habitual tan pronto como sea posible, con mínimos efectos adversos.

El tratamiento farmacológico de la MG puede ser clasificado como sintomático o modificador de la enfermedad. Este capítulo hace referencia al primero. El tratamiento que modifica el curso de la enfermedad (inmunomodulador) puede ser a corto plazo (plasmaféresis e inmunoglobulinas intravenosas) o largo plazo (esteroides y no esteroides) y se desarrolla en detalle en el capítulo 20.

Por otra parte, se ha comprobado al cabo de 3 años de seguimiento que la timentomía realizada mediante la técnica transesternal extendida disminuyó la debilidad y permitió reducir la dosis promedio de prednisona requerida en pacientes con MG y anticuerpos anti-AChR, pero sin

timomas. Los resultados de este ensayo han sido publicados recientemente.¹¹⁰

Los inhibidores de la AChE pueden ser suficientes en algunos pacientes con MG ocular o generalizada leve, con timentomía o sin ella. Cuando se instaura inmunomodulación se debe establecer la dosis efectiva mínima, dado que la administración por largo plazo de los inmunomoduladores de uso común se ha asociado con mayor riesgo de desarrollo de infecciones oportunistas y neoplasias.^{111,112}

Tratamiento sintomático

La utilidad de los inhibidores de la AChE para el tratamiento de la enfermedad comenzó a ser estudiada por Walker en 1934. Estos fármacos incrementan la cantidad de acetilcolina disponible en la unión neuromuscular y son la primera línea de tratamiento en los pacientes con MG. El bromuro de piridostigmina es el más utilizado. La dosis inicial para adultos es de 15-30 mg cada 4-6 horas y debería incrementarse y ajustarse hasta lograr el máximo beneficio con los mínimos efectos adversos, los cuales pueden incluir diarrea, calambres, retortijones y dolor abdominal. Para evitar el malestar abdominal, es aconsejable ingerir el medicamento junto con alimentos sólidos. Los pacientes con compromiso bulbar deberían tomarlo 30-60 minutos antes de cada comida.

Los inhibidores de la AChE constituyen el tratamiento sintomático de la enfermedad, pero no afectan su progresión. Raramente inducen alivio completo y sostenido de los síntomas, pero pueden ser suficientes para el manejo de los pacientes con afección leve (MGFA I o II). Las dosis de bromuro de piridostigmina que exceden los 450 mg/

Tabla 8-3. Diagnósticos diferenciales de la MG

Patología	Características diferenciales
Síndrome miasténico de Lambert-Eaton	Escaso compromiso de los músculos oculomotores, hiporreflexia, disautonomía (xerostomía, impotencia, hipotensión postural)
Síndrome miasténico congénito	Seronegativo; inicio en la infancia o niñez; sin respuesta a tratamiento inmunomodulador
Botulismo	Debilidad rápidamente descendente, compromiso pupilar y disautonomía
Enfermedad de motoneurona	Afección corticobulbar, calambres, fasciculaciones, atrofia, debilidad no fluctuante, piramidalismo
Enfermedades mitocondriales	Inicio más gradual, debilidad no fluctuante y simétrica, severa oftalmoplejía sin diplopía
Síndrome de Guillain-Barré	Debilidad no fluctuante, inicio agudo, arreflexia
Oftalmopatía tiroidea	Proptosis
Trastornos del SNC con afección de pares craneanos	Inicio agudo, alteración del sensorio, coordinación Debilidad de músculos oculares

día (o aun menores, en pacientes con insuficiencia renal) pueden empeorar la debilidad muscular debido al bloqueo de la despolarización de la transmisión neuromuscular. Las sobredosis a menudo, pero no siempre, son acompañadas por síntomas muscarínicos. La pseudohipercloremia es una de las posibles consecuencias de las dosis excesivas de piridostigmina¹¹³ y ha sido observada en una serie de casos estudiada por los autores (datos no publicados). Otra complicación grave, aunque de rara presentación, es la crisis colinérgica. El trastorno se debe diferenciar de la crisis miasténica. Esta distinción es importante en la práctica, dado que la crisis colinérgica obliga a interrumpir la administración del fármaco.

Crisis miasténica

El concepto de crisis miasténica hace referencia a la debilidad causada por la MG, cuya gravedad es suficiente para que el paciente requiera intubación para sostén ventilatorio o protección de las vías aéreas. El capítulo 13 ofrece una descripción detallada de esta complicación. Se estima que la frecuencia de presentación de crisis miasténicas es del 15-20%, sin embargo, en los pacientes con anticuerpos anti-MuSK puede ser mayor. En un estudio que comparó pacientes con anticuerpos anti-AChR, con anticuerpos anti-MuSK y con MG seronegativa doble, la frecuencia de presentación de crisis miasténicas fue del 9,3, 21,9 y 15,2%, respectivamente.¹¹⁴ En la cohorte de pacientes con anticuerpos anti-MuSK (n= 27) estudiada por los autores, el 15% sufrió crisis miasténicas.¹⁹

La intubación generalmente se indica si hay evidencia de fatiga de los músculos respiratorios, taquipnea, hipoxemia, hipercapnia y/o dificultad para eliminar secreciones. En la práctica, luego de la intubación, se recomienda interrumpir el tratamiento con inhibidores de la AChE porque el efecto muscarínico de estos fármacos puede incrementar las secreciones y entorpecer el manejo de las vías aéreas. La instauración de kinesioterapia respiratoria es de especial importancia para evitar atelectasias, infecciones y acotar el tiempo de ventilación invasiva. La presencia de atelectasia es un factor importante a favor de la reintubación. El momento de la extubación y los factores que pueden predecir una intubación prolongada o reintubación se tratan en el capítulo 13. La ventilación mecánica no invasiva usando presión positiva en dos niveles (BiPAP) puede reducir la necesidad de intubación.

Miastenia gravis refractaria

La mayoría de los pacientes con MG responden a alguno o varios de los fármacos incluidos en las cinco categorías o líneas de tratamiento. A pesar de la multiplicidad de opciones terapéuticas y la posibilidad de combinación, algunos pacientes no logran mejorar su fuerza muscular ni alcanzan el estado de manifestaciones mínimas⁵⁶ y pueden ser considerados refractarios. Los conceptos utilizados por

diferentes autores para definir la refractariedad de la MG incluyen:¹¹⁵⁻¹¹⁸

- Ausencia de respuesta al tratamiento inmunosupresor convencional en dosis y tiempo adecuados.
- Efectos adversos inaceptables.
- Requerimiento de dosis excesivas.
- Comorbilidades que impiden el uso de tratamientos convencionales.
- Requerimiento de repetidos tratamientos de rescate con inmunoglobulinas intravenosas o plasmaféresis.
- Crisis miasténicas frecuentes.

Se estima que la prevalencia de MG refractaria oscila entre el 10 y 14,8%.¹¹⁶ La refractariedad en los pacientes con anticuerpos anti-MuSK parece ser mayor que en aquellos con otros subtipos de MG. Los autores han definido la MG refractaria como un incremento de 3 puntos o más o un decremento de 2 puntos o menos en la escala QMG luego de 1 año de tratamiento con prednisona y dos o más inmunosupresores no esteroides en dosis terapéuticas máximas. Ellos diseñaron un tratamiento de tres pasos, basado en el mecanismo de acción de las drogas, que consiste en la administración intravenosa de inmunoglobulinas (2 g/kg); luego, rituximab (375 mg/m² por semana, durante 4 semanas, y una quinta infusión al mes); y finalmente, tacrolimus por vía oral de forma crónica (manteniendo una concentración en sangre de 7-9 nM/L). Los resultados fueron beneficiosos en los 2 pacientes con MG refractaria y anticuerpos anti-AChR: uno alcanzó la remisión y el otro mejoró la fuerza y mantuvo una debilidad moderada, cuantificada mediante la escala QMG, durante 5 años.¹¹⁹

Referencias

1. Binks S, Vincent A, Palace J. Myasthenia gravis: a clinical-immunological update. *J Neurol* 2016;263:826-834.
2. Berrih S, Morel E, Gaud C, Raimond F, Le Brigand H, Bach JF. Anti-AChR antibodies, thymic histology, and T cell subsets in myasthenia gravis. *Neurology* 1984;34:66-71.
3. Roxanis I, Micklem K, Willcox N. True epithelial hyperplasia in the thymus of early-onset myasthenia gravis patients: implications for immunopathogenesis. *J Neuroimmunol* 2001;112:163-173.
4. Evoli A, Tonali PA, Padua L, et al. Clinical correlates with anti-MuSK antibodies in generalized seronegative myasthenia gravis. *Brain* 2003;126:2304-2311.
5. Compston DA, Vincent A, Newsom-Davis J, Batchelor JR. Clinical, pathological, HLA antigen and immunological evidence for disease heterogeneity in myasthenia gravis. *Brain* 1980;103:579-601.
6. Oosterhuis HJ. Myasthenia gravis; clinical aspects, pathophysiology and treatment. *Ned Tijdschr Geneesk* 1983;127:1765-1771.
7. Carr AS, Cardwell CR, McCarron PO, McConville J. A systematic review of population based epidemiological studies in myasthenia gravis. *BMC Neurol* 2010;10:46.

8. Anderson DW. Case-finding strategies for studying rare chronic diseases. *Statistica Applicata* 1990;309-321.
9. Mazia CG, Melcon M, Salutto VL. Epidemiology of myasthenia gravis in northwest of Argentina: a pilot study. *Neurology* 2012;78(25) Suppl P05.176.
10. Meriggioli MN, Sanders DB. Myasthenia gravis: diagnosis. *Semin Neurol* 2004;24:31-39.
11. Bergoffen J, Zmijewski CM, Fischbeck KH. Familial autoimmune myasthenia gravis. *Neurology* 1994;44:551-554.
12. Evoli A, Batocchi AP, Zelano G, Uncini A, Palmisani MT, Tonali P. Familial autoimmune myasthenia gravis: report of four families. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;58:729-731.
13. Salvado M, Canela M, Ponseti JM, et al. Study of the prevalence of familial autoimmune myasthenia gravis in a Spanish cohort. *J Neurol Sci* 2016;360:110-114.
14. Giraud M, Vandiedonck C, Garchon HJ. Genetic factors in autoimmune myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci* 2008;1132:180-192.
15. Janer M, Cowland A, Picard J, et al. A susceptibility region for myasthenia gravis extending into the HLA-class I sector telomeric to HLA-C. *Hum Immunol* 1999;60:909-917.
16. Klein J, Sato A. The HLA system. First of two parts. *N Engl J Med* 2000;343:702-709.
17. Garchon HJ. Genetics of autoimmune myasthenia gravis, a model for antibody-mediated autoimmunity in man. *J Autoimmun* 2003;21:105-110.
18. Vandiedonck C, Beaurain G, Giraud M, et al. Pleiotropic effects of the 8.1 HLA haplotype in patients with autoimmune myasthenia gravis and thymus hyperplasia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101:15464-15469.
19. Rugiero MB, Bettini M, Salutto VL, Gomez H, Pirra L., Politei J, Dubrovsky A, Reisin R, Nogués M, Mazia CG. Clinical and demographical findings of MuSK myasthenia gravis in Argentina. *Neurology* 2012;78(1) Suppl P05.175.
20. Bartoccioni E, Scuderi F, Augugliaro A, et al. HLA class II allele analysis in MuSK-positive myasthenia gravis suggests a role for DQ5. *Neurology* 2009;72:195-197.
21. Renton AE, Pliner HA, Provenzano C, Evoli A, Ricciardi R, Nalls M, et al. A Genome-wide Association Study of Myasthenia Gravis. *JAMA Neurol* 2015;72(4): 396-404
22. Uzawa A, Kawaguchi N, Kanai T, et al. Two-year outcome of thymectomy in non-thymomatous late-onset myasthenia gravis. *J Neurol* 2015;262:1019-1023.
23. Toyka KV, Drachman DB, Griffin DE, et al. Myasthenia gravis. Study of humoral immune mechanisms by passive transfer to mice. *N Engl J Med* 1977;296:125-131.
24. Patrick J, Lindstrom J. Autoimmune response to acetylcholine receptor. *Science* 1973;180:871-872.
25. Lindstrom J. How the autoimmune response to acetylcholine receptor impairs neuromuscular transmission in myasthenia gravis and its animal model. *Fed Proc* 1978;37:2828-2830.
26. Newsom-Davis J, Pinching AJ, Vincent A, Wilson SG. Function of circulating antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis: investigation by plasma exchange. *Neurology* 1978;28:266-272.
27. Vincent A, Palace J, Hilton-Jones D. Myasthenia gravis. *Lancet* 2001;357:2122-2128.
28. Engel AG, Arahata K. The membrane attack complex of complement at the endplate in myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci* 1987;505:326-332.
29. Drachman DB, Angus CW, Adams RN, Michelson JD, Hoffman GJ. Myasthenic antibodies cross-link acetylcholine receptors to accelerate degradation. *N Engl J Med* 1978;298:1116-1122.
30. Drachman DB, Adams RN, Josifek LE, Self SG. Functional activities of autoantibodies to acetylcholine receptors and the clinical severity of myasthenia gravis. *N Engl J Med* 1982;307:769-775.
31. Ruff RL, Lennon VA. End-plate voltage-gated sodium channels are lost in clinical and experimental myasthenia gravis. *Ann Neurol* 1998;43:370-379.
32. Serra A, Ruff R, Kaminski H, Leigh RJ. Factors contributing to failure of neuromuscular transmission in myasthenia gravis and the special case of the extraocular muscles. *Ann NY Acad Sci* 2011;1233:26-33.
33. Soltys J, Gong B, Kaminski HJ, Zhou Y, Kusner LL. Extraocular muscle susceptibility to myasthenia gravis: unique immunological environment? *Ann NY Acad Sci* 2008;1132:220-224.
34. Berrih-Aknin S, Le Panse R. Myasthenia gravis: a comprehensive review of immune dysregulation and etiological mechanisms. *J Autoimmun* 2014;52:90-100.
35. Hohlfeld R, Wekerle H. Reflections on the "intrathymic pathogenesis" of myasthenia gravis. *J Neuroimmunol* 2008;201-202:21-27.
36. Yoshikawa H, Lennon VA. Acetylcholine receptor autoantibody secretion by thymocytes: relationship to myasthenia gravis. *Neurology* 1997;49:562-567.
37. Meriggioli MN, Sanders DB. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. *Lancet Neurol* 2009;8:475-490.
38. Romi F, Bo L, Skeie GO, Myking A, Aarli JA, Gilhus NE. Titin and ryanodine receptor epitopes are expressed in cortical thymoma along with costimulatory molecules. *J Neuroimmunol* 2002;128:82-89.
39. Romi F. Thymoma in myasthenia gravis: from diagnosis to treatment. *Autoimmune Dis* 2011;2011:474512.
40. Weksler B, Lu B. Alterations of the immune system in thymic malignancies. *J Thorac Oncol* 2014;9:S137-142.
41. Marx A, Pfister F, Schalke B, Saruhan-Direskeneli G, Melms A, Strobel P. The different roles of the thymus in the pathogenesis of the various myasthenia gravis subtypes. *Autoimmun Rev* 2013;12:875-884.
42. Marx A, Hohenberger P, Hoffmann H, et al. The autoimmune regulator AIRE in thymoma biology: autoimmunity and beyond. *J Thorac Oncol* 2010;5:S266-272.
43. Grob D, Brunner N, Namba T, Pagala M. Lifetime course of myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2008;37:141-149.
44. Toyka KV. Ptosis in myasthenia gravis: extended fatigue and recovery bedside test. *Neurology* 2006;67:1524.
45. Gorelick PB, Rosenberg M, Pagano RJ. Enhanced ptosis in myasthenia gravis. *Arch Neurol* 1981;38:531.
46. Fakiri MO, Tavy DL, Hama-Amin AD, Wirtz PW. Accuracy of the ice test in the diagnosis of myasthenia gravis in patients with ptosis. *Muscle Nerve* 2013;48:902-904.
47. Singman EL, Matta NS, Silbert DI. Use of the Cogan lid twitch to identify myasthenia gravis. *J Neuroophthalmol* 2011;31:239-240.
48. Cleary M, Williams GJ, Metcalfe RA. The pattern of extra-ocular muscle involvement in ocular myasthenia. *Strabismus* 2008;16:11-18.

49. Brazis PW, Masdeu JC, Biller J. Localization in Clinical Neurology. 7th edition. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 2007.
50. Oosterhuis HJ. The ocular signs and symptoms of myasthenia gravis. *Doc Ophthalmol* 1982;52:363-378.
51. Grob D. Course and management of myasthenia gravis. *J Am Med Assoc* 1953;153:529-532.
52. Sharma SR, Sharma N, Yeolekar M. An undiagnosed myasthenia gravis presenting as isolated recurrent acute respiratory failure. *J Neurosci Rural Pract* 2012;3:80-82.
53. Dushay KM, Zibrak JD, Jensen WA. Myasthenia gravis presenting as isolated respiratory failure. *Chest* 1990;97:232-234.
54. Pal S, Sanyal D. Jaw muscle weakness: a differential indicator of neuromuscular weakness--preliminary observations. *Muscle Nerve* 2011;43:807-811.
55. Vanhoutte EK, Faber CG, van Nes SI, et al. Modifying the Medical Research Council grading system through Rasch analyses. *Brain* 2012;135:1639-1649.
56. Jaretzki A, Barohn R, Ernstoff R, Kaminski H, Keesey J, Penn A, Sanders D. Myasthenia gravis: Recommendations for clinical research standards. *Neurology* 2000;55(1):16-23.
57. Mier-Jedrzejowicz AK, Brophy C, Green M. Respiratory muscle function in myasthenia gravis. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:867-873.
58. Díez Tejedor E, Pino JM, Frank A, Blanco C, Cruz Martínez A. Evaluation of respiratory muscle function (maximal respiratory pressures) in myasthenia gravis. *Neurology* 1990;5:310-314.
59. Berger AR, Swerdlow M, Herskovitz S. Myasthenia gravis presenting as uncontrollable flatus and urinary/fecal incontinence. *Muscle Nerve* 1996;19:113-114.
60. Farrugia ME, Harle HD, Carmichael C, Burns TM. The Oculobulbar Facial Respiratory score is a tool to assess bulbar function in myasthenia gravis patients. *Muscle Nerve* 2011;43:329-334.
61. Zhang X, Yang M, Xu J, et al. Clinical and serological study of myasthenia gravis in HuBei Province, China. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:386-90.
62. Chiu H-C, Vincent A, Newsom-Davis J, Hsieh KH, Hung T. Myasthenia gravis: population differences in disease expression and acetylcholine receptor antibody titers between Chinese and Caucasians. *Neurology* 1987;37:1854-57.
63. Kupersmith MJ, Latkany R, Homel P. Development of generalized disease at 2 years in patients with ocular myasthenia gravis. *Arch Neurol* 2003;60:243-48.
64. Bennett DL, Mills KR, Riordan-Eva P, Barnes PR, Rose MR. Anti-MuSK antibodies in a case of ocular myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:564-65.
65. Tola MR, Caniatti LM, Casetta I, et al. Immunogenetic heterogeneity and associated autoimmune disorders in myasthenia gravis: a population based survey in the province of Ferrara, northern Italy. *Acta Neurol Scand* 1994;90:318-23.
66. Christensen PB. Associated autoimmune disease in myasthenia gravis. A population-based study. *Acta Neurol Scand* 1995;91:192-95.
67. Oosterhuis HJ. The natural course of myasthenia gravis: a long term follow up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989;52:1121-27.
68. Vandiedonck C, Beaurain G, Giraud M, Hue-Beauvais C, Eymard B, Tranchant C, et al. Pleiotropic effects of the 8.1 HLA haplotype in patients with autoimmune myasthenia gravis and thymus hyperplasia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004 Oct 26;101 (43):15464-9.
69. Romi F, Skeie GO, Gilhus NE, Aarli JA. Striational antibodies in myasthenia gravis. *Arch Neurol* 2005;62:442-46.
70. Romi F, Skeie GO, Aarli JA, Gilhus NE. The severity of myasthenia gravis correlates with the serum concentration of titin and ryanodine receptor antibodies. *Arch Neurol* 2000;57:1596-600.
71. Romi F, Aarli JA, Gilhus NE. Myasthenia gravis patients with ryanodine receptor antibodies have distinctive clinical features. *Eur J Neurol* 2007;14:617-20.
72. Bril V, Kojic J, Dhanni A. The long-term clinical outcome of myasthenia gravis in patients with thymoma. *Neurology* 1998;51:1198-200.
73. de Perrot M, Liu J, Bril V, McRae K, Bezjak A, Keshavjee SH. Prognostic significance of thymomas in patients with myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg* 2002;74:1658-62.
74. Skeie GO, Romi F. Paraneoplastic myasthenia gravis: immunological and clinical aspects. *Eur J Neurol* 2008;15: 1029-33.
75. Romi F, Gilhus NE, Varhaug JE, Myking A, Aarli JA. Disease severity and outcome in thymoma myasthenia: a long-term observational study. *Eur J Neurol* 2003;10:701-06.
76. Vernino S, Lennon VA. Autoantibody profiles and neurological correlations of thymoma. *Clin Cancer Res* 2004;10:7270-75.
77. Suzuki S, Satoh T, Yasouka H, et al. Novel antibodies to a voltage-gated potassium channel Kv1.4 in a severe form of myasthenia gravis. *J Neuroimmunol* 2005;170:141-49.
78. Leite MI, Jacob S, Viegas S, Cossins J, Clover L, Morgan BP, et al. IgG1 antibodies to acetylcholine receptors in 'seronegative' myasthenia gravis. *Brain* 2008;131:1940-52.
79. Vincent A. Autoantibodies in different forms of myasthenia gravis and in the Lambert-Eaton syndrome. En: Engel AG. *Handbook of Clinical Neurology vol. 91: Neuromuscular junction disorders*. Elsevier, 2009.
80. Higuchi O, Hamuro J, Motomura M, Yamanashi Y. Autoantibodies to low-density lipoprotein receptor-related protein 4 in myasthenia gravis. *Ann Neurol* 2011;69:418-22.
81. Zhang B, Tzartos JS, Belimezi M, Ragheb S, Bealmeir B, Lewis RA, et al. Autoantibodies to lipoprotein-related protein 4 in patients with double-seronegative myasthenia gravis. *Arch Neurol* 2012;69:445-51.
82. Zisimopoulou P, Brenner T, Trakas N, Tzartos SJ. Serological diagnostics in myasthenia gravis based on novel assays and recently identified antigens. *Autoimmun Rev* 2013;12:924-30.
83. Gallardo E, Martínez-Hernández E, Titulaer MJ, Huijbers MG, Martínez MA, Ramos A, et al. Cortactin autoantibodies in myasthenia gravis. *Autoimmun Rev* 2014 Oct;13(10):1003-7.
84. Osserman KE. Ocular myasthenia gravis. *Investigative Ophthalmology* 1967;6:277-287.
85. Oosterhuis HJGH. *Clinical Aspects and Epidemiology*. En: Oosterhuis HJGH. *Myasthenia Gravis*. Groningen Neurological Press, 1997.
86. Osserman KE, Genkins G. *Studies in myasthenia gravis: review of a twenty year experience in over 1200 patients*. Mt. Sinai Journal of Medicine 1971;38:497.
87. Ramanujan R, Piehl F, Pirskanen R, Gregersen P, Hammarstrom L. Concomitant autoimmunity in myasthenia gravis: lack of association with IgA deficiency. *J Neuroimmunol* 2011;236(1-2):118- 22.

88. Nacu A, Andersen BJ, Lisnic V, Owe F, Gilhus NE. Complicating autoimmune diseases in myasthenia gravis: a review. *Autoimmunity* 2015;48(6):362-368.
89. Fang F, Sveinsson O, Thormar G, et al. The autoimmune spectrum of myasthenia gravis: a Swedish population-based study. *J Intern Med* 2014;277:594-604.
90. Somer H, Muller K, Kinnunen E. Myasthenia gravis associated with multiple sclerosis, epidemiological survey and immunological findings. *J Neurol Sci* 1989;89:37-48.
91. Gotkine M, Fellig Y, Abramsky O. Occurrence of CNS demyelinating disease in patients with myasthenia gravis. *Neurology* 2006;67:881-883.
92. Isbister CM, Mackenzie PJ, Anderson D, Wade NK, Oger J. Co-occurrence of multiple sclerosis and myasthenia gravis in British Columbia. *Mult Scie* 2003 Dec;9(6):550-3.
93. Pascuzzi RM. The edrophonium test. *Semin Neurol* 2003;23:83-88.
94. Ing EB, Ing SY, Ing T, Ramocki JA. The complication rate of edrophonium testing for suspected myasthenia gravis. *Can J Ophthalmol* 2000;35:141-44.
95. Golnik KC, Pena R, Lee AG, Eggenberger ER. An ice test for the diagnosis of myasthenia gravis. *Ophthalmology* 1999 Jul;106(7):1282-6.
96. Meriggioli MN, Sanders DB. Advances in the diagnosis of neuromuscular disorders. *Am J Phys Med Rehabil* 2005;84:627-37.
97. Chatzistefanou KI, Kouris T, Iliakis E, Piaditis G, Tagaris G, Katsikeris N, Kaltsas G, Apostolopoulos M. The ice pack test in the differential diagnosis of myasthenic diplopia. *Ophthalmology* 2009 Nov;116 (11):2236-43.
98. Sanders DB, Howard JF, Johns TR. Single fiber electromyography in myasthenia gravis. *Neurology* 1979;29:68-76.
99. Oh SJ, Kim DE, Kuruoglu R, Bradley RJ, Dwyer D. Diagnostic sensitivity of the laboratory tests in myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 1992;15:720-24.
100. Benatar M, Hammad M, Doss-Riney H. Concentric-needle single-fiber electromyography for the diagnosis of myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2006;34:163-68.
101. Lindstrom JM, Seybold ME, Lennon VA, Whittingham S, Duane DD. Antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis: prevalence, clinical correlates, and diagnostic value. *Neurology* 1976;26:1054-59.
102. Vincent A, Newsom-Davis J. Acetylcholine receptor antibody as a diagnostic test for myasthenia gravis: results in 153 validated cases and 2967 diagnostic assays. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985;48:1246-52.
103. Mantegazza R, Pareyson D, Baggi F, et al. Anti AChR antibody: relevance to diagnosis and clinical aspects of myasthenia gravis. *Ital J Neurol Sci* 1988;9:141-145.
104. Apiwattanakul M, McKeon A, Pittock J, Kryzer T and Lennon VA. Eliminating false-positive results in serum tests for neuromuscular autoimmunity. *Muscle Nerve* 2010;41:702-704.
105. Chan KH, Lachance DH, Harper CM, Lennon VA. Frequency of seronegativity in adult-acquired generalized myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2007;36:651-58.
106. McConville J, Farrugia ME, Beeson D, et al. Detection and characterization of MuSK antibodies in seronegative myasthenia gravis. *Ann Neurol* 2004;55:580-84.
107. Eliashiv S, Wirguin I, Brenner T, Argov Z. Aggravation of human and experimental myasthenia gravis by contrast media. *Neurology* 1990;40:1623-25.
108. Wolfe GI, Herbelin LR, Nations SP, Foster B, Bryan WW, Barohn RJ. Myasthenia gravis activities of daily living profile. *Neurology* 1999;52(7):1487-1489.
109. Kulkarnakorn K, Jarungkiatkul W. Quality of life of myasthenia gravis patients. *J Med Assoc Thai* 2010;93(10):1167-71.
110. Wolfe GI, Kaminski HJ, Aban IB, Minisman G, Kuo H-C, Marx A, et al. Randomized trial of thymectomy in myasthenia gravis. *N Engl J Med* 2016;375:511-522.
111. Gedizlioglu M, Coban P, Ce P, Sivasli IE. An unusual complication of immunosuppression in myasthenia gravis: progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neuromuscul Disord* 2008;19:155-57.
112. Vernino S, Salomao DR, Habermann TM, O'Neill BP. Primary CNS lymphoma complicating treatment of myasthenia gravis with mycophenolate mofetil. *Neurology* 2005;65:639-41.
113. Kraut J and Madias NE. Serum anion gap: its uses and limitations in clinical medicine. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:162-174.
114. Deymeer FI, Gungor-Tuncer O, Yilmaz V, Parman Y, Serdaroglu P, Ozdemir C, Vincent A, Saruhan-Direskeneli G. Clinical comparison of anti-MuSK- vs anti-AChR-positive and seronegative myasthenia gravis. *Neurology* 2007;68(8):609-11.
115. Silvestri N, Wolfe G. Treatment-refractory myasthenia gravis. *J Clin Neuromusc Dis* 2014;15:167-178.
116. Illa I, Diaz-Manera J, Rojas-Garcia R, Pradas J, Rey A, Blesa R, et al. Sustained response to rituximab in anti-AChR and anti-MuSK positive myasthenia gravis patients. *J Neuroimmunol* 2008;201-202.
117. Zebardast N, Patwa H, Novella S, and Goldstein JM. Rituximab in the management of refractory myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2010;41:375-378.
118. Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, et al. International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis: Executive Summary. *Neurology* 2016;87(4):419-25.
119. Salutto VL, Mazia CG. Three steps treatment for refractory myasthenia gravis. 62nd Annual Meeting of American Academy of Neurology, 2010 April 10-17, Toronto, Canada.

CAPÍTULO 9

Miastenia gravis seronegativa

Amelia Evoli, Raffaele Iorio y Claudio G. Mazia

INTRODUCCIÓN

Los anticuerpos IgG dirigidos contra proteínas de la membrana postsináptica de la unión neuromuscular (UNM) son la causa de la debilidad y la fatigabilidad de los pacientes con miastenia gravis (MG). Estos anticuerpos son los responsables de las alteraciones morfológicas y funcionales que provocan la falla de la neurotransmisión. Dicho mecanismo básico se aplica a todas las formas de MG, independientemente de los anticuerpos específicos involucrados y la variabilidad clínica. No obstante, la identificación de los diferentes anticuerpos, junto con la mayor comprensión de sus efectos patogénicos, han contribuido a definir mejor el espectro de la enfermedad.

El receptor nicotínico de acetilcolina (AChR) es, por mucho, el sitio antigénico más importante hallado en la MG. Los anticuerpos específicamente dirigidos contra el AChR están presentes en el 85-90% de los pacientes con enfermedad generalizada y alrededor del 50% de los pacientes con manifestaciones puramente oculares. Desde mediados de la década de 1970 se encuentran disponibles técnicas de radioinmunoensayo (RIA) para detectar los anticuerpos anti-AChR;¹ el rol patogénico de estos anticuerpos fue comprobado posteriormente en modelos animales,²⁻⁴ al mismo tiempo que se describían las características clínicas más sobresalientes de la enfermedad.⁵⁻⁷ El término MG seronegativa fue acuñado para designar la enfermedad en aquellos casos en los que no se hallaban

anticuerpos anti-AChR utilizando las técnicas estándares de RIA.⁸ Pronto, la MG seronegativa fue reconocida como una enfermedad mediada por anticuerpos, sobre la base de la adecuada respuesta clínica a la plasmaféresis (PLEX) y la terapia inmunosupresora⁸ y la posibilidad de transferir el defecto de la transmisión neuromuscular en ratones mediante la transfección con IgG.⁹⁻¹¹ Más tarde, quedó en evidencia que la MG seronegativa es una entidad heterogénea tanto inmunológica¹² como clínicamente,¹³ y que difiere en varios aspectos de la MG con anticuerpos anti-AChR.¹⁴⁻¹⁶ En el año 2001, Hoch y colaboradores detectaron por primera vez IgG contra la tirosina quinasa específica de músculo (MuSK, por su sigla en inglés) en el suero de algunos pacientes con MG seronegativa,¹⁷ y en la década pasada han sido definidos los efectos de estos anticuerpos y los fenotipos clínicos asociados. En el año 2008, dos grupos independientes identificaron la proteína 4 asociada con el receptor de lipoproteínas de baja densidad (LRP4, por su sigla en inglés) como el largamente buscado co-receptor de agrina, antes llamado componente de especificidad asociado con el miotubo (MASC, por su sigla en inglés).¹⁸⁻¹⁹ Tres años más tarde, fueron hallados anticuerpos anti-LRP4 en el suero de pacientes con MG²⁰ y fue inducida MG autoinmune experimental por medio de inmunización con LRP4.²¹ Más recientemente, se hallaron anticuerpos anti-agrina²²⁻²³ y anti-cortactina²⁴ en pacientes con MG (fig. 9-1). Asimismo, las técnicas diagnósticas para la detección de anticuerpos anti-AChR han mejorado gracias a la posi-

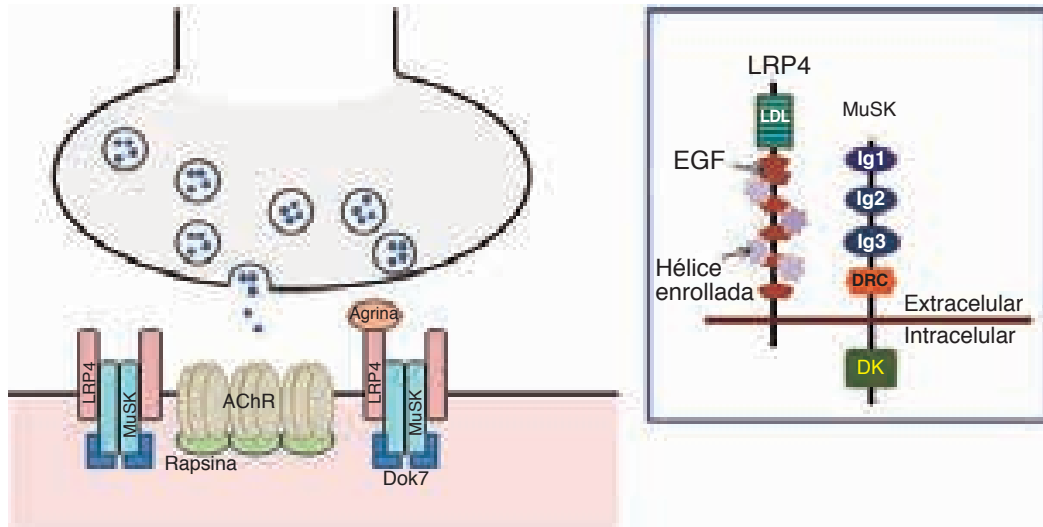


Figura 9-1. Antígenos en la unión neuromuscular.

bilidad de detectar, mediante cultivos celulares, IgG séricas que se unen a los AChR cuando éstos se agrupan en la superficie celular.²⁵

El presente capítulo aborda la MG seronegativa tal como fue originalmente definida, es decir, una enfermedad con hallazgo negativo de anticuerpos anti-AChR mediante las técnicas estándares de RIA, y se focaliza en la MG con anticuerpos anti-MuSK, anti-LRP4 y anti-AChR agrupados.

COMPLEJO MuSK-LRP4-AGRINA

La formación de la UNM está dirigida por una compleja vía de señalización que comprende proteínas derivadas del nervio y proteínas derivadas del músculo. La MuSK ocupa un lugar preponderante en este complejo multiproteínas, el cual es crucial para el agrupamiento de los AChR y la configuración de la postsinapsis.²⁶ La LRP4, esencial para la activación de la MuSK, envía señales presinápticas para la diferenciación de la terminal nerviosa.²⁷

Tal como otras proteínas que conforman receptores de tirosina quinasa, la MuSK se compone de una región extracelular donde se une el ligando, una hélice transmembrana y un dominio intracelular donde se produce la actividad de la quinasa. La porción extracelular de la MuSK está conformada por tres dominios similares a inmunoglobulinas (Ig-like) y un dominio rico en cisteína, homólogo al dominio de la proteína Frizzled.²⁸ (N del T: se refiere a una familia de proteínas de receptores acoplados a la proteína G).

La región N-terminal de los dos primeros dominios similares a IgG (Ig1 e Ig2) se asocian como homodímeros mediante la interacción con monómeros de Ig1.²⁹ Los residuos hidrofóbicos Met-43 y Leu-83 en la interfase Ig1-Ig1

son requeridos para la dimerización, mientras el residuo Ile96, en el sitio Ig1 opuesto, interviene en la unión de la LRP4.^{26,30} La MuSK es activada por la agrina, un proteoglicano de sulfato de heparán derivado de la neurona, a través del co-receptor indispensable LRP4. Aun en ausencia de agrina, la LRP4 se asocia por sí misma y puede interactuar con la MuSK;¹⁸ sin embargo, la unión de la LRP4 con agrina aumenta la dimerización de la MuSK y dispara la activación de la quinasa.¹⁹ Mediante la fosforilación del residuo de yuxtamembrana Y553, la MuSK recluta a Dok7, una proteína de adaptación citoplasmática con la que forma dímeros en una estequiometría 2:2,³¹ lo que subsecuentemente aumenta su activación.³² El reclutamiento de Dok7 y la interacción de MuSK con ligandos derivados del músculo, tales como proteínas Wnt, induce la señalización en cascada, que dirige la diferenciación postsináptica.²⁶ Además, se requiere MuSK para anclar la acetilcolinesterasa (AChE) a la lámina basal a través del dominio C-terminal de su estructura triple helicoidal de colágeno Q (ColQ) (la unión de perlecano-distroglicano al dominio central de ColQ también contribuye a la estabilización de la AChE).³³ Estudios recientes, han demostrado que, aparte de su función de anclaje, el ColQ participa en el control del agrupamiento de AChR durante el desarrollo de la UNM.³⁴

La LRP4 está compuesta de un dominio extracelular, una hélice transmembrana y una región citoplasmática. El dominio extracelular –que se une a agrina y MuSK– contiene ocho repeticiones de lipoproteínas de baja densidad del receptor de clase A (LDL), varios dominios similares al factor de crecimiento epidérmico (EGF, por su sigla en inglés) y cuatro dominios de hélices enrolladas (*beta-propepeller*).³¹ El dominio que se une a la agrina se ha identificado

como un fragmento que abarca las últimas repeticiones LDLa y el primer dominio de hélice enrollada,³⁰ mientras que el segundo y el tercer dominio de la hélice enrollada son necesarios para unirse a la MuSK.³⁰

La agrina se compone de un dominio N-terminal (que se une a la lámina basal), nueve repeticiones similares a la follistatina, dos módulos similares a la laminina B y tres dominios C-terminales de laminina globular (LG).³⁵ En los mamíferos, la agrina neural contiene ocho insertos de aminoácidos (Z8) dentro del dominio LG3, que son necesarios para la unión de la LRP4 y la activación de la MuSK. La unión de agrina y LRP4 a través del rulo LG3 Z8 dirige la formación de dos complejos binarios, cada uno de los cuales presenta una estequiometría 1:1, que se ensambla en una estructura tetramérica.^{28,35}

MG CON ANTICUERPOS ANTI-MuSK

Epidemiología

Los anticuerpos anti-MuSK son detectados en aproximadamente el 30-40% de los pacientes sin anticuerpos séricos anti-AChR; la coexistencia de los anticuerpos anti-MuSK y anti-AChR es extremadamente rara.³⁶

La frecuencia de positividad de anticuerpos anti-MuSK varía en diferentes poblaciones y es mayor en los países europeos mediterráneos y los pacientes afroamericanos de Estados Unidos.³⁷ En dos estudios realizados con estadísticas nacionales, la prevalencia de MG con anticuerpos anti-MuSK fue de 1,9 por millón en Holanda³⁸ y 2,9 por millón en Grecia.³⁹ En un estudio de cohortes realizado en pacientes seronegativos de Argentina, la frecuencia de MG con anticuerpos anti-MuSK fue del 15%. Aunque hay amplio consenso respecto de que la enfermedad es más prevalente en mujeres, dado que en la mayoría de los estudios el 70-100% de los pacientes son de sexo femenino, en los pacientes de Argentina, la proporción mujer:varón fue de 1,5:1.

La enfermedad suele manifestarse hacia la mitad de la tercera década de vida y su frecuencia de presentación tiene una brusca reducción después de la séptima década.³⁶ La asociación de HLA-DRB1:14, DRB1:16 y DQB1:05 ha sido reportada en diferentes grupos étnicos de Europa.⁴⁰⁻⁴³

Patogénesis

Los anticuerpos anti-MuSK son mayormente del isotipo 4 de IgG (IgG4), con una baja proporción de IgG1.⁴⁴ La IgG4 no activa la cascada del complemento y es escasamente eficiente para reaccionar de forma cruzada con antígenos idénticos, debido a un proceso conocido como intercambio del brazo Fab, por el cual IgG4 de distintas especificidades pueden cambiar su cadena pesada de inmunoglobulina, lo que resulta en anticuerpos asimétricos

y biespecíficos con dos sitios distintos de unión al antígeno, que de hecho se comportan como anticuerpos monovalentes.⁴⁵ No obstante ello, numerosos estudios han establecido que los anticuerpos IgG4 específicos de MuSK son efectivamente patogénicos —a diferencia de otras subclases de IgG respecto de las cuales no se ha encontrado una correlación positiva con la severidad de la enfermedad—⁴⁶⁻⁴⁷ y pueden transferir la enfermedad a ratones sin activación del complemento.⁴⁸⁻⁵⁰ Estudios de mapeo del epítipo demostraron que la mayoría de los anticuerpos séricos de los pacientes se dirigen hacia los dominios Ig1 e Ig2 en la región extracelular de la MuSK.^{44,50}

Se ha inducido de forma experimental MG mediante inmunización activa con MuSK recombinante y por medio de la inyección de IgG del suero de pacientes miasténicos con anticuerpos anti-MuSK. Los animales inmunizados desarrollaron los signos clínicos y electrofisiológicos de la MG asociada con alteraciones de la placa neuromuscular, tales como la fragmentación de los AChR agrupados⁵¹⁻⁵² y una reducción en la yuxtaposición de la terminal nerviosa.⁵³⁻⁵⁴ Se comprobó que los anticuerpos anti-MuSK interfieren con la unión entre MuSK y ColQ y provocan una reducción de la concentración de AChE en la hendidura sináptica⁵⁵ o impiden la interacción entre la LRP4 y la MuSK, inhibiendo la fosforilación de la segunda inducida por agrina.⁵⁶ Asimismo, los animales inmunizados mostraron disfunción presináptica, caracterizada por ausencia de aumento compensatorio de liberación del neurotransmisor.^{49-50,54}

Aspectos clínicos

La MG con anticuerpos anti-MuSK es una condición difícil de tratar, que difiere en varios aspectos de la entidad más común asociada con anticuerpos anti-AChR. En los últimos años, una mejor comprensión de los mecanismos patogénicos ha contribuido a lograr un manejo más efectivo.

Los anticuerpos anti-MuSK casi siempre se relacionan con debilidad generalizada y raramente han sido reportados en pacientes con síntomas restringidos a la musculatura extrínseca ocular.⁵⁷⁻⁵⁸ El patrón clínico de esta forma de MG tiende a ser más focal que el de la MG típica y se caracteriza por un compromiso prevalente de los músculos bulbares, que lleva a la presentación de disartria, disfagia, debilidad de la lengua y los músculos faciales y del cuello y elevada frecuencia de crisis respiratorias.⁵⁹⁻⁶¹ Los síntomas oculares también son frecuentes, en especial al comienzo de la enfermedad. La ptosis palpebral suele ser menos asimétrica que la usualmente vista en los pacientes con MG típica, la diplopía en general es transitoria y la oftalmoparesia simétrica puede presentarse en los estadios tempranos de la enfermedad. Por otro lado, el compromiso de los músculos de los miembros suele ser leve o inconstante.

La MG con anticuerpos anti-MuSK usualmente progresa con rapidez y al cabo de pocas semanas puede

conducir a una falla respiratoria, que pone en riesgo la vida del paciente. En ciertos casos, el único síntoma evidente durante meses e, incluso, años es una debilidad leve o moderada, que en determinado momento comienza a progresar rápidamente hacia síntomas bulbares severos. Algunos de estos pacientes desarrollan atrofia, en particular de los músculos faciales, la lengua (fig. 9-2) y los músculos maseteros, que ocasiona disartria y debilidad facial permanentes. La atrofia es más común con la cronicidad,^{59,63} aunque también ocurre tempranamente en el curso de la enfermedad,⁶⁴⁻⁶⁷ y puede mejorar gracias a un tratamiento agresivo con inmunosupresores.⁶⁸ Este fenotipo, cuyos síntomas pueden tener una gravedad variable entre pacientes, ha sido el reportado de manera más consistente en diferentes series.^{37, 59-63,68}

Un segundo patrón clínico de la MG con anticuerpos anti-MuSK consiste en una debilidad prevalente de los músculos del cuello y las cinturas y los músculos respiratorios, con escaso o nulo compromiso de los músculos bulbares.⁶⁹ Por último, en unos pocos pacientes, el cuadro clínico es indistinguible de la forma típica de MG.^{68,70}

Características del compromiso respiratorio en la MG con anticuerpos anti-MuSK

En el estudio realizado en Argentina, 11 (44%) de 32 pacientes con MG con anticuerpos anti-MuSK manifestaron la forma respiratoria. Ésta se caracterizó por la presencia de disnea, sin patología parenquimatosa pulmonar. Las pruebas de capacidad vital forzada (CVF) y presión inspiratoria máxima (PImáx) tuvieron resultados normales o levemente disminuidos, aunque esta

escasa reducción en ningún caso guardó proporción con la disnea.

Nueve de los 11 pacientes con el fenotipo respiratorio presentaron crisis miasténicas y, en 4 de ellos, ésta fue la primera manifestación de la enfermedad. En algunos casos se detectó hipercapnia ($pCO_2 > 45$ mm Hg) con pH normal. En los 4 pacientes que presentaron crisis miasténicas como primera manifestación de la enfermedad, el diagnóstico de ingreso a la unidad de cuidados intensivos fue insuficiencia respiratoria de causa desconocida.

La elevada incidencia de crisis miasténicas, la hipercapnia y la desproporción entre la disnea y los valores de CVF y PImáx llevaron a plantear como hipótesis una respuesta anómala del centro respiratorio. Para evaluar la respuesta del centro respiratorio se utilizó el método de reinhalación de CO_2 de Read, que consiste en medir la respuesta ventilatoria a la hipercapnia progresiva.^{71,72} Luego de que el paciente permanece en reposo durante 15 minutos, se lo conecta a un oxímetro de pulso para determinar la saturación de O_2 . Posteriormente, se determina la presión espirada de CO_2 mediante una cánula nasal conectada a un capnógrafo. Se le indica al paciente que respire aire ambiental durante 4-5 minutos y, luego, se le solicita que respire exactamente durante 4 minutos en un circuito, al que está conectada una bolsa de 8 litros con 7% de CO_2 en O_2 . El flujo de aire en la boca se registra mediante un pneumotacógrafo y un transductor de presión (fig. 9-3). Durante el estudio, se obtienen muestras de CO_2 de la boca de forma continua y se realizan oclusiones no anticipadas y al azar para medir la presión de oclusión bucal durante el primer segundo (P0.1) sobre una PCO_2 determinada (P0.1/ PCO_2). Los resultados son registrados en tiempo real por un software (Biopac). La curva de respuesta P0.1/ PCO_2 refleja la quimiosensibilidad central al CO_2 (fig. 9-4). La

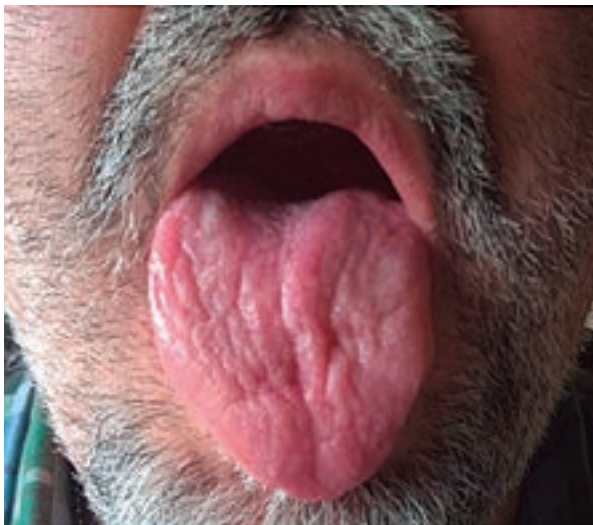


Figura 9-2. Atrofia de la lengua de un paciente con MG con anticuerpos anti-MuSK.



Figura 9-3. Medición del flujo de aire en la boca mediante un pneumotacógrafo. (Laboratorio de Fisiología Pulmonar, Instituto de Investigaciones Médicas A. Lanari.)

pendiente de la curva $P_{0,1}/PCO_2$ fue comparada con la de sujetos normales de similares peso, sexo y edad, obtenida de la base de datos del Laboratorio de Fisiología Pulmonar del Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari (Buenos Aires), mediante la prueba de suma de rangos de Mann-Whitney, y se observó una diferencia significativa $p < 0,05$. Cuatro de los 7 pacientes con fenotipo respiratorio presentaron una curva de $P_{0,1}/PCO_2$ plana (fig. 9-5), indicativa de compromiso funcional del centro respiratorio.

Diagnóstico

La sospecha clínica de MG con anticuerpos anti-MuSK es confirmada por medio del dosaje de anticuerpos con la técnica estándar de RIA, que es sensible y cuantitativa. Los anticuerpos anti-MuSK son muy específicos y su detección en pacientes con síntomas congruentes confirma el diagnóstico. Estos anticuerpos deberían ser buscados en todos los pacientes sin anticuerpos anti-AChR, en los cuales el patrón de debilidad y la EMG sugieren el diagnóstico clínico de MG.

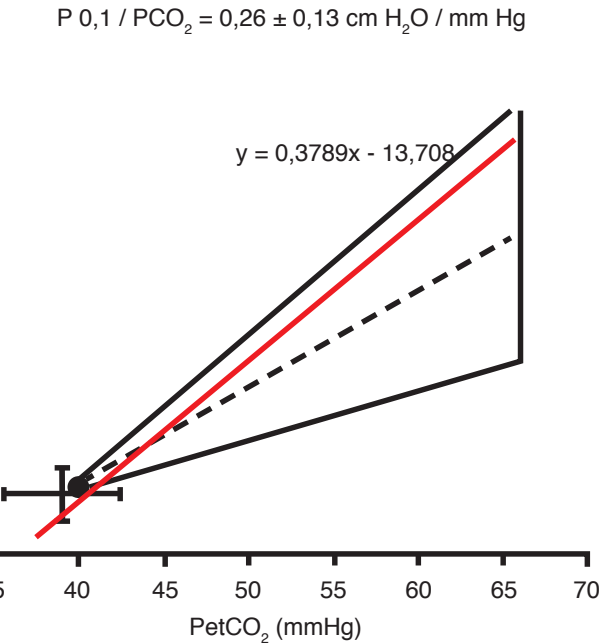


Figura 9-4. Respuesta ventilatoria a la reinhalación de CO_2 . Curva $P_{0,1}/PCO_2$ normal.

La sospecha de MG con anticuerpos anti-MuSK es reforzada por la típica debilidad de los músculos bulbares, especialmente en mujeres jóvenes.

Estudio: Estudio de control ventilatorio ($P_{0,1}/PCO_2$)

Operadores: Dr. Eduardo Luis De Vito, Lic. Sergio Gabriel Monteiro, Dra. Patricia Aruj

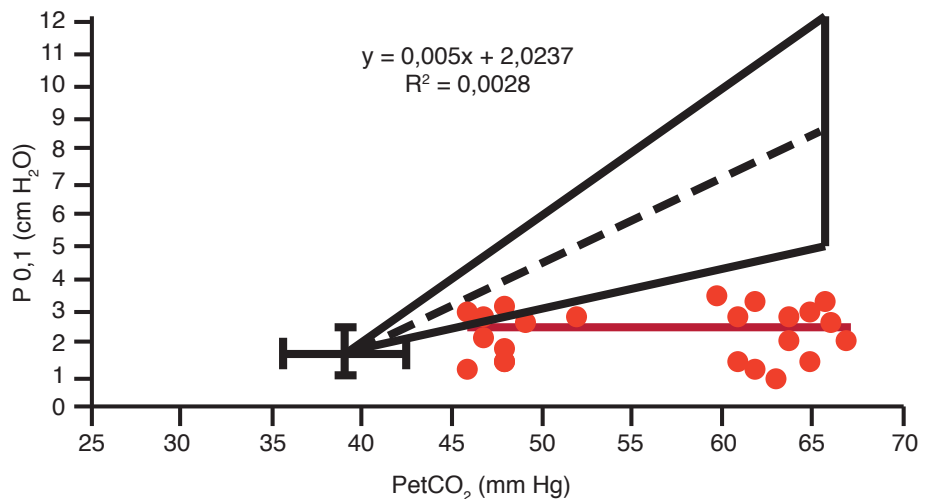


Figura 9-5. Estudio de control ventilatorio ($P_{0,1}/PCO_2$) correspondiente a un paciente con MG con anticuerpos anti-MuSK. La curva de respuesta ventilatoria a la reinhalación de CO_2 es plana.

Gases en sangre arterial:

fiO_2 : 0,21 pO_2 : 73,2 mmHg, pCO_2 : 47,3 mmHg, pH: 7,40 HCO_3^- : 28,9 mmHg
EB: 3,6 mEq/l, a/A: 0,57

Informe:

Espirometría: 05/01/2011: CVF sentado: 2,761 CVF acostado: 1,091 (61% cambio)

Antes que se encontraran disponibles las técnicas para identificar anticuerpos anti-MuSK, la confirmación del diagnóstico resultaba difícil debido a la pobre respuesta a la administración de inhibidores de la AChE y el resultado negativo de la EMG. Los inhibidores de la AChE mejoran la transmisión neuromuscular, prolongado la vida media de la ACh en la hendidura sináptica. La respuesta inequívocamente positiva a los agentes de corta duración utilizados con fines diagnósticos, como el cloruro de edrofonio administrado por vía IV o la neostigmina dada por vía IM, sustenta fuertemente la sospecha clínica de MG. En los pacientes miasténicos con anticuerpos anti-MuSK, la tasa de respuestas positivas a cualquiera de estas drogas es menor (50-70%) que en aquellos con anticuerpos anti-AChR.^{59,62,71-72} Los calambres, las fasciculaciones generalizadas e, incluso, un empeoramiento de la debilidad son algunos de los posibles efectos adversos nicotínicos.^{59,72} Esta hipersensibilidad colinérgica es casi típica de la MG con anticuerpos anti-MuSK y podría ser el resultado de la menor concentración de AChE en la UNM debida a la interferencia de los anticuerpos en la unión entre MuSK y ColQ.⁵⁵

Dado que la debilidad suele ser focal en la mayoría de los pacientes, la EMG podría no detectar el defecto subyacente de la transmisión neuromuscular. Al evaluar los músculos de los miembros mediante estimulación repetitiva o EMG de fibra única, la tasa de resultados positivos en los individuos con anticuerpos anti-MuSK es marcadamente inferior³⁷ que en aquellos con anticuerpos anti-AChR.^{59,73} En cambio, al evaluar los músculos faciales, la tasa de resultados positivos de la estimulación repetitiva y EMG de fibra única aumenta a 85 y 100%, respectivamente.³⁷ Adicionalmente, la EMG con aguja concéntrica muestra un patrón miopático, con potenciales de unidad motora de corta duración y baja amplitud, más frecuentemente que en los pacientes con MG con anticuerpos anti-AChR.⁷⁴⁻⁷⁵ En raras ocasiones, se han reportado fasciculaciones y signos de hiperexcitabilidad.⁷⁶

Tratamiento

El tratamiento con inhibidores de la AChE (por ej., piridostigmina) es poco satisfactorio en la mayoría de los pacientes, no sólo porque no produce mejoría, sino porque causa efectos adversos tales como calambres, fasciculaciones y alteraciones gastrointestinales.⁶⁰⁻⁶² Los individuos con hipersensibilidad colinérgica incluso pueden tener una reacción adversa más severa. En ellos, la dosis usual de piridostigmina puede provocar mayor debilidad y crisis colinérgica.^{59,72} Por otra parte, la piridostigmina exacerbó las alteraciones morfológicas y funcionales de la placa neuromuscular, en modelos experimentales de transferencia pasiva de MG con anticuerpos anti-MuSK.⁷⁷ Otros agentes sintomáticos no han sido evaluados en pacientes humanos; sin embargo, la 3,4-diaminopiridina y el salbutamol

han sido efectivos y seguros en modelos animales de MG con anticuerpos anti-MuSK.⁷⁷⁻⁷⁹

La gran mayoría de los pacientes requieren terapia inmunosupresora, basada en la administración de prednisona (o prednisolona), usualmente en combinación con agentes ahorradores de esteroides.^{37,71,80-81} Las dosis elevadas de esteroides y la plasmaféresis son recomendables cuando existe debilidad severa de los músculos bulbares y respiratorios.^{71,80-81} No obstante, durante el período de reducción de la dosis de esteroides, puede producirse un empeoramiento del cuadro, pese al tratamiento con inmunosupresores.⁵⁹⁻⁶⁰ La azatioprina y la ciclosporina, dos agentes ahorradores de esteroides, parecen ser menos efectivas que en los pacientes con anticuerpos anti-AChR.⁸² Además, el tratamiento crónico con dichos agentes no previene el desarrollo de atrofia muscular,⁸² la que podría ser revertida, según algunos reportes, mediante la administración de altas dosis de esteroides⁸³ o una combinación de esteroides y micofenolato de mofetilo.⁶⁷ Existe acuerdo generalizado respecto de que la MG con anticuerpos anti-MuSK responde muy bien a la plasmaféresis,^{59-60,80-82} la cual por su rápido efecto es considerada el tratamiento de elección para las exacerbaciones.⁸⁴ Por el contrario, la administración IV de inmunoglobulinas parece ser menos efectiva que en los pacientes con otras formas de MG,^{37,62,84} por lo cual se la considera un tratamiento de segunda línea en aquellos casos en los que la plasmaféresis está contraindicada.⁸⁰

La utilidad de la timectomía en el manejo de la MG con anticuerpos anti-MuSK es motivo de controversia. La timectomía está indicada para los pacientes con timomas y, en particular, los individuos con MG con anticuerpos anti-AChR de comienzo temprano, típicamente asociada con hiperplasia tímica. En estos últimos casos, la realización del procedimiento se basa en el rol del timo en la patogénesis de la enfermedad⁸⁵ y evidencias clínicas no controladas, que sugieren que en los pacientes timectomizados el índice de remisiones es mayor, sin requerimiento de medicación.⁸⁶ Esto ha sido corroborado por los resultados de un estudio prospectivo aleatorizado sobre el efecto de la timectomía en pacientes no timomatosos (véase el cap. 22). Respecto del desarrollo y/o el mantenimiento de la MG con anticuerpos anti-MuSK, el rol del timo no ha sido establecido. Con escasas excepciones,^{60,70} el examen anatómopatológico del timo no muestra cambios hiperplásicos^{85,87-88} y la mayoría de los estudios clínicos no reportan beneficios significativos posteriores a la timectomía.^{37,84} Aunque el hallazgo de timomas se ha documentado en muy pocos casos de MG con anticuerpos anti-MuSK,⁸⁵ se recomienda realizar estudios radiológicos del mediastino en estos pacientes.

Aunque puede tener un curso leve o moderado y en ocasiones alcanza la remisión completa,⁸⁴ la MG con anticuerpos anti-MuSK es una condición difícil de tratar, con una evolución menos satisfactoria^{71,89} y mayores índices

de refractariedad que los correspondientes a la MG con anticuerpos anti-AChR.⁹⁰ Los casos refractarios responden a la administración de altas dosis de ciclofosfamida⁹¹⁻⁹² y al rituximab, un anticuerpo monoclonal anti-CD20, que disminuye específicamente el número de linfocitos B. En estudios no controlados, el rituximab resultó beneficioso para el tratamiento de todas las formas de MG, pero tuvo un efecto más prominente en los pacientes miasténicos con anticuerpos anti-MuSK,⁹⁴⁻⁹⁵ en los que produjo, además de una mejoría clínica sostenida, una marcada disminución de los títulos de anticuerpos.⁴⁷ Aunque los efectos de esta medicación parecen ser prometedores, ciertas consideraciones sobre su seguridad han limitado hasta ahora su uso masivo.

MG CON ANTICUERPOS ANTI-LRP4

Patogénesis y aspectos clínicos

Varios grupos de investigadores han reportado la presencia de anticuerpos anti-LRP4 en el suero de pacientes con MG.^{20,96-98} Estos anticuerpos son mayormente de la subclase IgG1 e interfieren en la unión entre la LRP4 y agrina²⁰ y el agrupamiento de los AChR inducido por agrina.⁹⁶ Ratones de experimentación inmunizados con el dominio extracelular de la LRP4 produjeron anticuerpos específicos y desarrollaron una debilidad semejante a la de la MG. En estos animales, los estudios electrofisiológicos detectaron alteraciones pre y postsinápticas en la transmisión neuromuscular y los análisis morfológicos mostraron fragmentación de los agrupamientos de AChR, con una reducción del área de la placa motora terminal.²¹ Alteraciones similares fueron inducidas mediante la transferencia pasiva del dominio extracelular de la LRP4 a conejos.²¹ El rango de positividad de anticuerpos LRP4 parece ser altamente variable y oscila entre el 2 y 50% en los pacientes con hallazgos negativos de anticuerpos anti-AChR y anti-MuSK (seronegativos dobles).^{20,97} En una serie de 635 pacientes seronegativos dobles, la tasa de anticuerpos anti-LRP4 fue del 18,7%, pero tuvo una variación considerable entre las poblaciones de diferentes países.⁹⁸ Estos hallazgos sugieren que —como en los casos de MG con anticuerpos anti-MuSK— tanto los aspectos étnicos como los ambientales puede desempeñar un rol en la susceptibilidad a la enfermedad. En algunos individuos, los anticuerpos anti-LRP4 se asociaron con la presencia de anticuerpos anti-AChR o, más comúnmente, anticuerpos anti-MuSK.^{20,97-98}

La MG con anticuerpos anti-LRP4 es más prevalente en mujeres (proporción varón:mujer de 1:2) y la cuarta década es la media de edad a la cual se manifiesta. En la mayor encuesta realizada hasta el momento, más del 20% de los pacientes tenían MG ocular y, entre aquellos con síntomas generalizados, la mayoría presentaba síntomas leves o moderados.⁹⁸ El cuadro clínico resultó más grave en los pa-

cientes seropositivos dobles (con anticuerpos anti-LRP4 y anti-AChR o anti-LRP4 y anti-MuSK) y las crisis respiratorias fueron más comunes, en particular, en los pacientes con anticuerpos anti-LRP4 y anti-MuSK.⁹⁸ Hasta la fecha, no ha sido reportada la presencia de timomas en pacientes con anticuerpos anti-LRP4, mientras que la hiperplasia tímica fue informada en algunos casos.

Se ha comprobado que el tratamiento con inhibidores de la AChE e inmunosupresores es efectivo.⁹⁸ En función de los datos disponibles hasta el momento, la MG con anticuerpos anti-LRP4 parece asemejarse a la MG con anticuerpos anti-AChR más que a la MG con anticuerpos anti-MuSK, en cuanto a su presentación clínica y su respuesta terapéutica.

Reportes recientes dan cuenta del hallazgo de anticuerpos anti-LRP4 en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con esclerosis lateral amiotrófica (ELA).⁹⁹ Adicionalmente, el índice de positividad de anticuerpos anti-LRP4 en los individuos con ELA fue mucho mayor que el hallado en los pacientes con MG (23% vs 1-2%),⁹⁹ lo que siembra dudas acerca de la especificidad de estos anticuerpos.

MG CON ANTICUERPOS ANTI-AChR AGRUPADOS

Un avance significativo en el diagnóstico inmunológico de la MG fue la demostración de la presencia de anticuerpos séricos dirigidos contra los AChR agrupados. La observación de que algunos pacientes con hallazgo negativo de anticuerpos anti-AChR en el RIA tenían un cuadro clínico indistinguible de la MG con anticuerpos anti-AChR, sugirió la posible existencia de anticuerpos incapaces de unirse a los AChR en solución, pero capaces de unirse a los AChR densamente agrupados, como sucede in vivo.²⁵ Para comprobar esta hipótesis, Vincent y colaboradores usaron células HEK transfectadas con ADN de subunidades de AChR y rapsina para obtener sobre la superficie celular agrupamientos de AChR similares a los presentes en la UNM. Mediante este sensible ensayo celular fueron capaces de detectar anticuerpos anti-AChR en el 50-60% de los pacientes previamente diagnosticados como seronegativos dobles (sin hallazgos de anticuerpos anti-AChR y anti-MuSK en el RIA), incluidos algunos casos de enfermedad puramente ocular.^{25,100-101}

Los anticuerpos anti-AChR agrupados son mayormente IgG1²⁵ y desencadenan la activación del complemento. Ratones que recibieron transferencia pasiva de IgG purificada de pacientes con anticuerpos anti-AChR agrupados mostraron una reducción significativa de los potenciales en miniatura de placa terminal y una menor expresión de AChR, en asociación con el depósito de complemento en las placas terminales.¹⁰¹

El hallazgo de que algunos pacientes con anticuerpos anti-AChR agrupados presentan hiperplasia tímica sugiere

que el timo podría desempeñar un rol patogénico similar al que tiene en los pacientes con MG con anticuerpos anti-AChR.²⁵ Hasta la fecha, no se ha investigado la respuesta clínica a la timectomía en este subgrupo de pacientes.

En un estudio multicéntrico recientemente realizado en Francia, el 16% de los pacientes sin anticuerpos anti-AChR y anti-MuSK tenían anticuerpos anti-AChR agrupados. En esta serie, se hallaron hiperplasia tímica y timoma (en un caso aislado). Todos los pacientes tenían compromiso generalizado y mejoraron al ser tratados con inhibidores de la AChE e inmunosupresores.¹⁰²

MG CON OTROS ANTICUERPOS

Recientemente, se han identificado anticuerpos anti-agrina, anti-cortactina y anti-ColQ en pacientes con MG. Hasta ahora, no ha sido comprobada la patogénesis de los mismos en modelos animales.

Diferentes estudios han reportado, en un total de 34 pacientes, la presencia de anticuerpos anti-agrina, con frecuencia asociados con otros anticuerpos específicos y, mayormente, con anticuerpos anti-AChR.^{22-23,103} El suero de los pacientes con anticuerpos anti-agrina inhibió la fosforilación de la MuSK inducida por agrina y el agrupamiento de los AChR en los miotubos.²² Se han reportado datos clínicos de 7 de estos casos:²³ la enfermedad fue más prevalente en mujeres; la edad de inicio varió entre 30 y 83 años; y todos los pacientes tenían síntomas generalizados.

La cortactina es un sustrato de la tirosina quinasa y un regulador del montaje de la F-actina, que actúa en el sentido de la agrina y la MuSK promoviendo el agrupamiento de los AChR.¹⁰⁴ En un estudio, se hallaron anticuerpos anti-cortactina en el 19,7% de los pacientes con MG seronegativa (sin anticuerpos anti-AChR y anti-MuSK), pero también en el 4,8% de los pacientes con MG seropositiva, el 12,5% de los pacientes con otras enfermedades autoinmunes y el 5,2% de los controles normales.²⁴ Los pacientes con anticuerpos anti-cortactina fueron mayormente mujeres con enfermedad generalizada.

Los anticuerpos anti-ColQ fueron detectados en 12 de 415 pacientes (2,9%) con MG y 1 de 43 controles sanos. Todos los pacientes con anticuerpos anti-ColQ fueron mujeres, en particular con enfermedad generalizada. En 7 de esos casos también se detectaron anticuerpos anti-AChR o anti-MuSK.¹⁰⁵

CONCLUSIÓN

La MG sin anticuerpos anti-AChR detectables en las pruebas de laboratorio estándar es una entidad heterogénea, en la cual pueden estar involucrados diferentes anticuerpos específicos.

Los anticuerpos anti-MuSK son los más comunes e

identifican una enfermedad que difiere en varios aspectos de la MG típica. Por su parte, la enfermedad asociada con anticuerpos dirigidos contra los AChR agrupados tiene una patogénesis similar (incluido el rol del timo) a la MG con anticuerpos anti-AChR y desde el punto de vista clínico se caracteriza causar debilidad leve.

La especificidad de los anticuerpos dirigidos contra otros antígenos de la placa terminal, como LRP4, agrina, cortactina y ColQ, todavía es incierta. La MG con anticuerpos anti-LRP4 ha sido reportada en el 18% de los pacientes seronegativos dobles (sin anticuerpos anti-AChR y anti-MuSK) y los hallazgos clínicos parecen ser más parecidos a los de la MG con anticuerpos anti-AChR que a los de la MG con anticuerpos anti-MuSK. La patogénesis de otros anticuerpos no ha sido probada en modelos animales.

Referencias

1. Lindstrom J. An assay for antibodies to human acetylcholine receptor in serum from patients with myasthenia gravis. *Clin Immunol Immunopathol* 1977;7:36-43.
2. Drachman DB, Angus CW, Adams RN, Michelson JD, Hoffman GJ. Myasthenic antibodies cross-link acetylcholine receptors to accelerate degradation. *N Engl J Med* 1978;298:1116-1122.
3. Lennon VA, Seybold ME, Lindstrom JM, Cochrane C, Ulevitch R. Role of complement in the pathogenesis of experimental autoimmune myasthenia gravis. *J Exp Med* 1978;147:973-983.
4. Engel AG, Sakakibara H, Sahashi K, Lindstrom JM, Lambert EH, Lennon VA. Passively transferred experimental autoimmune myasthenia gravis. Sequential and quantitative study of the motor end-plate fine structure and ultrastructural localization of immune complexes (IgG and C3), and of the acetylcholine receptor. *Neurology* 1979;29:179-188.
5. Compston DA, Vincent A, Newsom-Davis J, Batchelor JR. Clinical, pathological, HLA antigen and immunological evidence for disease heterogeneity in myasthenia gravis. *Brain* 1980;103:579-601.
6. Vincent A, Newsom-Davis J. Acetylcholine receptor antibody characteristics in myasthenia gravis. I. Patients with generalized myasthenia or disease restricted to ocular muscles. *Clin Exp Immunol* 1982;49:257-265.
7. Limburg PC, The TH, Hummel-Tappel E, Oosterhuis HJGH. Anti-acetylcholine receptor antibodies in myasthenia gravis. Part 1. Relation to clinical parameters in 250 patients. *J Neurol Sci* 1983;58:357-370.
8. Soliven BC, Lange DJ, Penn AS, et al. Seronegative myasthenia gravis. *Neurology* 1988;38:514-517.
9. Mossman S, Vincent A, Newsom-Davis J. Myasthenia gravis without acetylcholine-receptor antibody: a distinct disease entity. *Lancet* 1986;1:116-119.
10. Burges J, Vincent A, Molenaar PC, Newsom-Davis J, Peers C, Wray D. Passive transfer of seronegative myasthenia gravis to mice. *Muscle Nerve* 1994;17:1393-1400.
11. Buffer J, Pitz R, Czep M, Wick M, Franke C. Purified IgG from seropositive and seronegative patients with myasthenia gravis reversibly blocks currents through nicotinic acetylcholine receptor channels. *Ann Neurol* 1998;43:458-464.
12. Vincent A, Li Z, Hart A, et al. Seronegative myasthenia gravis.

- Evidence for plasma factor(s) interfering with acetylcholine receptor function. *Ann NY Acad Sci* 1993;681:529-538.
13. Evoli A, Batocchi AP, Lo Monaco M, et al. Clinical heterogeneity of seronegative myasthenia gravis. *Neuromuscul Disord* 1996;6:155-161.
 14. Birmanns B, Brenner T, Abramsky O, Steiner I. Seronegative myasthenia gravis: clinical features, response to therapy and synthesis of acetylcholine receptor antibodies in vitro. *J Neurol Sci* 1991;102:184-189.
 15. Verma PK, Oger J. Seronegative generalized myasthenia gravis: low frequency of thymic pathology. *Neurology* 1992;42:586-589.
 16. Oh SJ. Electrophysiological characteristics in seronegative myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci* 1993;681:584-587.
 17. Hoch W, McConville J, Helms S, Newsom-Davis J, Melms A, Vincent A. Autoantibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. *Nat Med* 2001;7:365-368.
 18. Zhang B, Luo S, Wang Q, Suzuki T, Xiong WC, Mei L. LRP4 serves as a coreceptor of agrin. *Neuron* 2008;60:285-297.
 19. Kim N, Stiegler AL, Cameron TO, et al. LRP4 is a receptor for agrin and forms a complex with MuSK. *Cell* 2008;135:334-342.
 20. Higuchi O, Hamuro J, Motomura M, Yamanashi Y. Autoantibodies to low-density lipoprotein receptor-related protein 4 in myasthenia gravis. *Ann Neurol* 2011;69:418-422.
 21. Shen C, Lu Y, Zhang B, et al. Antibodies against low-density lipoprotein receptor-related protein 4 induce myasthenia gravis. *J Clin Invest* 2013;123:5190-5202.
 22. Zhang B, Shen C, Bealmear B, et al. Autoantibodies to agrin in myasthenia gravis patients. *PLoS One* 2014;9:e91816.
 23. Gasperi C, Melms A, Schoser B, et al. Anti-agrin autoantibodies in myasthenia gravis. *Neurology* 2014;82:1976-1983.
 24. Gallardo E, Martínez-Hernández E, Titulaer MJ, et al. Cortactin autoantibodies in myasthenia gravis. *Autoimmun Rev* 2014;13:1003-1007.
 25. Leite MI, Jacob S, Viegas S, et al. IgG1 antibodies to acetylcholine receptors in 'seronegative' myasthenia gravis. *Brain* 2008;131:1940-1952.
 26. Burden SJ, Yumoto N, Zhang W. The role of MuSK in synapse formation and neuromuscular disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2013;5:a009167.
 27. Yumoto N, Kim N, Burden SJ. LRP4 is a retrograde signal for presynaptic differentiation at neuromuscular synapses. *Nature* 2012;489:438-442.
 28. Zong Y, Jin R. Structural mechanisms of the agrin-LRP4-MuSK signaling pathway in neuromuscular junction differentiation. *Cell Mol Life Sci* 2013;70:3077-3088.
 29. Stiegler AL, Burden SJ, Hubbard SR. Crystal structure of the agrin-responsive immunoglobulin-like domains 1 and 2 of the receptor tyrosine kinase MuSK. *J Mol Biol* 2006;364:424-433.
 30. Zhang W, Coldefy AS, Hubbard SR, Burden SJ. Agrin binds to the N-terminal region of LRP4 protein and stimulates association between LRP4 and the first immunoglobulin-like domain in muscle-specific kinase (MuSK). *J Biol Chem* 2011;286:40624-40630.
 31. Hubbard SR, Gnanasambandan K. Structure and activation of MuSK, a receptor tyrosine kinase central to neuromuscular junction formation. *Biochim Biophys Acta* 2013;1834:2166-2169.
 32. Bergamin E, Hallock PT, Burden SJ, Hubbard SR. The cytoplasmic adaptor protein Dok7 activates the receptor tyrosine kinase MuSK via dimerization. *Mol Cell* 2010;39:100-109.
 33. Cartaud A, Strohlic L, Guerra M, et al. MuSK is required for anchoring acetylcholinesterase at the neuromuscular junction. *J Cell Biol* 2004;165:505-515.
 34. Karmouch J, Dobbertin A, Sigoillot S, Legay C. Developmental consequences of the ColQ/MuSK interactions. *Chem Biol Interact* 2013;203:287-291.
 35. Zong Y, Zhang B, Gu S, et al. Structural basis of the agrin-LRP4-MuSK signaling. *Genes Dev* 2012;26:247-258.
 36. Díaz-Manera J, Rojas-García R, Gallardo E, et al. Antibodies to AChR, MuSK and VGKC in a patient with myasthenia gravis and Morvan's syndrome. *Nat Clin Pract Neurol* 2007;3:405-410.
 37. Oh SJ. Muscle-specific receptor tyrosine kinase antibody positive myasthenia gravis current status. *J Clin Neurol* 2009;5:53-64.
 38. Niks EH, Kuks JB, Verschuuren JJ. Epidemiology of myasthenia gravis with anti-muscle specific kinase antibodies in the Netherlands. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:417-418.
 39. Tsiamalos P, Kordas G, Kokla A, Poulas K, Tzartos SJ. Epidemiological and immunological profile of muscle-specific kinase myasthenia gravis in Greece. *Eur J Neurol* 2009;16:925-930.
 40. Niks EH, Kuks JB, Roep BO, et al. Strong association of MuSK antibody-positive myasthenia gravis and HLA-DR14-DQ5. *Neurology* 2006;66:1772-1774.
 41. Bartoccioni E, Scuderi F, Augugliaro A, et al. HLA class II allele analysis in MuSK-positive myasthenia gravis suggests a role for DQ5. *Neurology* 2009;72:195-197.
 42. Alahgholi-Hajibehzad M, Yilmaz V, Gülsen-Parman Y, et al. Association of HLA-DRB1*14, -DRB1*16 and -DQB1*05 with MuSK-myasthenia gravis in patients from Turkey. *Hum Immunol* 2013;74:1633-1635.
 43. Nikolic AV, Andric ZP, Simonovic RB, et al. High frequency of DQB1*05 and absolute absence of DRB1*13 in muscle-specific tyrosine kinase positive myasthenia gravis. *Eur J Neurol* 2015;22:59-63.
 44. McConville J, Farrugia ME, Beeson D, et al. Detection and characterization of MuSK antibodies in seronegative myasthenia gravis. *Ann Neurol* 2004;55:580-584.
 45. Gomez AM, Van Den Broeck J, Vrolix K, et al. Antibody effector mechanisms in myasthenia gravis-pathogenesis at the neuromuscular junction. *Autoimmunity* 2010; 43:353-370.
 46. Niks EH, Van LY, Leite MI, et al. Clinical fluctuations in MuSK myasthenia gravis are related to antigen-specific IgG4 instead of IgG1. *J Neuroimmunol* 2008;195:151-156.
 47. Díaz-Manera J, Martínez-Hernández E, Querol L, et al. Long-lasting treatment effect of rituximab in MuSK myasthenia. *Neurology* 2012;78:189-193.
 48. Mori S, Yamada S, Kubo S, et al. Divalent and monovalent autoantibodies cause dysfunction of MuSK by distinct mechanisms in a rabbit model of myasthenia gravis. *J Neuroimmunol* 2012;244:1-7.
 49. Mori S, Kubo S, Akiyoshi T, et al. Antibodies against muscle-specific kinase impair both presynaptic and postsynaptic functions in a murine model of myasthenia gravis. *Am J Pathol* 2012;180:798-810.

50. Klooster R, Plomp JJ, Huijbers MG, et al. Muscle-specific kinase myasthenia gravis IgG4 autoantibodies cause severe neuromuscular junction dysfunction in mice. *Brain* 2012;135:1081-1101.
51. Shigemoto K, Kubo S, Jie C, et al. Myasthenia gravis experimentally induced with muscle-specific kinase. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1132:93-98.
52. Punga AR, Lin S, Oliveri F, Meinen S, Ruegg MA. Muscle-selective synaptic disassembly and reorganization in MuSK antibody positive MG mice. *Exp Neurol* 2011;230:207-217.
53. Cole RN, Reddel SW, Gervásio OL, Phillips WD. Anti-MuSK patient antibodies disrupt the mouse neuromuscular junction. *Ann Neurol* 2008;63:782-789.
54. Viegas S, Jacobson L, Waters P, et al. Passive and active immunization models of MuSK-Ab positive myasthenia: electrophysiological evidence for pre and postsynaptic defects. *Exp Neurol* 2012;234:506-512.
55. Kawakami Y, Ito M, Hirayama M, et al. Anti-MuSK autoantibodies block binding of collagen Q to MuSK. *Neurology* 2011;77:1819-1826.
56. Huijbers MG1, Zhang W, Klooster R, et al. MuSK IgG4 autoantibodies cause myasthenia gravis by inhibiting binding between MuSK and LRP4. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013;110:20783-20788.
57. Caress JB, Hunt CH, Batish SD. Anti-MuSK myasthenia gravis presenting with purely ocular findings. *Arch Neurol* 2005;62:1002-1003.
58. Chan JW, Orrison WW. Ocular myasthenia: a rare presentation with MuSK antibody and bilateral extraocular muscle atrophy. *Br J Ophthalmol* 2007;91:842-843.
59. Evoli A, Tonali PA, Padua L, et al. Clinical correlates with anti-MuSK antibodies in generalized seronegative myasthenia gravis. *Brain* 2003;126:2304-2311.
60. Lavnrcic D, Losen M, Vujic A, et al. The features of myasthenia gravis with autoantibodies to MuSK. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1099-1102
61. Deymeier F, Gungor-Tuncer O, Yilmaz V, et al. Clinical comparison of anti-MuSK- vs antiAChR-positive and seronegative myasthenia gravis. *Neurology* 2007;68:609-611.
62. Pasnoor M, Wolfe GI, Nations S, et al. Clinical findings in MuSK-antibody positive myasthenia gravis: a U.S. experience. *Muscle Nerve* 2010;41:370-374.
63. Farrugia ME, Robson MD, Clover L, et al. MRI and clinical studies of facial and bulbar muscle involvement in MuSK antibody-associated myasthenia gravis. *Brain* 2006;129:1481-1492.
64. Ishii W, Matsuda M, Okamoto N, et al. Myasthenia gravis with anti-MuSK antibody, showing progressive muscular atrophy without blepharoptosis. *Intern Med* 2005;44: 671-672.
65. Zouvelou V, Rentzos M, Toulas P, Evdokimidis I. MRI evidence of early muscle atrophy in MuSK positive myasthenia gravis. *J Neuroimaging* 2011;21:303-305.
66. Nikolić AV, Bačić GG, Daković MZ, et al. Myopathy, muscle atrophy and tongue lipid composition in MuSK myasthenia gravis. *Acta Neurol Belg* 2015 Sep;115(3)361-5.
67. Sanders DB, Juel VC. MuSK-antibody positive myasthenia gravis: questions from the clinic. *J Neuroimmunol* 2008;91:273-283.
68. Wolfe GI, Oh SJ. Clinical phenotype of muscle-specific tyrosine kinase-antibody-positive myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci* 2008;1132:71-75.
69. Sanders DB, El-Salem K, Massey JM, McConville J, Vincent A. Clinical aspects of MuSK antibody positive seronegative MG. *Neurology* 2003;60:1978-1980.
70. Zhou L, McConville J, Chaudhry V, et al. Clinical comparison of muscle-specific tyrosine kinase (MuSK) antibody-positive and -negative myasthenic patients. *Muscle Nerve* 2004;30:55-60.
71. Read DJC, Leigh J. Blood-brain tissue PCO2 relationships and ventilation during rebreathing. *Journal of Applied Physiology* 1967;23:53-70.
72. Nogues M, Roncoroni A, Benarroch E. Breathing control in neurological diseases. *Clin Auton Res* 2002;12:440-449.
73. Guptill JT, Sanders DB. Update on muscle-specific tyrosine kinase antibody positive myasthenia gravis. *Curr Opin Neurol* 2010;23:530-535.
74. Hatanaka Y, Hemmi S, Morgan MB, et al. Nonresponsiveness to anticholinesterase agents in patients with anti-MuSK-antibody positive MG. *Neurology* 2005;65:1508-1509.
75. Stickler DE, Massey JM, Sanders DB. MuSK-antibody positive myasthenia gravis: clinical and electrodiagnostic patterns. *Clin Neurophysiol* 2005;116:2065-2068
76. Padua V, Tonali P, Aprile I, Caliandro P, Bartoccioni E, Evoli A. Seronegative myasthenia gravis: comparison of neurophysiological picture in MuSK+ and MuSK- patients. *Eur J Neurol* 2006;13:273-276.
77. Farrugia ME, Kennett RP, Hilton-Jones D, Newsom-Davis J, Vincent A. Quantitative EMG of facial muscles in myasthenia patients with MuSK antibodies. *Clin Neurophysiol* 2007;118:267-277.
78. Simon NG, Reddel SW, Kiernan MC, Layzer R. Muscle-specific kinase antibodies: a novel cause of peripheral nerve hyperexcitability? *Muscle Nerve* 2013;48:819-823.
79. Morsch M, Reddel SW, Ghazanfari N, Toyka KV, Phillips WD. Pyridostigmine but not 3,4-diaminopyridine exacerbates ACh receptor loss and myasthenia induced in mice by muscle-specific kinase autoantibody. *J Physiol* 2013;591:2747-2762.
80. Mori S, Kishi M, Kubo S, et al. 3,4-Diaminopyridine improves neuromuscular transmission in a MuSK antibody-induced mouse model of myasthenia gravis. *J Neuroimmunol* 2012;245:75-78.
81. Ghazanfari N, Morsch M, Tse N, Reddel SW, Phillips WD. Effects of the β_2 -adrenoceptor agonist, albuterol, in a mouse model of anti-MuSK myasthenia gravis. *PLoS One* 2014;9:e87840.
82. El-Salem K, Yassin A, Al-Hayk K, Yahya S, Al-Shorafat D, Dahbour SS. Treatment of MuSK-associated myasthenia gravis. *Curr Treat Options Neurol* 2014;16:283.
83. Reddel SW, Morsch M, Phillips WD. Clinical and scientific aspects of muscle-specific tyrosine kinase-related myasthenia gravis. *Curr Opin Neurol* 2014;27:558-565.
84. Evoli A, Alboini PE, Bissonni A, Mastroianni A, Bartoccioni E. Management challenges in muscle-specific tyrosine kinase myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci* 2012;1274:86-91.
85. Takahashi H, Kawaguchi N, Ito S, Nemoto Y, Hattori T, Kuwabara S. Is tongue atrophy reversible in anti-MuSK myasthenia gravis? Six-year observation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:701-702.

86. Guptill JF, Sanders DB, Evoli A. Anti-MuSK antibody myasthenia gravis: clinical findings and response to treatment in two large cohorts. *Muscle Nerve* 2011;44:36-40.
87. Marx A, Pfister F, Schalke B, Saruhan-Direskeneli G, Melms A, Ströbel P. The different roles of the thymus in the pathogenesis of the various myasthenia gravis subtypes. *Autoimmun Rev* 2013;12:875-884.
88. Diaz A, Black E, Dunning J. Is thymectomy in non-thymomatous myasthenia gravis of any benefit? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2014;18:381-389.
89. Lauriola L, Ranelletti F, Maggiano N, et al. Thymus changes in anti-MuSK-positive and -negative myasthenia gravis. *Neurology* 2005;64:536-538.
90. Leite MI, Ströbel P, Jones M, et al. Fewer thymic changes in MuSK antibody-positive than in MuSK antibody-negative MG. *Ann Neurol* 2005;57:444-448.
91. Oh SJ, Morgan MB, Lu L, et al. Different characteristic phenotypes according to antibody in myasthenia gravis. *Clin Neuromuscul Dis* 2012;14:57-65.
92. Suh J, Goldstein JM, Nowak RJ. Clinical characteristics of refractory myasthenia gravis patients. *Yale J Biol Med* 2013;86:255-260.
93. Lin PT, Martin BA, Weinacker AB, So YT. High-dose cyclophosphamide in refractory myasthenia gravis with MuSK antibodies. *Muscle Nerve* 2006;33:433-435.
94. Drachman DB, Adams RN, Hu R, Jones RJ, Brodsky RA. Rebooting the immune system with high-dose cyclophosphamide for treatment of refractory myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci* 2008;1132:305-314.
95. Querol L, Illa I. Myasthenia gravis and the neuromuscular junction. *Curr Opin Neurol* 2013;26:459-465.
96. Benveniste O, Hilton-Jones D. Rituximab in the treatment of myasthenia gravis. *Eur Neurol Rev* 2010;5: 95-100.
97. Iorio R, Damato V, Alboini PE, Evoli A. Efficacy and safety of rituximab for myasthenia gravis: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Epub* 2015 May;262(5)115-9.
98. Zhang B, Tzartos JS, Belimezi M, et al. Autoantibodies to lipoprotein-related protein 4 in patients with double-seronegative myasthenia gravis. *Arch Neurol* 2012;69:445-451.
99. Pevzner A, Schoser B, Peters K, et al. Anti-LRP4 autoantibodies in AChR- and MuSK-antibody-negative myasthenia gravis. *J Neurol* 2012;259:427-435.
100. Zisimopoulou P, Evangelakou P, Tzartos J, et al. A comprehensive analysis of the epidemiology and clinical characteristics of anti-LRP4 in myasthenia gravis. *J Autoimmun* 2014;52:139-145.
101. Tzartos JS, Zisimopoulou P, Rentzos M, et al. LRP4 antibodies in serum and CSF from amyotrophic lateral sclerosis patients. *Ann Clin Transl Neurol* 2014;1:80-87.
102. Vincent A, Waters P, Leite MI, et al. Antibodies identified by cell-based assays in myasthenia gravis and associated diseases. *Ann NY Acad Sci* 2012;1274:92-98.
103. Jacob S, Viegas S, Leite MI, et al. Presence and pathogenic relevance of antibodies to clustered acetylcholine receptor in ocular and generalized myasthenia gravis. *Arch Neurol* 2012;69:994-1001.
104. Devic P, Petiot P, Simonet T, et al. Antibodies to clustered acetylcholine receptor: expanding the phenotype. *Eur J Neurol* 2014;21:130-134.
105. Cossin J, Belaya K, Zoltowska K, et al. The search for new antigens in myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci* 2012;1275:123-128.
106. Madhavan R, Gong ZL, Ma JJ, Chan AV, Peng HB. The function of cortactin in the clustering of acetylcholine receptors at the vertebrate neuromuscular junction. *PLoSOne* 2009;4:e8478.
107. Zoltowska Katarzyna M, Belaya K, Leite M, Patrick W, Vincent A, Beeson D. Collagen Q - a potential target for autoantibodies in myasthenia gravis. *J Neurol Sci* 2015;348:241-244.

CAPÍTULO 10

Miastenia gravis juvenil

Claudio G. Mazia y Marcela García Erro

INTRODUCCIÓN

Los progresos en el conocimiento de la fisiopatología, el diagnóstico y el tratamiento de la miastenia gravis (MG) sugieren considerar esta entidad como una patología compleja. Las particularidades clínicas e inmunológicas, los datos demográficos y las respuestas a la terapéutica han permitido discernir las características de la enfermedad en diferentes grupos etarios, las que se deben tomar en cuenta en el momento de la evaluación.

El presente capítulo detalla las particularidades propias de la subpoblación con MG juvenil, es decir, aquellos pacientes en los que la enfermedad se manifiesta entre el nacimiento y los 18 años de edad.¹ Excluye los casos de miastenia neonatal por su carácter transitorio (véase el cap. 12) y los síndromes miasténicos congénitos por no ser autoinmunes. Ambas entidades pueden presentarse en el mismo rango etario y se deben incluir entre los diagnósticos diferenciales.

Entre los aspectos a considerar en la subpoblación con MG juvenil son de relevancia: a) las características demográficas; b) las características del sistema inmune; c) los signos clínicos atípicos; d) las probabilidades de remisión; e) la frecuencia de anticuerpos dirigidos contra los receptores de acetilcolina (AChR); f) las descripciones de anticuerpos anti-tirosina quinasa específica de músculo (MuSK, por su sigla en inglés) en la infancia; g) los diagnósticos diferenciales prevalentes; y h) las recomendaciones terapéuticas basadas en las respuestas clínicas y los efectos adversos a largo plazo.

EPIDEMIOLOGÍA

La primera descripción de lo que actualmente se define como MG juvenil fue realizada por Erb en 1879.² Es una entidad poco frecuente, con significativas diferencias étnicas y geográficas, según los datos demográficos reportados. Mientras que en la población caucásica la incidencia de MG juvenil es de 1-5 por 10⁵ por año,³ lo cual constituye un 10% de los casos de MG diagnosticados, en las poblaciones asiáticas originarias el 50% de los casos de MG ocurren en niños de entre 5 y 10 años,⁴⁻⁵ y en los casos de comienzo prepuberal, no hay diferencias en la incidencia entre varones y mujeres. Informes recientes dan cuenta de diferencias intraétnicas, que a su vez relativizan los datos previamente publicados.⁶ Los casos de comienzo pospuberal y los que se inician en la adultez concuerdan en sus características, observándose mayor incidencia en mujeres que en varones.

Los períodos que transcurren desde el nacimiento hasta la madurez comprenden la etapa neonatal, la infancia, la niñez y la adolescencia. Cada uno de estos períodos se distingue por sus características físicas, psicológicas y sociales muy diferenciadas (cuadro 10-1). Para detectar indicios de la enfermedad durante la lactancia y la primera infancia, es importante considerar la deambulación, la alimentación, la locución y la expresión verbal. Durante el período escolar, hay que prestar atención a las manifestaciones de intolerancia al ejercicio físico, así como también a las dificultades en la lectura y la escritura. Finalmente, la pubertad es uno de los períodos con mayor dinamismo, durante el cual el individuo experimenta marcados cambios psíquicos, anatómicos y fisiológicos. En esta etapa suelen

Cuadro 10-1. Etapas evolutivas

- Período neonatal (0 a 30 días)
- Período posnatal
 - Lactante (1 mes a 1 año)
 - Primera infancia (1 a 3 años)
 - Pre escolar (3 a 6 años)
 - Escolar/adolescencia (6 a 11 años)
 - Período puberal (12 a 17 años)

iniciarse, según las características culturales y religiosas de la población, las relaciones sexuales y eventualmente se pueden encontrar casos de MG durante el embarazo, que requieren una especial atención.

CARACTERÍSTICAS DEL SISTEMA INMUNE Y LA AUTOINMUNIDAD EN LA INFANCIA Y LA NIÑEZ

Los cambios en el medio ambiente que se producen luego del nacimiento requieren que el sistema inmune, el cual durante el crecimiento fetal permanece tolerante a los autoantígenos maternos, se adapte a los nuevos antígenos y produzca una rápida transformación para generar una adecuada respuesta. La evolución y el desarrollo normales del sistema inmunológico, tanto durante el crecimiento fetal como en el período neonatal, son de importancia para comprender las particularidades de la respuesta autoinmune durante la infancia y la niñez.

El sistema inmune comprende la **inmunidad innata**, que es la primera respuesta inespecífica contra moléculas patógenas, y la **inmunidad adquirida**, que brinda una respuesta “a medida” para reaccionar ante antígenos específicos. Numerosos genes están involucrados en la generación de ambas respuestas, así como también en la interacción entre éstas.⁷

En el recién nacido, los neutrófilos, células involucradas en la respuesta inmune innata, muestran una reducción cualitativa de su actividad, que se expresa mediante una débil actividad bactericida, una menor respuesta ante los estímulos inflamatorios⁸ y una pobre adhesión a las células endoteliales, que resulta en reducción de la quimiotaxis.⁹ Los otros componentes del sistema inmune innato son los monocitos, los macrófagos y las células dendríticas. En conjunto, estas subpoblaciones de linfocitos son conocidas como células mieloides. La disminución de su capacidad funcional para responder a los estímulos de las moléculas patógenas podría estar relacionada con el diferente origen de sus precursores, así como también con las características particulares de la microflora.¹⁰ Por último, se ha comprobado que, en el recién nacido, los niveles de complemento son entre un 10 y 80% más bajos que los niveles hallados en la

población adulta.¹¹ En conclusión, en el niño, el recién nacido a término y particularmente en el recién nacido prematuro, la inmunidad innata muestra una respuesta tenue o reducida, que hace que esta población sea en especial susceptible a las infecciones virales y bacterianas.¹¹

La inmunidad adquirida también presenta ciertas particularidades. Entre ellas, cabe destacar la mayor auto-tolerancia mediada por los linfocitos T reguladores,¹² el menor reconocimiento de autoantígenos y la respuesta disminuida a los antígenos exógenos.¹¹ Recientemente, se ha identificado una subpoblación de linfocitos T, que expresan tanto las subunidades gamma y delta como las subunidades innatas alfa y beta del receptor T de membrana, los cuales se denominan linfocitos T asesinos no variables (iNKT, por su sigla en inglés).¹³ Estos linfocitos, que actúan como intermediarios entre la inmunidad innata y la adquirida, tienen no sólo la capacidad de colaborar para que los linfocitos B reaccionen de manera puramente innata ante un único glicolípido patógeno, sino también la de estimular indirectamente la proliferación de linfocitos B y la subsecuente producción de anticuerpos, actuando en forma de inmunidad adquirida. Asimismo, se ha descrito una subpoblación de linfocitos B reguladores, también conocidos como B10, que tienen la propiedad de activar –entre otras– las células iNKT, secretar interleuquina 10 (IL-10)¹⁴ e inhibir la respuesta inmune. Se ha comprobado que en los niños con enfermedades autoinmunes ocurre una disminución tanto en el número de linfocitos B reguladores como en la concentración de IL-10.¹⁵ La síntesis de anticuerpos requiere la participación de células T colaboradoras que, por medio del receptor T asociado a co-receptores (CD28-CD40) en el contexto del antígeno mayor de histocompatibilidad, interactúan con células B específicas de antígeno. Las células B neonatales expresan bajos niveles de estos co-receptores, lo que limita su capacidad de responder mediante anticuerpos específicos.¹⁶

En resumen, como se mencionó previamente, el sistema inmune del recién nacido y el niño tiene particularidades que lo diferencian del sistema inmune del adulto. Estas características, dadas por el predominio de la inmunidad innata, la falta de madurez de la inmunidad adquirida y la adaptación al medio ambiente, explican la mayor susceptibilidad de este grupo etario a contraer infecciones¹⁷ y, como contrapartida, la menor incidencia de enfermedades autoinmunes.^{18,19}

CUADRO CLÍNICO Y EVOLUCIÓN

De acuerdo con la edad de presentación, la MG juvenil se divide en prepuberal (se manifiesta en individuos menores de 12 años) o pospuberal (se manifiesta en individuos mayores de 12 años).²⁰ Sus principales síntomas son, al igual que en los adultos, la fatigabilidad y la debilidad muscular

fluctuantes. Sin embargo, importantes particularidades en la forma de presentación y evolución de la enfermedad, así como en su clasificación, deben ser tomadas en cuenta para lograr un diagnóstico y un seguimiento adecuados.

El compromiso de los músculos extraoculares se manifiesta como ptosis palpebral unilateral o bilateral y/o estrabismo. La ptosis puede hacer que el niño incline la cabeza hacia atrás (“mirada de astrónomo”) para conservar el campo visual. Como consecuencia de la contractura de la musculatura frontal, las cefaleas son bastante frecuentes. El estrabismo fluctuante suele agravarse con el ejercicio y en general se manifiesta al finalizar la jornada escolar, en la que el niño ejercita la lectoescritura. Si el compromiso se limita a la musculatura extraocular, sin evidencia de afección de otros grupos musculares, y se extiende por un lapso de más de 2 años, se clasifica como de clase I o miastenia ocular pura.^{21,22} Se desprende de lo anterior que el grado de severidad y la clasificación definitiva dependen de la evolución del cuadro clínico a partir de la aparición de los primeros síntomas.

Se ha detectado cierta correlación entre las características demográficas y clínicas. En la población pediátrica asiática, en la que se manifiestan el 50% de los casos de MG, las manifestaciones oculares puras se observan en más del 70% de los pacientes y el índice de remisión es elevado, especialmente cuando el comienzo de la enfermedad es prepuberal.^{4,5} El índice de remisión también es elevado en la población caucásica de Estados Unidos, mientras que en la población afroamericana de ese país se reportan una mayor severidad y un menor índice de remisiones.²³ En una serie de 350 casos seguidos durante más de 7 años en el Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez de la ciudad de Buenos Aires, Argentina, el 95% de los pacientes exhibió signos oculares (ptosis unilateral o bilateral) al comienzo de la enfermedad y el porcentaje de remisión fue del 18% en los casos de inicio prepuberal y del 8% en aquellos de inicio postpuberal (Dra. M. García Erro, datos no publicados).

A medida que la enfermedad se extiende y compromete otros grupos musculares, se pueden presentar signos tales como dificultad para masticar sólidos, disfagia, debilidad y fatigabilidad de las extremidades y, en los casos graves, insuficiencia respiratoria restrictiva. La evidencia de generalización puede ser posterior a un cuadro infeccioso o febril de origen indeterminado.²⁰ Las caídas desde su propia altura son frecuentes y uno de los autores (CM) ha observado la presentación de este signo en niños, mientras realizaban actividad física durante la jornada escolar.

La prueba cuantitativa de MG, empleada para establecer el puntaje de severidad en la población adulta, no ha sido convalidada en niños y a criterio de los autores tiene limitada utilidad en esta población.

Como sucede con otras entidades provocadas por la desregulación del sistema inmunológico, es habitual la asociación entre la MG juvenil y otras enfermedades autoinmunes.²⁴ En la serie de casos del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez antes mencionada, dicha asociación se comprobó casi en el 20% de los pacientes (tabla 10-1).

DIAGNÓSTICO

Diagnóstico serológico

Los anticuerpos dirigidos contra los AChR provocan una reacción inflamatoria mediada por el complemento, que causa la alteración y la simplificación de la membrana postsináptica de la placa neuromuscular. La activación de la cascada del complemento ha sido identificada como uno de los principales mecanismos patogénicos de los AChR. Sin embargo, en recién nacidos a término, se ha detectado una marcada reducción de la concentración de complemento circulante, en comparación con la de los adultos,²⁵ que justificaría en parte el curso relativamente benigno de la enfermedad en los pacientes prepuberales. En una pe-

Tabla 10-1. Asociación entre MG juvenil y otras entidades autoinmunes. (Dra. M. García Erro, datos no publicados.)

Entidad asociada	n	%
Diabetes juvenil	2	0,57
Vitíligo	3	0,85
Reacción de injerto contra huésped por trasplante de médula ósea	2	0,57
Síndrome linfoproliferativo autoinmune	1	0,28
Síndrome de Guillain-Barré	1	0,28
Trastornos tiroideos	58	16,57
Síndrome de mala absorción anti-gliadina	3	0,85
Total	70	19,83

queña serie de 3 casos, la concentración de factor activador de células B circulante se correlacionó con la gravedad del cuadro clínico, incluso en aquellos pacientes en los que no se detectaron anticuerpos anti-AChR.²⁶

La identificación positiva de anticuerpos anti-AChR confirma el diagnóstico de MG, aunque se han reportado casos aislados de falsos positivos en pacientes con lupus eritematoso, cirrosis biliar primaria y timoma no asociado con MG y, eventualmente, en parientes asintomáticos de individuos con MG.²⁷ Si aun corroborándose el trastorno de la neurotransmisión, no se detectan anticuerpos anti-AChR en suero, es importante establecer la base autoinmune del proceso subyacente, sobre todo en los pacientes prepuberales con signos compatibles con MG, dado que hasta un 5% de éstos pueden padecer síndromes miasténicos congénitos.²⁸ El radioinmunoensayo (RIA, por su sigla en inglés) es una técnica mucho más sensible que el ensayo de inmunoabsorción ligada a enzimas (ELISA, por su sigla en inglés) para detectar anticuerpos anti-AChR.^{29,30}

En los casos seronegativos, cuando se han descartado otras entidades y se debe corroborar el origen autoinmune de la enfermedad, se puede chequear la presencia de otros anticuerpos. En la niñez y la infancia, los casos de MG con anticuerpos anti-MuSK son raros^{31, 32} y desde un punto de vista clínico no parecen diferir mucho de los descritos en adultos (véase el cap. 9). La detección de anticuerpos de baja afinidad requiere la realización de cultivos celulares, los que actualmente se llevan a cabo en contados centros de referencia. También se han descrito anticuerpos anti-titina, anti-cortactina y anti-LRP4, aunque su valor diagnóstico aún no ha sido del todo establecido.³³⁻³⁶

Diagnóstico farmacológico

El cloruro de edrofonio (Tensilon®) es un inhibidor de la acetilcolinesterasa (AChE) de corta vida media, que se utiliza para revertir transitoriamente los síntomas miasténicos. Debido a la posible presentación de efectos colinérgicos (bradicardia, salivación, trastornos gastrointestinales), la prueba farmacológica no se halla exenta de riesgos y debería ser realizada en un ámbito adecuado, por personal experimentado.

La reversión de la sintomatología (sobre todo, la ocular) suele ser rápida, aunque la prueba carece de especificidad. Esta baja especificidad sumada a sus posibles efectos adversos y la potencial dificultad para interpretar de los resultados positivos han hecho que esta prueba se utilice cada vez con menor frecuencia tanto en la población juvenil como en la adulta. Como alternativa, se pueden obtener similares respuestas con el uso de bromuro de piridostigmina (Mestinon®) (fig. 10-1).

Diagnóstico electrofisiológico

Los estudios electrofisiológicos son los más aptos para comprobar la existencia de una falla en la neurotransmisión. Las técnicas utilizadas son la estimulación repetitiva y la electromiografía (EMG) de fibra única. Cada una de ellas posee ventajas y desventajas, que deben tomarse en cuenta en el momento de su realización en la población juvenil.³⁷

Las principales desventajas de la estimulación repetitiva son las molestias que puede provocar en el niño y las complicaciones técnicas que conlleva su realización. Sin embargo, en manos expertas, es posible reducir ambas dificultades a su mínima expresión y obtener valiosa información tanto para el diagnóstico como para el tratamiento.

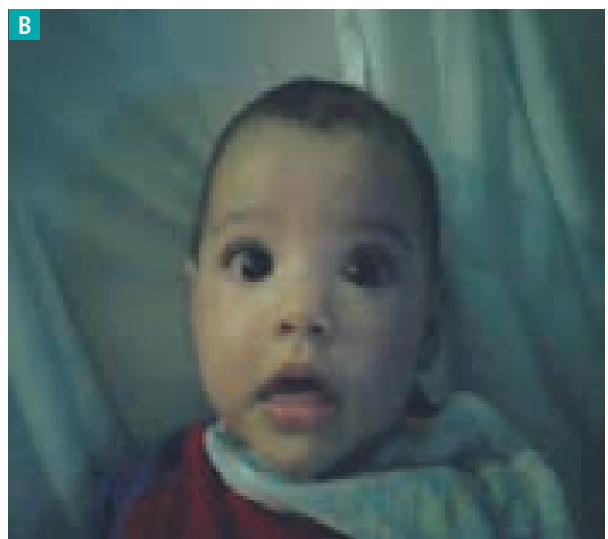
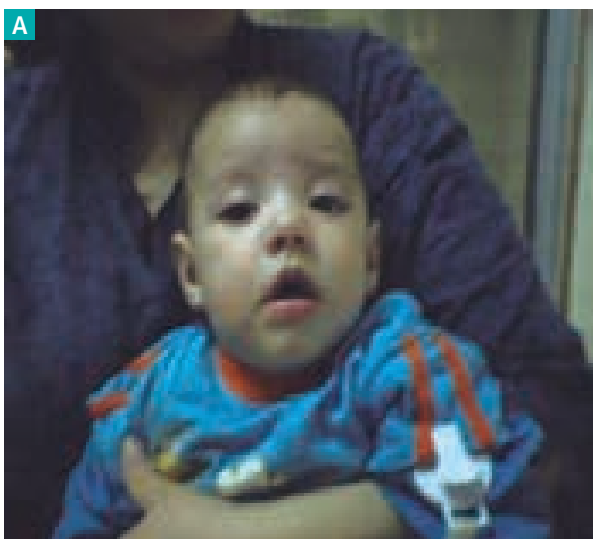


Figura 10-1. Prueba con bromuro de piridostigmina basal (A) y a las 2 horas posingesta (B).

Para realizar el estudio, se debe garantizar que la temperatura ambiental sea adecuada y el niño se encuentre cómodo. Es importante planificar con anticipación el o los músculos a explorar, considerando las ventajas de dicha elección. En los pacientes pospuberales, los músculos a examinar no difieren de los evaluados en los adultos, mientras que en los pacientes prepубerales y en especial en los niños pequeños, el músculo ancóneo es el más accesible para su estudio.³⁸

La evaluación comienza con un estímulo único supra-máximo, el cual permite obtener información acerca de la amplitud y la morfología del potencial de acción muscular compuesto (CMAP, por sigla en inglés). Un CMAP de baja amplitud puede sugerir compromiso presináptico, mientras que un potencial doble puede indicar tanto la persistencia de actividad anti-AChE, si no se ha suspendido adecuadamente la medicación antes de realizar el estudio, como un caso de síndrome miasténico congénito (de canal lento o por deficiencia de AChE).^{39,40} El protocolo continúa con una secuencia corta de estímulos repetitivos a 3-4 Hz, durante la que se mide la amplitud del primer y el tercer o cuarto potencial. Si la diferencia es $\geq 10\%$, el test se considera positivo. Si la probabilidad de que exista un síndrome miasténico es baja, el estudio se completa con un estímulo de alta frecuencia (20 Hz) durante un breve período (3 segundos).³⁷ Cuando el resultado del estudio es negativo, el electrofisiólogo puede optar por explorar un músculo proximal (trapecio) para aumentar las probabilidades de positividad.⁴¹ Los autores prefieren la evaluación del músculo trapecio, pues causa menos incomodidad que la estimulación de los músculos faciales (nasal o frontal).

La EMG de fibra única es un estudio de alta sensibilidad, pero baja especificidad, que sólo se encuentra disponible en centros especializados. Su realización no es recomendable en niños menores de 3 meses, debido a la inmadurez fisiológica de la placa neuromuscular.³⁷ Para esta prueba se utilizan una aguja para estímulo y una aguja concéntrica fina para registro, que se inserta en el músculo orbicular de uno de los párpados. En los adultos, es más habitual la evaluación del músculo frontal, pero en los niños éste resulta muy fino, lo que vuelve la inserción difícil y dolorosa.

Diagnóstico por imágenes

La tomografía computarizada de tórax es de elección para evaluar el timo. La determinación de normalidad o anormalidad requiere de personal especializado y con entrenamiento para evaluar el timo en niños y jóvenes de diferentes edades.

Se sabe que tanto el tamaño como la densidad del timo varían con la edad y que esta glándula adopta su apariencia adulta hacia los 18-20 años de edad. La evaluación debería incluir la configuración, el tamaño, los valores de atenuación y la relación del timo con las estructuras

circundantes.⁴² Mientras que en los niños prepубerales el timo normal suele tener una forma rectangular con laterales bicóncavos o biconvexos, en los niños mayores de 12 años empieza a tener la forma triangular que se observa en la mayoría de los pacientes adultos. Es importante identificar si existe solución de continuidad con las estructuras adyacentes, especialmente la arteria aorta, la arteria subclavia izquierda y el corazón. En algunos casos, para lograr lo anterior, es necesario administrar contraste por vía intravenosa. Raramente, la glándula normal se extiende más allá de la región anterosuperior del mediastino, aunque en algunos casos aislados se la identifica en el área paratraqueal retrocaval y se la confunde con la estructura cardíaca. El tamaño no es indicación en sí mismo de patología subyacente, pero se debe considerar para establecer si nos hallamos frente a una imagen patológica y si la forma de las estructuras subyacentes está o no preservada.

En cuanto a los valores de atenuación del timo normal, éstos declinan con la edad. Durante el primer año de vida, la glándula es más hiperintensa que la pared torácica y el corazón, y en los niños mayores de 1 año aparece isodensa respecto de dichas estructuras. Esta diferencia se debe a la infiltración fisiológica de grasa, que ocurre de forma progresiva.

Aunque el hallazgo de un timoma es poco habitual a temprana edad, se debería considerar cuando se encuentra una estructura hiperintensa que no respeta las estructuras vecinas o eventualmente las invade. Otras patologías más frecuentes (linfomas) pueden considerarse como diagnósticos diferenciales.

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

En los pacientes prepубerales, la elevada frecuencia de seronegatividad, el mayor índice de afección limitado a la musculatura extraocular y las dificultades inherentes a la realización de estudios electrofisiológicos, hacen especialmente relevante considerar los siguientes diagnósticos diferenciales:

1. *Síndromes miasténicos congénitos*: la ausencia de títulos elevados de anticuerpos en suero más el hallazgo de síntomas compatibles con MG, tales como escoliosis, contracturas o episodios de apnea, refuerzan la sospecha clínica (véase una descripción detallada de estos síndromes en el cap. 14.).
2. *Tumores del tronco encefálico*: los más frecuentes a esta edad se asocian con otros signos de compromiso del tronco encefálico. Su diagnóstico puede ser confirmado mediante la realización de estudios radiológicos.
3. *Neuropatía aguda idiopática desmielinizante (síndrome de Guillain-Barré)*, especialmente las formas oculobulbares, el síndrome de Miller-Fisher y la variante de

encefalitis de Bickerstaff: los pacientes con estas afecciones presentan alteraciones en el estudio de líquido cefalorraquídeo o elevados títulos de anticuerpos anti-Gq1b.

4. *Botulismo infantil*: en general, se presenta en el período de lactancia, con compromiso ocular, hipotonía y debilidad generalizada con trastornos fonatorios y deglutorios. Las manifestaciones disautonómicas incluyen disfunción pupilar con reflejo fotomotor lento y constipación. El aislamiento de toxina botulínica en suero y materia fecal confirma el diagnóstico.
5. *Parálisis bulbar progresiva (síndrome de Fazio-Londe)*: cursa con compromiso progresivo de otros nervios faciales. El diagnóstico se confirma por medio de estudios genéticos moleculares.
6. *Síndrome de Lambert-Eaton*: se observan hiporreflexia tendinosa y aparición de los reflejos luego de una contracción voluntaria sostenida, junto con síntomas disautonómicos. En pediatría, es poco usual la presencia concurrente de tumores y el diagnóstico se basa en la búsqueda de anticuerpos dirigidos contra los canales de calcio dependientes del voltaje.
7. *Miopatías mitocondriales*: son entidades de base metabólica, que pueden comprometer distintos órganos y tener diversas formas de presentación. El síndrome de Kayne-Sayre causa compromiso ocular e, inicialmente, se puede confundir con MG. La retinopatía, las alteraciones cardíacas y las fibras rojas rasgadas en la biopsia muscular son hallazgos característicos de este síndrome, que confirman su diagnóstico.

TRATAMIENTO

Una vez que se establecen la existencia de un trastorno en la neurotransmisión y el origen autoinmune de esta alteración y se confirma el diagnóstico de MG, es necesario tomar en consideración algunos aspectos particulares de la MG juvenil, para establecer una adecuada estrategia terapéutica.

El alto índice de remisiones espontáneas,⁴³ el predominio de las manifestaciones oculares puras⁴⁴ y la seronegatividad⁴ marcan diferencias en el pronóstico. Asimismo, se deben evaluar los pros y contras de las drogas a utilizar y considerar sus efectos adversos, en particular cuando se espera administrarlas durante un período prolongado.

Inhibidores de la AChE

El bromuro de piridostigmina (Mestinon®) se utiliza para reducir los síntomas de la MG, aunque en muchos casos resulta efectivo para el control de la enfermedad. No se ha comprobado si el agregado de inmunomoduladores mejora el pronóstico a largo plazo de los individuos con MG juvenil. La dosis debe ser establecida de forma individual para cada paciente, pero en general se empieza con una dosis de 1 mg/kg cada 4 horas. La evaluación a las 2 horas (efecto pico) y a las 4 horas (efecto valle) de la ingesta permitirá dosificar la medicación de manera adecuada. Los efectos adversos más frecuentes son de tipo gastrointestinal (cólicos y diarrea) y se pueden evitar si la droga se administra junto con alimentos o la dosis se reduce hasta hacerla tolerable. En los pacientes seronegativos con anticuerpos anti-MuSK, la intolerancia a los inhibidores de la AChE es más manifiesta y, si se presenta, obliga a suspender la medicación.

Inmunomoduladores/inmunosupresores

Los esteroides y otras drogas inmunomoduladoras/inmunosupresoras utilizadas para el tratamiento de la MG no serán descritos aquí en detalle, ya que son abordados en otra parte de este libro (véase el cap. 20). Sin embargo, cabe destacar que la mayoría de estos fármacos no han sido estudiados en grandes series de pacientes juveniles y los casos reportados son anecdóticos o han sido transpolados de la experiencia con pacientes adultos. Los familiares del paciente y el equipo de profesionales que lo atiende (pediatra, endocrinólogo, nutricionista, fisioterapeuta, psicólogo, etc.) deben evaluar detenidamente los efectos adversos de estas drogas sobre el crecimiento,

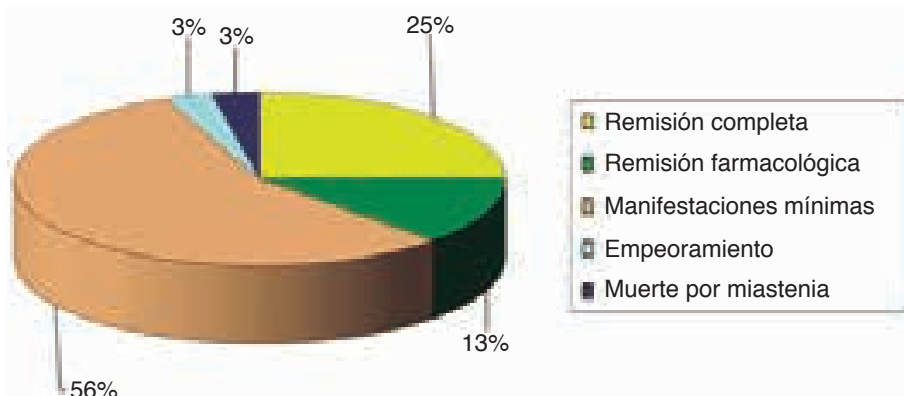


Figura 10-2. Estado posintervención de 32 pacientes con MG juvenil seropositiva, estudiados y seguidos en el Hospital Garrahan y el Instituto de Investigaciones Médicas Alfredo Lanari de la ciudad de Buenos Aires.

la fertilidad, la susceptibilidad a desarrollar neoplasias, etc.

Timectomía

Los efectos de la timectomía han sido evaluados en estudios retrospectivos de pequeñas series de casos. En un estudio reciente de una serie mayor de 424 casos de MG juvenil, seguidos durante un promedio de 9,8 años, 116 pacientes (27%) presentaban hiperplasia del timo y 6 pacientes (1,41%) tenían timomas.⁴⁵ Los autores reportaron que la timectomía no evitó la generalización de la enfermedad, pero en función de la evolución de los pacientes timectomizados medida por las escalas posintervención, mejoró el pronóstico. Por su parte, un estudio de una pequeña serie de pacientes timectomizados antes de los 18 años de edad informa un índice de remisión del 62%.⁴⁶

Los autores, con la colaboración del equipo de pediatría del Hospital Garrahan de la ciudad de Buenos Aires, han analizado de forma retrospectiva 32 casos de pacientes con diagnóstico de MG seropositiva, timectomizados antes de los 18 años. La mediana de tiempo transcurrido entre el comienzo de la enfermedad y la cirugía fue de 13 meses. El 50% de los casos fue clasificado como de clase V en la escala de severidad. En el seguimiento a largo plazo, el 37,5% de los pacientes demostró remisión completa o farmacológica, mientras que el 56% alcanzó el estadio de manifestaciones mínimas (fig. 10-3) con una marcada mejoría en la puntuación de la escala de actividad diaria (fig. 10-4). Aunque una primera mirada induciría a pensar que la intervención fue efectiva a largo plazo, los resultados deberían tomarse con cautela, sobre todo por el sesgo de la muestra, ya que los pacientes a ser timectomizados fueron seleccionados luego del fracaso de otras terapéuticas. Similar problemática presenta un reciente estudio prospectivo aleatorizado, el cual evaluó la efectividad de la timectomía en pacientes adultos con MG seropositiva no timomatosa (véase el cap. 22). Por supuesto, los resultados no pueden transpolarse a la población juvenil.

Referencias

1. Finnis MF, Jayawant S. Juvenile myasthenia gravis: a paediatric perspective. *Autoimmune Dis* 2011;2011:404101.
2. Erb W. Zur casuistik der bulbaren lahmungen. *Arch Psychiatr Nervenkr* 1879;9:336-350.
3. McGrogan A, Sneddon S, de Vries CS. The incidence of myasthenia gravis: a systematic literature review. *Neuroepidemiology* 2010;34:171-183.
4. Chiu HC, Vincent A, Newsom-Davis J, Hsieh KH, Hung T. Myasthenia gravis: population differences in disease ex-

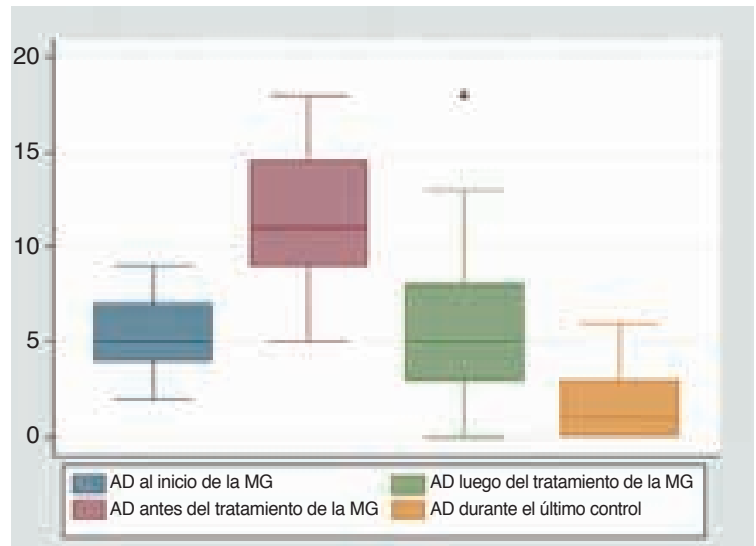


Figura 10-3. Escala de actividad diaria (AD) de los mismos 32 pacientes de la figura anterior.

pression and acetylcholine receptor antibody titers between Chinese and Caucasians. *Neurology* 1987;37:1854-1857.

5. Zhang X, Yang M, Xu J, et al. Clinical and serological study of myasthenia gravis in HuBei Province, China. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:386-390.
6. Gao F, Zhao X, Zhang J, et al. Clinical features of patients with myasthenia gravis from the Henan province, China. *Muscle Nerve* 2016;53:711-716.
7. Abbas AR, Baldwin D, Ma Y, et al. Immune response in sili-co (IRIS): immune-specific genes identified from a compendium of microarray expression data. *Genes Immun* 2005; 6:319-331.
8. Filias A, Theodorou GL, Mouzopoulou S, Varvarigou AA, Mantagos S, Karakantza M. Phagocytic ability of neutrophils and monocytes in neonates. *BMC Pediatr* 2011;11:29.
9. Nussbaum C, Gloning A, Pruenster M, et al. Neutrophil and endothelial adhesive function during human fetal ontogeny. *J Leukoc Biol* 2013;93:175-184.
10. De Kler I, Willems F, Lambrecht B, Goriely S. Ontogeny of myeloid cells. *Front Immunol* 2014;5:423.
11. Simon AK, Hollander GA, McMichael A. Evolution of the immune system in humans from infancy to old age. *Proc Biol Sci* 2015;282:20143085.
12. Mold JE, Venkatasubrahmanyam S, Burt TD, et al. Fetal and adult hematopoietic stem cells give rise to distinct T cell lineages in humans. *Science* 2010;330:1695-1699.
13. Vomhof-DeKrey EE, Yates J, Leadbetter EA. Invariant NKT cells provide innate and adaptive help for B cells. *Curr Opin Immunol* 2014;28:12-17.
14. Mauri C, Blair PA. Editorial: regulatory B cells: are we really ready to manipulate them for the benefit of patients with autoimmune diseases? *Arthritis Rheumatol* 2014;66:1982-1983.
15. Kalampokis I, Venturi GM, Poe JC, Dvergsten JA, Sleasman JW, Tedder TF. The regulatory B cell compartment expands transiently during childhood and is contracted in children with autoimmunity. *Arthritis Rheumatol* 2016 Jul 18. doi: 10.1002/art.39820. [Epub ahead of print]

16. Kaur K, Chowdhury S, Greenspan NS, Schreiber JR. Decreased expression of tumor necrosis factor family receptors involved in humoral immune responses in preterm neonates. *Blood* 2007;110:2948-2954.
17. Sadeghi K, Berger A, Langgartner M, et al. Immaturity of infection control in preterm and term newborns is associated with impaired toll-like receptor signaling. *J Infect Dis* 2007;195:296-302.
18. Thierry S, Fautrel B, Lemelle I, Guillemin F. Prevalence and incidence of juvenile idiopathic arthritis: a systematic review. *Joint Bone Spine* 2014;81:112-117.
19. Tsioni V, Andreoli L, Meini A, et al. The prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in children and adults: a population-based study in a mountain community in northern Italy. *Clin Exp Rheumatol* 2015;33:681-687.
20. Della Marina A, Trippe H, Lutz S, Schara U. Juvenile myasthenia gravis: recommendations for diagnostic approaches and treatment. *Neuropediatrics* 2014;45:75-83.
21. Jaretzki A, 3rd, Barohn RJ, Ernstoff RM, et al. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. *Neurology* 2000;55:16-23.
22. Luchanok U, Kaminski HJ. Ocular myasthenia: diagnostic and treatment recommendations and the evidence base. *Curr Opin Neurol* 2008;21:8-15.
23. Andrews PI, Massey JM, Howard JF, Jr., Sanders DB. Race, sex, and puberty influence onset, severity, and outcome in juvenile myasthenia gravis. *Neurology* 1994;44:1208-1214.
24. Kokkonen J, Niinimäki A. Increased incidence of autoimmune disorders as a late complication in children with early onset dermatitis and/or milk allergy. *J Autoimmun* 2004;22:341-344.
25. McGreal EP, Hearne K, Spiller OB. Off to a slow start: under-development of the complement system in term newborns is more substantial following premature birth. *Immunobiology* 2012;217:176-186.
26. Motobayashi M, Nishimura T, Inaba Y. Usefulness of Circulating B-cell-activating factor serial monitoring in childhood-onset ocular myasthenia gravis. *Pediatr Neurol* 2016.
27. Sanders DB, Guptill JT. Myasthenia gravis and Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Continuum (Minneapolis)* 2014;20:1413-1425.
28. Kinali M, Beeson D, Pitt MC, et al. Congenital myasthenic syndromes in childhood: diagnostic and management challenges. *J Neuroimmunol* 2008;201-202:6-12.
29. Jaikhanani BL, Asthana D, Jaffery NF, Kumar R, Ahuja GK. A simplified ELISA for anti-receptor antibodies in myasthenia gravis. *J Immunol Methods* 1986;86:115-118.
30. Hinman CL, Ernstoff RM, Montgomery IN, Hudson RA, Rauch HC. Clinical correlates of enzyme-immunoassay versus radioimmunoassay measurements of antibody against acetylcholine receptor in patients with myasthenia gravis. *J Neurol Sci* 1986;75:305-316.
31. Anlar B, Vincent A. Antibodies against muscle-specific kinase in juvenile myasthenia gravis. *Neuropediatrics* 2003;34:110-111.
32. Anlar B, Yilmaz V, Saruhan-Direskeneli G. Long remission in muscle-specific kinase antibody-positive juvenile myasthenia. *Pediatr Neurol* 2009;40:455-456.
33. Zisimopoulou P, Evangelakou P, Tzartos J, et al. A comprehensive analysis of the epidemiology and clinical characteristics of anti-LRP4 in myasthenia gravis. *J Autoimmun* 2014;52:139-145.
34. Stergiou C, Lazaridis K, Zouvelou V, et al. Titin antibodies in "seronegative" myasthenia gravis--A new role for an old antigen. *J Neuroimmunol* 2016;292:108-115.
35. Cortes-Vicente E, Gallardo E, Martinez MA, et al. Clinical characteristics of patients with double-seronegative myasthenia gravis and antibodies to cortactin. *JAMA Neurol* 2016;73(9):1099-104.
36. Gallardo E, Martinez-Hernandez E, Titulaer MJ, et al. Cortactin autoantibodies in myasthenia gravis. *Autoimmun Rev* 2014;13:1003-1007.
37. Pitt M. Neurophysiological strategies for the diagnosis of disorders of the neuromuscular junction in children. *Dev Med Child Neurol* 2008;50:328-333.
38. Costa J, Evangelista T, Conceicao I, de Carvalho M. Repetitive nerve stimulation in myasthenia gravis--relative sensitivity of different muscles. *Clin Neurophysiol* 2004;115:2776-2782.
39. Lorenzoni PJ, Scola RH, Gervini BL, Kay CS, Werneck LC. Electrophysiological study in synaptic congenital myasthenic syndrome: end-plate acetylcholinesterase deficiency. *Arq Neuropsiquiatr* 2009;67:502-504.
40. Lorenzoni PJ, Kay CS, Arruda WO, Scola RH, Werneck LC. [Neurophysiological study in slow-channel congenital myasthenic syndrome: case report]. *Arq Neuropsiquiatr* 2006;64:318-321.
41. Ozturk A, Deymeer F, Serdaroglu P, Parman Y, Ozdemir C. Distribution of extremity muscle weakness in myasthenia gravis: sparing of tibialis anterior muscle. *Acta Myol* 2003;22:58-60.
42. Heiberg E, Wolverson MK, Sundaram M, Nouri S. Normal thymus: CT characteristics in subjects under age 20. *AJR Am J Roentgenol* 1982;138:491-494.
43. Chiang LM, Darras BT, Kang PB. Juvenile myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2009;39:423-431.
44. Evoli A, Batocchi AP, Bartocioni E, Lino MM, Minisci C, Tonali P. Juvenile myasthenia gravis with prepubertal onset. *Neuromuscul Disord* 1998;8:561-567.
45. Gui M, Luo X, Lin J, et al. Long-term outcome of 424 childhood-onset myasthenia gravis patients. *J Neurol* 2015;262:823-830.
46. Hennessey IA, Long AM, Hughes I, Humphrey G. Thymectomy for inducing remission in juvenile myasthenia gravis. *Pediatr Surg Int* 2011;27:591-594.

CAPÍTULO 11

Miastenia gravis de comienzo tardío

Marcelo Rugiero

INTRODUCCIÓN

Las manifestaciones clínicas de la miastenia gravis (MG) varían de acuerdo con la edad de presentación. Históricamente, la MG ha sido considerada una patología de adultos jóvenes, ya que en el 60% de los casos se desarrolla entre los 20 y 40 años y su aparición es rara antes de los 15 años o después de los 70 años. Este concepto, recogido en los textos clásicos de neurología, se basaba en estudios epidemiológicos de la década de 1950.¹

En los últimos 15 años y, quizás, a partir de los estudios de la Dra. Angela Vincent, el panorama ha cambiado, ya que ha dejado de ser inusual la consulta de ancianos con diagnóstico de MG. Por otro lado, se han descrito algunas diferencias entre la forma de MG del adulto joven y la de los pacientes ancianos, como por ejemplo, la mayor frecuencia de timomas o la peor respuesta a la timectomía,² que nos obligan a profundizar los conocimientos sobre esta enfermedad en cada grupo etario para mejorar el manejo diagnóstico-terapéutico.

Para Neugarten, la vejez comprende dos grupos: los viejos-jóvenes (55 a 75 años de edad) y los viejos-viejos (mayores de 75 años).³ De todos modos, aún no existe consenso para definir el o los grupos etarios de la MG de comienzo tardío; la edad de corte que más se ha establecido es de 40 y 50 años de edad.⁴⁻⁷ Respecto de lo que no quedan dudas es que la incidencia de MG ha aumentado

marcadamente en los últimos 20 años, sobre todo en el grupo de mayores de 65 años.⁸

EPIDEMIOLOGÍA

Desde las primeras descripciones, la MG ha sido considerada una afección de pacientes jóvenes; por ejemplo, en 1983, Goldflam definió la MG como una enfermedad de jóvenes sin predilección de sexos.

Dependiendo del estudio y la localización geográfica, se estima que la incidencia de MG varía entre 3 y 30 casos por millón de habitantes y su prevalencia oscila entre 5 y 24 casos cada 100.000 habitantes. El número de pacientes con MG continúa en aumento, quizás, porque ahora se dispone de herramientas de diagnóstico más precisas y la población alcanza una mayor longevidad. En este sentido, la MG cuenta con una curva de distribución bimodal, con dos picos de incidencia: el inicio temprano, que ocurre principalmente en la tercera década de la vida y, excepto en la población china, tiene un fuerte predominio femenino; y el inicio tardío, que ocurre en ancianos, con mayor proporción de afección masculina. Es en este último subgrupo en el que la prevalencia ha tenido mayor aumento (2-3 veces, en los últimos 20 años), posiblemente como consecuencia de los factores anteriormente mencionados.

El predominio de sexo y otros rasgos distintivos, tanto genéticos como clínicos, demuestran que el tipo de afección

ción y el pronóstico son diferentes para cada grupo etario.⁹⁻¹² A pesar de esto, la MG siempre ha sido considerada una enfermedad que se desarrolla en individuos jóvenes, con predominio de mujeres.

El hallazgo por parte de la Dra. Vincent de anticuerpos dirigidos contra los receptores de acetilcolina (AChR), en pacientes ancianos a los cuales no se les había diagnosticado MG, representó un cambio de paradigma en el diagnóstico de esta enfermedad, pues condujo a la consideración de un grupo etario en el cual la MG estaba subdiagnosticada.¹³

El grupo de la Dra. Evoli estimó que entre 1978 y 1998 aproximadamente el 20% de los casos de MG fueron diagnosticados después de los 60 años de edad,⁶ mientras que Ougier y colaboradores estimaron que más del 50% de los pacientes eran mayores de 65 años en el momento del diagnóstico.

En los últimos años, distintos investigadores han descrito una distribución bimodal en la edad de diagnóstico de la MG en mujeres, con picos a los 45-55 años y los 70-85 años de edad, mientras que en los hombres se ha reportado un solo pico a los 70-80 años.⁸

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La MG se caracteriza por un cuadro de debilidad muscular fluctuante. En los pacientes gerontes, su diagnóstico es todo un desafío. De acuerdo con lo descrito por la Dra. Vincent, este cuadro de debilidad muscular suele ser confundido con enfermedad de motoneurona o accidente cerebrovascular de tronco, mientras que síntomas como la disfagia, la diplopía o la ptosis palpebral no son considerados por la mayoría de los médicos especialistas como banderas rojas para el diagnóstico de la MG. Lamentablemente, esto ocurre en los pacientes de cualquier edad, pero es más frecuente en los ancianos.

Aarli sostiene que la MG de comienzo tardío es más habitual en los individuos de sexo masculino,⁵ pero en realidad, la prevalencia de la enfermedad apenas difiere entre

varones y mujeres, como lo muestra la tabla 11-1. Si se han observado diferencias clínicas en distintos grupos demográficos; por ejemplo, en Japón, la forma más común de MG de comienzo tardío es la ocular,^{14,15} mientras que en Estados Unidos, los síntomas bulbares son los más frecuentes en los pacientes que desarrollan MG después de los 50 años.¹⁶

En la experiencia del autor con 41 pacientes mayores de 75 años, la MG de comienzo tardío tiene un curso más benigno que la MG de comienzo temprano, se asocia con un bajo número de crisis respiratorias y menor frecuencia de patología tímica y su manejo requiere menos inmunosupresión adicional. Sin embargo, el tratamiento de la enfermedad es influenciado por la presencia de comorbilidades: la hipertensión arterial y la falla renal limitan la administración de ciertos fármacos, como la ciclosporina o el tacrolimus; y la insuficiencia hepática y la gota vuelven contraindicado el uso de azatioprina, uno de los inmunosupresores más usados y seguros en pacientes con MG.

En cuanto a las herramientas de diagnóstico de la MG de comienzo tardío, éstas no difieren de las empleadas en los otros grupos etarios, aunque la sospecha de la enfermedad en ancianos con signos compatibles y el conocimiento de las comorbilidades de estos pacientes redundan en el éxito diagnóstico y terapéutico.

INMUNOLOGÍA

Si bien hoy se sabe que existen diversos anticuerpos relacionados con la MG, la identificación de anticuerpos anti-AChR sigue siendo la evidencia más importante y específica de esta patología. En el caso de la MG de comienzo tardío, la edad más elevada de los pacientes es uno de los factores que podría influir en la concentración de anticuerpos anti-AChR,^{17,18} sin embargo, no condiciona la frecuencia de hallazgos positivos de anticuerpos anti-AChR y anti-MuSK.^{15,19}

En los pacientes con MG de comienzo tardío y anticuerpos anti-AChR, es usual la presencia de anticuerpos diri-

Tabla 11-1. Hallazgos distintivos de la MG de comienzo temprano y la MG de comienzo tardío.

	MG de comienzo temprano	MG de comienzo tardío
Prevalencia por edad	Pico en mujeres de 45-55 años	Pico en mujeres de 70-85 años y varones de 70-80 años
Prevalencia por sexo	Mayor en mujeres	Mayor en hombres
Títulos de anticuerpos anti-AChR	Altos	Bajos
Anticuerpos anti-proteínas del músculo estriado	Raros	Frecuentes
Hiperplasia tímica	Común	Poco común
Timoma	Poco común	Común

gidos contra proteínas del músculo estriado, como titina, receptor de rianodina y kv1.4.²⁰ Este tipo de anticuerpos es identificado en el 50% de los pacientes gerontes con MG y casi todos los individuos con MG timomatosos, pero se desconoce la causa por la que existe. Se ha sugerido que los anticuerpos anti-titina y anti-rianodina serían más responsables de la mayor severidad del cuadro en los ancianos que la presencia de un timoma o el inicio tardío.²¹

La susceptibilidad genética asociada con el antígeno leucocitario humano (HLA, por su sigla en inglés) está implicada en la heterogeneidad inmunológica de la MG. Recientemente, se han descrito asociaciones específicas del HLA con la MG de comienzo temprano y la MG de comienzo tardío, lo que permite suponer que existirían diferencias genéticas entre los pacientes afectados por cada una de estas formas de MG.

CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS

En general, el tratamiento de la MG se inicia con inhibidores de la acetilcolinesterasa (AChE) y sigue con medicación inmunosupresora, dependiendo de la respuesta clínica y la modalidad de cada centro terapéutico. Sin embargo, Punga observó que los efectos adversos colinérgicos de los anticolinesterásicos se correlacionan directamente con la edad del paciente y, por esta razón, sugiere que los inmunosupresores sean el tratamiento de primera elección en los pacientes miasténicos mayores de 60 años.²² De todos modos, si el cuadro clínico lo permite, la mayoría de los casos de MG de comienzo tardío son tratados inicialmente con inhibidores de la AChE y, ante la falta de mejoría o la aparición de efectos adversos, con inmunosupresores.

Cualquiera sea la edad del paciente con MG es necesario tener en claro los objetivos de la estrategia terapéutica y, sobre todo, preservar su calidad de vida. Por ejemplo, las comorbilidades y los efectos adversos de los anticolinesterásicos y los esteroides pueden complicar el manejo de los pacientes con MG de comienzo tardío. Los esteroides son los medicamentos más usados y efectivos contra la MG, aunque sus efectos adversos afectan al 66,7% de los pacientes y podrían ser aun más graves en los de mayor edad. Sin embargo, el grupo del Dr. Pascuzzi reportó una mejor respuesta a estos fármacos en los individuos con MG de comienzo tardío, en coincidencia con la experiencia del autor, y existen trabajos que no han encontrado diferencias entre los pacientes jóvenes y los ancianos en cuanto a los efectos adversos de los corticoides.^{23,24}

En un estudio de seguimiento de 113 individuos con MG de comienzo tardío, la respuesta terapéutica fue buena (definida como remisión farmacológica o manifestaciones mínimas) en el 87-93% de los casos, pero a los 5 años el 72% de estos pacientes todavía seguían tomando inmunosupresores.²⁵ La azatioprina es, como en los otros grupos etarios, el inmunosupresor más empleado en los indivi-

duos miasténicos de mayor edad. El uso de los restantes inmunosupresores, como tacrolimus, ciclofosfamida, ciclosporina, micofenolato de mofetilo o rituximab, debe ser cuidadosamente monitorizado en los pacientes ancianos. La administración intravenosa de inmunoglobulinas y la plasmaféresis se reservan para las exacerbaciones y las crisis miasténicas. Respecto de la efectividad de estas opciones terapéuticas no existen reportes que sugieran diferencias entre los distintos grupos etarios.

En los pacientes con MG de comienzo tardío, la frecuencia de presentación de patología tímica es más baja que en los pacientes jóvenes, mientras que los timomas son habituales. La timectomía prácticamente no se indica en los individuos mayores de 60 años, pero el desarrollo de nuevas técnicas quirúrgicas ha permitido disminuir el riesgo quirúrgico y las comorbilidades asociados con la técnica transternal.

El tratamiento de la MG de comienzo tardío debe ser diseñado para cada paciente de forma individual, a medida, usando todas las armas terapéuticas disponibles: combinación inicial de anticolinesterásicos e inmunosupresión rápida (esteroides), seguida de inmunosupresión a largo plazo.

En los ancianos, las múltiples comorbilidades y la polifarmacia incrementan el riesgo de efectos adversos. La farmacocinética de las drogas también es diferente en este grupo etario: hay un aumento de la biodisponibilidad de algunos fármacos de alto clearance y se producen una redistribución de las drogas lipofílicas, un leve aumento de la depuración hepática y una disminución de la depuración renal.²⁶ Todos estos factores deben ser tenidos en cuenta al tratar la MG de comienzo tardío, entidad que —como se ha destacado— es más frecuente de lo que se creía en el pasado.

Dado que la edad avanzada es en sí misma un factor de mal pronóstico y se asocia con una alta incidencia de timomas, múltiples comorbilidades, la alteración de la farmacocinética de las drogas y un abordaje terapéutico poco agresivo por parte de muchos neurólogos, es de esperar la mala evolución clínica de la MG en este grupo de pacientes.

CONCLUSIÓN

La MG de comienzo tardío está subdiagnosticada y es todo un desafío diagnóstico y terapéutico. Debido a las comorbilidades que usualmente presentan los pacientes de este grupo etario, el manejo de la enfermedad es más difícil.

Aun no se ha definido claramente el límite de edad entre la MG de comienzo temprano y la MG de comienzo tardío, a pesar del esfuerzo de varios grupos que trataron de terminarlo. Este factor es importante para poder recolectar datos de valor estadístico, que puedan aplicarse de manera racional al manejo de los pacientes ancianos con MG.

Sin duda, el reconocimiento temprano de la enfermedad y una buena planificación de la terapéutica, así como también el conocimiento y la prevención de las comorbilidades, son fundamentales para lograr un control adecuado de esta entidad, muchas veces no sospechada en los adultos mayores y los ancianos.

Referencias

- Aarli JA. Late-onset myasthenia gravis. A changing scene. *Arch Neurol* 1999;56:25-7.
- Victor M, Ropper AH. Myasthenia gravis and related disorders of the neuromuscular junction. En: Adams and Victor's Principles of Neurology, 7th ed., McGraw-Hill, 2001, p. 1536-52.
- Neugarten B. Age groups in American society and rise of young-old. *Ann Am Acad Polit Soc Sci* 1974;415:187-198.
- Compston DA, Vincent A, Newsom-Davis J, Batchelor JR. Clinical, pathological, HLA antigen and immunological evidence for disease heterogeneity in myasthenia gravis. *Brain* 1980;103:579-601
- Aarli JA. Myasthenia gravis in the elderly: is it different? *Ann NY Acad Sci* 2008;1132:238-243.
- Evoli A, Batocchi AP, Minisci C, Di Schino C, Tonali P. Clinical characteristics and prognosis of myasthenia gravis in older people. *J Am Geriatr Soc* 2000;48:1442-1448.
- Ishii W, Matsuda M, Hanyuda M, Momose M, Nakayama J, Ehara T, et al. Comparison of the histological and immunohistochemical features of the thymus in young- and elderly-onset myasthenia gravis without thymoma. *J Clin Neurosci* 2007;14:110-115.
- Pakzad Z, Aziz T, Oger J. Increasing incidence of myasthenia gravis among elderly in British Columbia, Canada. *Neurology* 2011;76: 1526-1528.
- McGrogan A, Sneddon S. The Incidence of Myasthenia gravis: a systematic literature review. *Neuroepidemiology* 2010;34:171-183.
- Aarli JA. Late-onset myasthenia gravis: a changing scene. *Arch Neurol* 1999 Jan;56(1):25-7.
- Pakzad Z, Aziz T, Oger J. Increasing incidence of myasthenia gravis among elderly in British Columbia, Canada. *Neurology*. 2011 Apr 26;76(17):1526-8.
- Alkhwajah NM, Oger J. Late onset myasthenia gravis: a review when incidence in the older adults keeps increasing. *Muscle Nerve* 2013 Nov;48(5):705-10.
- Vincent A, Clover L, Buckley C, Grimley Evans J, Rothwell PM. Evidence of underdiagnosis of myasthenia gravis in older people. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:1105-1108
- Murai H, Yamashita N, Watanabe M, Nomura Y, Motomura M, Yoshikawa H, et al. Characteristics of myasthenia gravis according to onset-age: Japanese nationwide survey. *J Neurol Sci* 2011;305:97-102.
- Suzuki S, Utsugisawa K, Nagane Y, Satoh T, Kuwana M, Suzuki N. Clinical and immunological differences between early and late-onset myasthenia gravis in Japan. *J Neuroimmunol* 2011;230:148-152.
- Donaldson DH, Ansher M, Horan S, Rutherford RB, Ringel SP. The relationship of age to outcome in myasthenia gravis. *Neurology* 1990; 40:786-790
- Limburg PC, The TH, Hummel-Tappel E, Oosterhuis HJ. Anti-acetylcholine receptor antibodies in myasthenia gravis. Part 1. Relation to clinical parameters in 250 patients. *J Neurol Sci* 1983;58:357-370
- Kapinas K, Kimiskidis VK, Kazis AD, Kokkas B, Tsolaki M, Georgiadis G. Myasthenia gravis: correlation of age with clinical course and anti-AChR antibody levels. *Int J Immunopathol Pharmacol* 1999;12:127-131.
- Zivkovic SA, Clemens PR, Lacomis D. Characteristics of late-onset myasthenia gravis. *J Neurol* 2012;259:2167-2171
- Suzuki S, Utsugisawa K, Nagane Y, Suzuki N. Three types of striational antibodies in myasthenia gravis. *Autoimmune Dis* 2011;2011:740583.
- Romi F, Skeie GO, Aarli JA, Gilhus NE. The severity of myasthenia gravis correlates with the serum concentration of titin and ryanodine receptor antibodies. *Arch Neurol* 2000;57:1596-1600
- Punga AR, Sawada M, Stalberg EV. Electrophysiological signs and the prevalence of adverse effects of acetylcholinesterase inhibitors in patients with myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2008;37:300-307
- Pascuzzi RM, Coslett HB, Johns TR. Long-term corticosteroid treatment of myasthenia gravis: report of 116 patients. *Ann Neurol* 1984;15:291-298
- Antonini G, Morino S, Gagnani F, Fiorelli M. Myasthenia gravis in the elderly: a hospital based study. *Acta Neurol Scand* 1996;93:260-262.
- Slesak G, Melms A, Gerneth F, Sommer N, Weissert R, Dichgans J. Late-onset myasthenia gravis. Follow-up of 113 patients diagnosed after age 60. *Ann NY Acad Sci* 1998;841:777-780
- Klotz U. Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly. *Drug Metab Rev* 2009;41:67-76.

CAPÍTULO 12

Enfermedades de la placa neuromuscular durante el embarazo y miastenia gravis neonatal

Claudio G. Mazia y Marcela García Erro

INTRODUCCIÓN

La miastenia gravis (MG) es la alteración autoinmune de la placa neuromuscular más frecuente.¹ Estudios epidemiológicos realizados en Estados Unidos y Europa muestran una marcada variabilidad en la incidencia y la prevalencia de la enfermedad. Mientras que en el estado de Virginia (Estados Unidos) se ha reportado una prevalencia de 14,2 casos cada 10⁵ habitantes,² en el Reino Unido la prevalencia oscila entre 20 y 70 casos cada 10⁵ habitantes.³ En un estudio reciente realizado en la provincia de Santiago del Estero (Argentina), la prevalencia fue de 37,5 casos cada 10⁵ habitantes, es decir, una de las más elevadas reportadas hasta la fecha.⁴

Como sucede con otras entidades autoinmunes, la MG afecta con mayor frecuencia a mujeres.⁵ Aunque este dato es conocido desde hace largo tiempo, sólo recientemente se le ha dado relevancia y se han comenzado a estudiar los mecanismos que podrían determinar este predominio.⁶ La respuesta a la mayoría de las enfermedades autoinmunes es mediada por similares mecanismos inmunopatogénicos con blancos antígenicos en diferentes órganos. El mayor número relativo de linfocitos CD4,⁷ la mayor producción de citoquinas Th1,⁸ el aumento de la secreción de citoquinas en presencia de estrógenos⁹ y la disminución de la secreción de citoquinas en presencia de andrógeno¹⁰ podrían explicar, al menos en parte, el predominio de estas

enfermedades en el sexo femenino. En el caso de la MG, la proporción mujer:varón es de 3:1 y las pacientes más afectadas son aquellas en edad fértil.¹¹

Durante el primer trimestre de gestación, las mujeres miasténicas suelen presentar un marcado incremento de las concentraciones de estrógenos y progesterona¹² y una gran variabilidad en la gravedad de la sintomatología,¹³ lo que ejemplifica las influencias que ejercen las hormonas sexuales en la respuesta inmunológica.

En la práctica clínica, una consulta habitual de las pacientes nulíparas que padecen MG es si la enfermedad podría interferir con un posible embarazo. ¿Cuáles son los temores, fundados o no, que se ocultan detrás de este interrogante? Una encuesta realizada a 30 mujeres con MG seropositiva de diferentes grados de severidad revela que tales temores se vinculan con: 1) posible agravamiento de la enfermedad durante el transcurso del embarazo; 2) transmisión genética de la enfermedad; 3) efectos deletéreos de la medicación sobre el feto; 4) efectos deletéreos de la enfermedad sobre el feto; 5) indicación obligatoria de cesárea; 6) presentación de síntomas miasténicos en el neonato; 7) posibilidad de prevención de síntomas miasténicos en el neonato; 8) empeoramiento de la sintomatología durante el posparto; 9) lactancia.¹⁴ De lo anterior, surge la importancia de considerar cada uno de estos puntos detenidamente y de forma particular.

MG AUTOINMUNE: UNA ENTIDAD HETEROGÉNEA

Una característica reconocida recientemente es el carácter heterogéneo de la MG.¹⁵ Éste está dado por las particularidades de la enfermedad en diferentes grupos etarios,¹⁶ las características anatomopatológicas del timo, la gravedad de los síntomas y las características inmunológicas (tabla 12-1). En relación con estas últimas, y antes de considerar los efectos de la enfermedad sobre el embarazo, el desarrollo fetal y el neonato, es de utilidad repasar algunos conceptos.

En la mayoría de los pacientes miasténicos (80-85%), es posible detectar elevados títulos séricos de anticuerpos dirigidos contra el receptor nicotínico de acetilcolina (AChR), razón por la cual la enfermedad se denomina MG seropositiva. Dichos anticuerpos son predominantemente IgG1 e IgG3 y desencadenan la cascada de complemento, induciendo inflamación cuando interactúan con el antígeno. Son sintetizados por clones de linfocitos B sensibilizados por su interacción con linfocitos T (sinapsis inmunológica), en el contexto y con la participación del complejo de histocompatibilidad mayor. El carácter policlonal de estos anticuerpos es el que define su grado de patogenicidad y no su nivel o sus títulos en el suero. Esto explica por qué pacientes con altos títulos de anticuerpos circulantes presentan manifestaciones leves de la enfermedad, mientras que otros con bajos títulos tienen signos más severos. **La gravedad de la enfermedad no está determinada por la cantidad de anticuerpos circulantes, sino por su capacidad más o menos patogénica.** Es importante tener en cuenta este concepto para comprender el efecto de los anticuerpos sobre el crecimiento fetal (véase más adelante).

En un porcentaje menor de pacientes con MG (15-20%), no es posible detectar anticuerpos circulantes (MG seronegativa). En estos casos, el diagnóstico se establece mediante la realización de estudios electrofisiológicos, como la estimulación repetitiva o la electromiografía

(EMG) de fibra única, los cuales permiten comprobar la existencia de alteraciones en la neurotransmisión. Cuando éstas no son detectables, es posible inyectar suero de estos pacientes a animales de experimentación para reproducir mediante técnicas electrofisiológicas el defecto en la neurotransmisión y comprobar el carácter autoinmune de la enfermedad.^{17,18}

Hay una proporción variable de pacientes con MG seronegativa que presentan altos títulos de anticuerpos dirigidos contra una proteína localizada en la región sináptica de la membrana muscular, llamada tirosina quinasa específica de músculo (MuSK, por su sigla en inglés).¹⁹ A diferencia de los anticuerpos anti-AChR, los anticuerpos anti-MuSK, son mayoritariamente IgG4 y, por lo tanto, no desencadenan la cascada de complemento ni inducen inflamación en la placa neuromuscular.²⁰ Los pacientes con MG en los cuales se detectan altos títulos de anticuerpos anti-MuSK forman parte de una subpoblación particular, en la cual el cuadro clínico, la evolución y la respuesta al tratamiento difieren de los correspondientes a los individuos con MG seropositiva.

Al considerar las características inmunológicas de la enfermedad, se pueden definir tres grupos de pacientes: aquellos con MG seropositiva, aquellos con MG seronegativa doble y aquellos con MG con anticuerpos anti-MuSK. La barrera placentaria es permeable al pasaje de anticuerpos y, en este capítulo, se explica de qué forma ellos pueden interferir en el desarrollo fetal y la evolución del neonato. Asimismo, se describen los efectos sobre la concepción y el crecimiento fetal de la medicación usada para tratar la MG, valorando sus posibles riesgos y beneficios.

MG AUTOINMUNE: CUADRO CLÍNICO

Las principales características clínicas que definen la enfermedad son la fatigabilidad y la debilidad fluctuantes de los músculos voluntarios. El grado de severidad es determinado por los grupos musculares mayormente afec-

Tabla 12-1. Formas clínicas de MG

	Seropositiva			Seronegativa		
		Comienzo temprano	Timoma	Comienzo tardío	Seronegativa	MG con anti-MuSK
Debilidad extensión	Ocular	Generalizada	Generalizada (mayormente)	Generalizada	Ocular o generalizada	Generalizada
Edad de inicio	Cualquiera	<50 años	40-60 años (mayormente)	>50 años	Cualquiera	Cualquiera
Proporción varones: mujeres	1,5:1	1:4	1:1	1,5:1	1:2	1:4,5
Patología	—	Hiperplasia	Timomas AB, B	—	Hiperplasia (35-50%)	—

tados. La debilidad de los músculos respiratorios puede, en ocasiones, provocar insuficiencia ventilatoria, lo que determina el mayor grado de severidad de acuerdo con la clasificación internacional (tabla 12-2).²¹

MG Y EMBARAZO

Efectos de la MG sobre la mujer embarazada

El carácter fluctuante de la sintomatología es, como se ha mencionado, una de las principales características de la MG y, por esta razón, resulta difícil establecer si las mejoras o las exacerbaciones que pueden producirse durante el embarazo son consecuencia de este estado o del curso natural de la enfermedad. Una revisión de las ocho series publicadas desde 1991 hasta 2010, la cual evaluó de forma retrospectiva un total de 689 pacientes miasténicas embarazadas, concluye que las mayores fluctuaciones de los síntomas ocurrieron durante el primer trimestre de gestación y el puerperio.²² La evolución clínica incluyó mejorías, exacerbaciones o ausencia de cambios significativos en proporciones similares, en todas las poblaciones estudiadas. Por lo tanto, no se puede pronosticar qué evolución tendrá durante el embarazo cada caso en particular.

Es preciso enfatizar que **el embarazo no está contraindicado en la mujer miasténica**; sin embargo, es de utilidad señalar tres recomendaciones de una guía de buenas prácticas clínicas recientemente publicada:²²

- El embarazo debería ser planificado con suficiente antelación para posibilitar la optimización del cuadro clínico y la dosis de medicación.
- Debería constituirse un equipo multidisciplinario de expertos para la atención de la paciente durante el embarazo, el parto y el puerperio.
- El cuadro clínico debería estar controlado y permanecer

estable durante el período previo a la concepción y durante todo el transcurso del embarazo.

Efectos de la medicación para tratar la MG sobre la mujer embarazada y la fertilidad

Para tratar la MG puede prescribirse medicación sintomática, inmunomoduladora e inmunosupresora, sola o combinada, dependiendo de la severidad del cuadro clínico. En la tabla 12-3 se detallan los medicamentos más utilizados y las dosis promedio indicadas para el tratamiento de los pacientes miasténicos.

Bromuro de piridostigmina

Aunque el bromuro de piridostigmina tiene efectos adversos escasos y en la mayoría de los casos leves, los calambres comúnmente referidos por los pacientes que ingieren esta droga y habituales durante el embarazo, pueden exacerbarse durante este estado fisiológico. Cuando esto sucede luego de un agravamiento de los síntomas y el consecuente aumento de la dosis del medicamento, debe retornarse a la dosis previa. Si los calambres se producen sin ninguna modificación de la dosis de bromuro de piridostigmina, debe evitarse la administración de aquellas drogas con probada eficacia para el tratamiento sintomático de los calambres en la población general,²³ como quinidina y sus derivados, debido a sus posibles efectos tóxicos y/o deletéreos sobre la enfermedad, en particular en las pacientes miasténicas embarazadas.

En tres series casos, que incluyeron un total de 202 mujeres que presentaron calambres durante el embarazo, la administración de magnesio no fue eficaz para disminuir la intensidad y la frecuencia de estos espasmos musculares, al ser comparada con placebo.²⁴⁻²⁶ En contraste, un reciente estudio prospectivo doble ciego aleatorizado reportó una reducción del 50% en la intensidad y la frecuencia de

Tabla 12-2. Clasificación de la MG según su gravedad*

Clase I	Debilidad de cualquier músculo ocular. La fuerza del resto de los músculos es normal
Clase II	Debilidad leve de los músculos extraoculares con distintos grados de compromiso de los músculos oculares
Clase IIa	Compromiso predominante de los músculos de los miembros y/o axiales
Clase IIb	Compromiso predominante de los músculos orofaríngeos y/o respiratorios
Clase III	Debilidad moderada de los músculos extraoculares con distintos grados de compromiso de los músculos oculares
Clase IIIa	Compromiso predominante de los músculos de los miembros y/o axiales
Clase IIIb	Compromiso predominante de los músculos orofaríngeos y/o respiratorios
Clase V	Definida por intubación con asistencia ventilatoria mecánica o sin ella, excepto cuando es usada en el período posoperatorio. El uso de una sonda nasogástrica sitúa a paciente en la clase IVb

* Reproducida con autorización de la referencia 21.

Tabla 12-3. Drogas utilizadas con mayor frecuencia para el tratamiento de la MG

Droga	Dosis	Efecto terapéutico
Bromuro de piridostigmina	6-300 mg/día	Anticolinesterásico
Prednisona	10-50 mg/día	Inmunomodulador/inmunosupresor
Azatioprina	50 mg/kg/día	Inmunosupresor
Ciclofosfamida	500 mg/m ²	Inmunosupresor
Tacrolimus	1-8 mg/día	Inmunosupresor
Ciclosporina		Inmunosupresor
Rituximab	375 mg/m ²	Inmunosupresor
Micofenolato de mofetilo	500-2000 mg/día	Inmunosupresor
Inmunoglobulinas	2-3 g/kg	Inmunomodulador

los calambres en 86 embarazadas que recibieron magnesio por vía oral.²⁷ Aunque son conocidos los efectos deletéreos del magnesio sobre la transmisión neuromuscular y la posibilidad de exacerbación de los síntomas miasténicos, el médico tratante debe considerar cada caso de forma individual de acuerdo con la gravedad de la sintomatología y el estado general de la paciente.

Aun sin disponer de evidencias (nivel C de recomendación), el complejo vitamínico B ha sido y es utilizado con frecuencia para resolver los calambres en mujeres embarazadas con resultados inconstantes. Independientemente de su efectividad, este complejo vitamínico no presenta contraindicaciones para ser utilizado en mujeres miasténicas.

Las deposiciones diarreas como consecuencia de la aceleración del tránsito intestinal son otro efecto no deseado del bromuro de piridostigmina. Sin embargo, en las mujeres embarazadas que son medicadas con inhibidores de la acetilcolinesterasa (AChE), esta complicación no suele ocurrir porque la tasa de constipación es elevada (11-38%) durante el curso de la gestación.²⁸ Asimismo, el bromuro de piridostigmina ha demostrado ser un tratamiento eficaz para la constipación en pacientes diabéticos y con neuropatía disautonómica.²⁹⁻³⁰

Prednisona

Un elevado porcentaje de pacientes con MG requiere tratamiento crónico con prednisona, ya sea para evitar la progresión de la enfermedad o para conservar un estado de mejoría.³¹ Los posibles efectos de esta medicación incluyen diabetes o prediabetes y un aumento de la presión arterial y el índice de masa corporal.³² Por lo tanto, en las pacientes miasténicas, se debe tener especial precaución al administrar este corticosteroide durante la gestación.³³

La hipertensión arterial es la complicación más comúnmente detectada durante el embarazo en la población general.³⁴ El riesgo de sufrir esta complicación se incrementa en las mujeres miasténicas en tratamiento con esteroides

y es aun mayor en aquellas que adicionalmente presentan obesidad.

En un estudio reciente, el 17,38% de 129 pacientes embarazadas con diagnóstico de síndrome antifosfolipídico en tratamiento con esteroides presentó algún tipo de complicación, como preeclampsia, diabetes gestacional, ruptura prematura de membrana o parto prematuro.³⁵ No se ha comprobado que ocurra un incremento de estas complicaciones en las mujeres miasténicas durante la gestación.²²

El American Congress of Obstetricians and Gynecologists recomienda la administración de medicación antihipertensiva a aquellas pacientes cuya presión arterial es igual o superior a 150/100 mm Hg. Cuando la presión arterial es igual o superior a 160/110 mm Hg, el tratamiento antihipertensivo debe ser indicado para prevenir el riesgo de ACV.³⁶ La alfa-metildopa y la nifedipina se consideran drogas relativamente seguras para ser utilizadas durante el embarazo.³⁷ La administración del beta-bloqueante labetalol puede provocar una exacerbación de los síntomas miasténicos.

Inmunosupresores

Aunque no se ha comprobado que la azatioprina tenga efectos deletéreos sobre la fertilidad, se debe prestar especial atención a la utilización de ciclofosfamida en los individuos miasténicos, dado el carácter gonadotóxico de esta droga tanto para la mujer como para el varón. El riesgo de falla de la función ovárica está directamente relacionado con la dosis total recibida por la paciente. Cuando se decide el tratamiento con ciclofosfamida, la criopreservación de los óvulos es una alternativa para aquellas mujeres en edad fértil.

No hay estudios bien diseñados que permitan establecer conclusiones acerca de los efectos del tacrolimus, la ciclosporina y el rituximab sobre la fertilidad. Aunque no hemos detectado alteraciones en la fertilidad de nuestra población de pacientes miasténicas en tratamiento con tacrolimus y

rituximab, se requieren estudios con un número significativo de pacientes para establecer la seguridad de su utilización.

Efectos de la MG sobre el crecimiento fetal

Como se ha mencionado al inicio de este capítulo, la mayoría de los pacientes miasténicos presentan elevadas concentraciones séricas de anticuerpos anti-AChR y la barrera placentaria es permeable al pasaje de éstos. Los AChR, localizados en la porción postsináptica de la placa neuromuscular, se presentan en una forma fetal y una forma adulta, dependiendo de su estructura estequiométrica (fig. 12-1). Ambas están conformadas por cinco subunidades: la forma fetal se compone de dos subunidades alfa, una subunidad beta, una subunidad delta y una subunidad gamma; en la forma adulta, la subunidad gamma modifica su estructura tridimensional convirtiéndose en una subunidad épsilon.³⁸

MG y artrogrifosis múltiple congénita

La artrogrifosis múltiple congénita (AMC) es una entidad poco frecuente (incidencia: 6,2 por cada 10⁵ nacimientos),³⁹ que se caracteriza por la presentación de contracturas en múltiples articulaciones al nacer, debidas a la ausencia o la disminución de los movimientos fetales. Aunque en muchos casos la AMC es de etiología desconocida, en una proporción de pacientes puede obedecer a defectos genéticos transmitidos de forma mendeliana,³⁹ mientras que las formas esporádicas se relacionan con diversas entidades (cuadro 12-1).⁴⁰⁻⁴² Una de las causas de la AMC es la presencia de anticuerpos maternos dirigidos contra la forma fetal del AChR.⁴³ La expresión genética de la subunidad gamma del AChR fetal es inducida, al igual que la subunidad épsilon del AChR adulto, por moléculas

Cuadro 12-1. Causas de la AMC

Formas de etiología indeterminada (esporádicas)
Formas de etiología genética (aut. dominante, recesiva o ligada a X)
Formas de etiología materna (adquiridas)
Infecciones
Insuficiencia placentaria
Hipertermia
Intoxicación (relajantes musculares, alcohol, pesticidas)
Diabetes
Distrofia miotónica
Miastenia gravis

presinápticas, entre las cuales se destaca el factor inductor de actividad del AChR. Ciertos experimentos con músculos de mamíferos indican que, en el miotubo fetal, la ausencia de movimiento es directamente proporcional a la reducción de la expresión genética de la subunidad gamma del AChR. Por lo contrario, la expresión genética de la subunidad épsilon es menos sensible a la presencia o no de movimiento.⁴⁴

Dado su carácter policlonal, los anticuerpos que en la mayoría de los pacientes miasténicos se dirigen contra la subunidad alfa de la isoforma adulta del AChR, en los casos de AMC asociados con mujeres miasténicas, se dirigen contra la isoforma fetal. Por lo tanto, estos anticuerpos son muy patogénicos para el feto, mientras que la madre es asintomática o presenta mínimas manifestaciones clínicas.

Es frecuente que una misma paciente miasténica dé a luz bebés con AMC con distintos grados de severidad (ta-

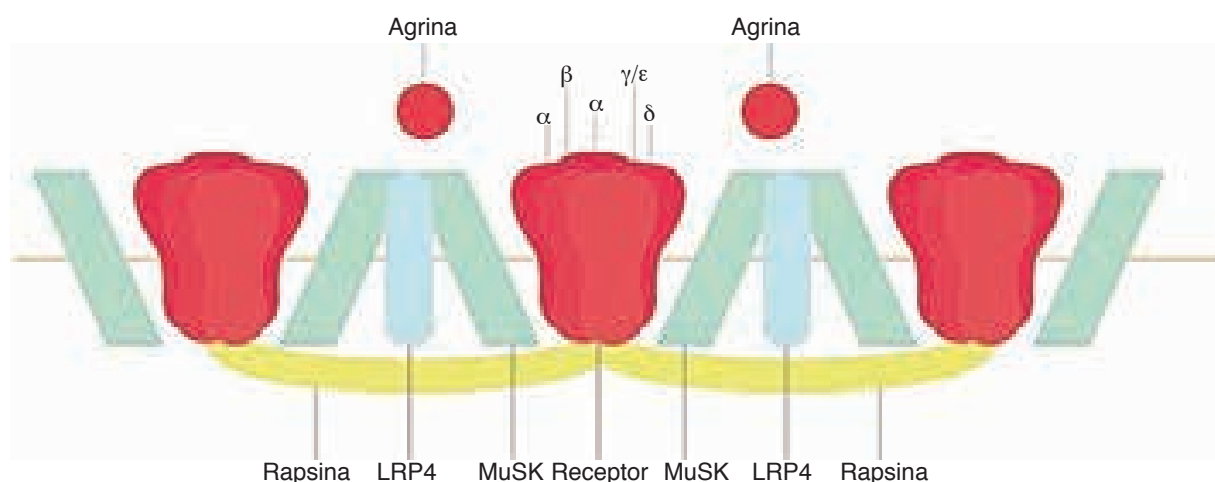


Figura 12-1. AChR. La subunidad gamma (forma fetal) cambia su estructura y se transforma en subunidad épsilon (forma adulta).

bla 12-4). La instauración de tratamiento inmunosupresor o inmunomodulador para evitar la AMC en las mujeres miasténicas asintomáticas o con mínimas manifestaciones de la enfermedad es controvertida. Si se considera que la transición de la forma fetal a la forma adulta del receptor se produce hacia la semana 33 de gestación, el tratamiento preventivo, en caso de indicarse, debería comenzar antes del tercer trimestre de embarazo.

Síndrome de inactivación de los receptores

El síndrome de inactivación de los receptores se caracteriza clínicamente por la presencia en el neonato de hipotonía generalizada y dificultad para tragar, seguidas de una mejoría parcial en la musculatura de los miembros, pero persistencia de la debilidad de los músculos faciales y bulbares.^{45,46} Sólo una decena de casos han sido reportados hasta la fecha. En todos ellos, la proporción de anticuerpos dirigidos contra la subunidad gamma del AChR fetal fue manifiestamente mayor que la de anticuerpos dirigidos contra el AChR adulto. Es probable que la perdurable debilidad de los músculos faciales y bulbares sea el resultado de defectos en la maduración como consecuencia de la acción de los anticuerpos y la particular susceptibilidad de estos grupos musculares.

Efectos de la medicación para tratar la MG sobre el crecimiento fetal: drogas teratogénicas y no teratogénicas

La tabla 12-5 detalla las categorías establecidas por la FDA de Estados Unidos para clasificar las drogas en función de su capacidad para causar efectos adversos sobre el feto.⁴⁷ El bromuro de piridostigmina (Mestinon[®]), administrado a las dosis terapéuticas, es relativamente seguro durante el embarazo. En ratones y conejos de experimentación, que recibieron dosis hasta 50-90 veces mayores que las habitualmente indicadas, no se comprobó la teratogenicidad de esta droga. Un único reporte comunica el hallazgo de microcefalia en un niño nacido de una mujer miasténica tratada con bromuro de piridostigmina;⁴⁸ sin embargo, la asociación entre este fármaco y el defecto parece azarosa, ya que no se han informado otros casos hasta la fecha.

La prednisona, la prednisolona y la metilprednisona son corticoides de corta duración, que cruzan la barrera placentaria y se han hallado en bajas concentraciones en la sangre del cordón umbilical. La prednisona ha sido incluida en la categoría B por la FDA. En niños nacidos de madres bajo tratamiento con corticoides,

se ha observado un leve aumento de la incidencia de paladar ojival.⁴⁹ La administración de estos medicamentos también se ha asociado con menor crecimiento fetal y un aumento de los recién nacidos con bajo peso como consecuencia de la ruptura precoz de membranas y defectos en la irrigación.⁵⁰

Aunque la azatioprina cruza la barrera placentaria y está incluida en la categoría D por sus posibles efectos teratogénicos, su administración es relativamente segura durante el embarazo, debido a que el feto se encuentra protegido porque no posee las enzimas que convierten la droga en sus metabolitos activos.

La barrera placentaria no es permeable al pasaje de los inhibidores de la calcineurina tacrolimus y ciclosporina A; sin embargo, se han reportado partos prematuros y recién nacidos con bajo peso, luego de la utilización de estos inmunosupresores en embarazadas. El riesgo de malformaciones fetales en las pacientes miasténicas que han recibido estas drogas no ha sido mayor que el de la población general.⁵¹

El micofenolato de mofetilo ha sido incluido en la categoría D por la FDA debido a los potenciales riesgos de su utilización durante el embarazo. En un estudio que incluyó 116 mujeres embarazadas que eran tratadas con micofenolato de mofetilo, el 15% de los niños nacidos de estas mujeres tuvo malformaciones congénitas.⁵² Los efectos adversos de este fármaco sobre el feto han sido confirmados por la European Network of Teratology Information Services (ENTIS).⁵³

La ciclofosfamida ha producido malformaciones congénitas en animales de experimentación nacidos de hembras que recibieron este agente alquilante a dosis terapéuticas. En humanos, la experiencia sobre su uso durante el embarazo es escasa y surge de reportes aislados. Su administración durante el primer trimestre de gestación se ha asociado con un aumento del riesgo de malformaciones en el recién nacido; sin embargo, su utilización durante el segundo y el tercer trimestre no ha tenido efectos adversos, según las conclusiones de un estudio retrospectivo con mujeres embarazadas en tratamiento por cáncer de mama.⁵⁴

Tabla 12-4. Grados de severidad de la AMC

AMC-1 (amiloplasia)	Compromiso sólo de miembros con remplazo graso y fibroso del tejido muscular
AMC-2	Compromiso adicional de otros órganos (pulmones, corazón, hígado, riñones)
AMC-3	Disfunción o malformaciones del sistema nervioso central (cerebro, cerebelo, tronco y médula espinal)

Tabla 12-5. Clasificación de las drogas, acorde con las evidencias, para su utilización durante el embarazo

Droga	Evidencia
CATEGORÍA A	Estudios bien controlados no han demostrado riesgos para el feto asociados con su utilización durante el primer trimestre de embarazo. La droga sólo debe ser administrada en caso de ser claramente indicada.
CATEGORÍA B	Estudios con animales no han demostrado riesgos para el feto asociados con su utilización, pero no hay estudios con humanos; por lo tanto, la droga sólo debe ser administrada en caso de ser estrictamente necesaria
CATEGORÍA C	Estudios con animales han demostrado efectos adversos sobre el feto asociados con su utilización, pero no hay estudios bien controlados con humanos. Los beneficios de su administración durante el embarazo deberían ser aceptables, más allá de los potenciales riesgos
CATEGORÍA D	Según datos aportados por investigaciones o experiencias posventa en humanos, hay evidencias de riesgos para el feto asociados con su utilización. Considerando los riesgos, los beneficios de su administración durante el embarazo deberían ser indiscutibles. La paciente debe ser advertida sobre los riesgos potenciales para el feto si recibe la droga durante el embarazo
CATEGORÍA X	En función de los efectos adversos reportados en estudios con animales o humanos, hay evidencia de riesgos para el feto asociados con su utilización. Los riesgos de administrar esta droga durante el embarazo superan claramente a los posibles beneficios

El rituximab inhibe la reproducción de linfocitos B y, por consiguiente, reduce la producción de anticuerpos circulantes. Ha sido incluido en la categoría C por la FDA, aunque se dispone de escasos datos para evaluar los efectos de su empleo durante el embarazo.

Las inmunoglobulinas humanas son utilizadas en los pacientes miasténicos como terapia de rescate ante la exacerbación de la sintomatología. Su efecto inmunomodulador se produce mayormente a través de mecanismos anti-idiotipo. Después de la semana 32 de gestación, cruzan la barrera placentaria y, aunque están incluidas en la categoría C, su administración durante el embarazo parece razonable, sobre todo ante el agravamiento de los síntomas y el riesgo de insuficiencia respiratoria.

TRABAJO DE PARTO Y PARTO EN LA MUJER MIASTÉNICA

Como el útero está constituido por músculo liso, su funcionamiento no resulta comprometido en las pacientes con MG. Salvo por razones de carácter meramente obstétrico, la realización de cesárea no está indicada como rutina y es recomendable el parto vaginal.⁵⁵

La tensión emocional y las contracciones, así como la consecuente alteración del patrón de sueño, son comunes durante la etapa final del embarazo. Las pacientes miasténicas no son la excepción, por lo que el equipo tratante deberá intervenir de forma anticipada para que ellas lleguen en las mejores condiciones clínicas a la sala de partos. Se ha comprobado que los cortos períodos de descanso diurnos son beneficiosos y mejoran el score de severidad de las pacientes miasténicas.⁵⁶ Si la mujer es primípara, se debe prestar especial atención a los temores que pueda presentar

y se le deben enseñar ejercicios para economizar energías durante el parto.

Durante el segundo período del parto, cuando se requiere la intervención de los músculos estriados, puede ser útil el empleo de fórceps. Si está indicada una cesárea, la anestesia debe ser preferiblemente peridural. En caso de ser necesaria la anestesia general, debe tenerse en cuenta que los pacientes miasténicos son más sensibles a los bloqueantes neuromusculares no despolarizantes y menos sensibles a la succinilcolina y experimentan un aumento del tiempo de relajación muscular. La secuencia de inducción rápida con el antagonista competitivo de acetilcolina roncuronio (0,15 mg/kg) y la reversión de su acción inmediatamente después del parto con sugammadex han sido efectivas en casos aislados de pacientes miasténicas, que requirieron anestesia general por exacerbación de la sintomatología durante o inmediatamente antes del parto.⁵⁷

PUERPERIO EN LA MUJER MIASTÉNICA

El cansancio y la fatiga son síntomas comúnmente referidos por los padres durante el período posparto. En estudios no controlados, la intervención de grupos interdisciplinarios redujo la fatiga posparto, sobre todo en padres primerizos.⁵⁸ Un estudio complementario prospectivo y aleatorizado, realizado en la ciudad de Melbourne (Australia), comparó los efectos de la fatiga en dos grupos de padres de recién nacidos menores de 6 meses.⁵⁹ Cada grupo incluyó 61 padres: uno fue atendido mediante un programa multidisciplinario de intervención y el otro de forma convencional. Luego, se midió la fatiga en ambos grupos mediante una escala convalidada.⁶⁰ En la mujer

miasténica, a la fatiga habitual del puerperio se le puede agregar, como se ha mencionado previamente, algún grado de exacerbación de la sintomatología.

La prolactina ejerce efectos inmunomoduladores al interferir con la tolerancia de los linfocitos B, lo que inhibe la apoptosis e incrementa la presentación de antígeno y la producción de citoquinas.⁶¹ Aunque no son consistentes los datos que asocian la enfermedad autoinmune con los niveles de prolactina, la participación de esta hormona en la modulación de la respuesta inmune sugiere su intervención, por medio de algún mecanismo, en la fluctuación de los síntomas de la MG observada durante el puerperio.

MG Y LACTANCIA

En la mayoría de los casos, la indicación de suspender la lactancia en las madres miasténicas que ingieren distintos tipos de medicamentos no tiene sustento científico. Los efectos de la medicación sobre la leche materna y consecuentemente sobre el lactante dependen no sólo de la concentración alcanzada por la droga en la leche, sino también de las consecuencias que aquella pueda tener a corto y largo plazo.

El bromuro de piridostigmina se ha encontrado en la leche materna en concentraciones que equivalen al 36-113% de la concentración hallada en el suero materno; dado el volumen de leche materna ingerida, esto corresponde en promedio al 0,1% de la dosis de piridostigmina ingerida por la madre. Algunos estudios aislados reportan no haber encontrado rastros de piridostigmina en el suero de los neonatos.⁶² Por la misma razón, la lactancia no debería ser contraindicada en las pacientes que ingieren corticoides.⁶³

Un estudio reciente investigó el efecto de la administración de una dosis promedio de azatioprina de 150 mg/día en 11 madres, durante la lactancia, y concluyó que no hubo un incremento de las infecciones ni otros efectos adversos en los lactantes.⁶⁴

Es importante tomar en cuenta la recomendación de la Organización Mundial de la Salud en cuanto a la conveniencia de alimentar al recién nacido con leche materna: *“El amamantamiento es la vía normal de proveer a los recién nacidos de los nutrientes que ellos necesitan para un normal crecimiento y desarrollo. Virtualmente todas las madres pueden amamantar siempre que dispongan de adecuada información y el respaldo del sistema de salud y la sociedad toda.”*

EFFECTOS DE LA MG SOBRE EL RECIÉN NACIDO: MG NEONATAL

Un pequeño, pero significativo, grupo de recién nacidos de madres miasténicas puede presentar síntomas al nacer, entidad que se conoce como MG transitoria neonatal y

probablemente se debe al pasaje de anticuerpos anti-AChR o anti-MUSK maternos por vía transplacentaria. Estos anticuerpos se encuentran en todos los neonatos cuyas madres poseen anticuerpos y desaparecen simultáneamente con la mejoría de los síntomas.^{65,66} Antes de describir este cuadro, es apropiado repasar algunos conceptos.

La MuSK se localiza en la postsinapsis y es rápidamente detectable a partir de la proliferación mioblástica, desempeña un rol importante en el agrupamiento de los AChR –para lo cual requiere de agrina– y la diferenciación postsináptica de la unión neuromuscular.⁶⁷ Cuando existe una deficiencia de esta proteína, se producen una innervación aberrante y la consecuente pérdida de la diferenciación postsináptica. Se han descrito alteraciones pre y postsinápticas en casos congénitos de mutaciones del gen que codifica la MuSK.⁶⁷⁻⁶⁹

El AChR, como se ha mencionado, es una estructura glicoproteica pentamérica, extracelular, ubicada en las crestas de la membrana postsináptica. Existen dos formas, una fetal (o de músculos desnervados), compuesta por dos subunidades alfa, una beta, una gamma y una delta, y una forma del adulto, en la cual la fracción gamma es reemplazada por una subunidad épsilon. Esta última comienza a ser generada por el ARNm a partir de la semana 14 de gestación y aumenta su porcentaje entre el segundo y el tercer trimestre de embarazo. La isoforma fetal se transforma en la isoforma adulta hacia la semana 33 de gestación.⁷⁰

La alfa-fetoproteína es sintetizada por el hígado fetal a partir del segundo trimestre de gestación y declina rápidamente después del nacimiento; su vida media posparto es de 3 días.⁷⁰ Se ha sugerido que los altos niveles de alfa-fetoproteína podrían prevenir el desarrollo de la MG fetal e inhibirían (in vivo e in vitro) la unión de anticuerpos anti-AChR, enlenteciendo el comienzo de los síntomas y/o el empeoramiento, en los casos en los cuales la debilidad ya está presente al nacimiento.⁷⁰⁻⁷²

La MG transitoria neonatal se presenta en el 10-15% (algunos reportes hablan de un porcentaje del 21%)^{73,74} de los hijos de madres miasténicas, debido al pasaje por vía transplacentaria de anticuerpos dirigidos contra los AChR de la placa neuromuscular. Los AChR son hallados en todos los hijos de madres seropositivas y tienden a disminuir con la desaparición de los síntomas en el recién nacido.⁷⁴ En el 78% de los casos, la enfermedad se manifiesta en el lapso comprendido entre el nacimiento y las primeras 24 horas de vida.⁷⁴ Su comienzo más allá del tercer día no ha sido reportado. No está claro por qué algunos niños nacen con síntomas y otros no. Se ha postulado que la vida media de los anticuerpos en los neonatos con síntomas es superior que en aquellos sin síntomas, lo cual implicaría la síntesis de anticuerpos con idiotipos diferentes a los de la madre por parte del recién nacido.⁷³ La capacidad de los anticuerpos maternos de unirse a las subunidades del AChR fetal también podría ser un factor contributivo.⁷⁵



Figura 12-2. Forma típica de MG transitoria neonatal. El niño, hijo de una mujer miasténica seropositiva, tratada durante su embarazo con anticolinesterásicos, tenía marcada hipotonía (posición en decúbito dorsal) y alteraciones en la succión y la deglución (SNG).

En los recién nacidos de madres con anticuerpos anti-AChR (seropositivas), la MG transitoria neonatal tiene tres formas de presentación clínica:

- Típica.
- Atípica o fetal.
- Síndrome de inactivación de receptores.

La forma típica es la más común, ya que representa el 71% de los casos de MG transitoria neonatal. Sus síntomas más habituales son la hipotonía generalizada y la alteración de la succión y/o la deglución (figs. 12-2 y 12-3).⁷⁶ Otras manifestaciones clínicas que pueden presentarse, en orden decreciente de frecuencia, son: llanto débil (60-70%), diparesia o diplejía facial (37-60%) y dificultad respiratoria leve o moderada.⁸ Cuando la insuficiencia respiratoria es grave (29%), es necesaria la asistencia ventilatoria mecánica.⁷⁴⁻⁷⁷ La ptosis palpebral y/o la oftalmoparesia son signos menos usuales.⁷⁶ En la mayoría de los casos, la recuperación es completa y previsible en menos de 2 meses; en el resto de los pacientes, puede llevar hasta 4 meses.⁷⁴⁻⁷⁷

Algunas pacientes con MG no tienen anticuerpos anti-AChR, pero sí

anticuerpos anti-MuSK, que son transmitidos al feto por vía transplacentaria. Los niños nacidos de estas mujeres pueden presentar síntomas transitorios de hipotonía, debilidad muscular, llanto débil, alteraciones de la succión y la deglución e insuficiencia ventilatoria. La MG transitoria neonatal debida a anticuerpos anti-MuSK también puede tener manifestaciones prenatales, como polihidramnios, pero no se ha asociado con AMC.^{78,79} La gravedad del cuadro clínico del recién nacido no estaría relacionada con la forma clínica de MG de la madre. El riesgo de la MG transitoria neonatal mediada por IgG4 (anticuerpos anti-MuSK) suele ser menor que el riesgo de aquella mediada por IgG1 (anticuerpos anti-AChR).⁷⁹ No obstante, algunos recién nacidos han requerido tratamientos intensivos para lograr la recuperación completa 9 semanas después del nacimiento.

La forma fetal o atípica es, como su nombre lo indica, poco frecuente (29%). Se caracteriza por la presentación de AMC en el feto o el recién nacido (fig. 12-4).⁷⁶ Tanto esta afección como el síndrome de inactivación de los receptores han sido previamente descritos en este mismo capítulo.

Diagnóstico

Debido a que los niños manifiestan los síntomas luego de un período libre y sus madres son miasténicas, el diagnóstico de la MG transitoria neonatal es fácil de sospechar. Para su confirmación, es posible utilizar distintos tipos de exámenes:

- **Farmacológicos:** la prueba con sulfato de neostigmina o prostigmina puede ser útil.



Figura 12-3. Forma típica de MG transitoria neonatal. El niño, hijo de una mujer miasténica seropositiva, presentaba hipotonía y trastornos en la succión y la deglución y requirió asistencia ventilatoria mecánica.

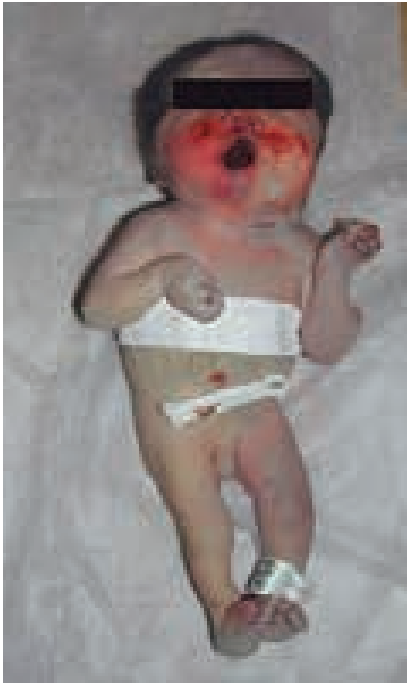


Figura 12-4. Artrogrifosis múltiple.

- **Neurofisiológicos:** demuestran una alteración de la transmisión neuromuscular, sin recuperación en el período neonatal.⁷⁹ Dado que su realización es sumamente dificultosa, deben emplearse ante una duda diagnóstica o la ausencia de diagnóstico materno, para descartar otras alteraciones neuromusculares, como un síndrome presináptico (botulismo del recién nacido o síndrome de Lambert-Eaton congénito), hipermagnesemia congénita, otras entidades poco frecuentes en el recién nacido o intoxicación con antibióticos aminoglucósidos.
- **Inmunológicos:** la identificación en la madre, el niño o el cordón umbilical de anticuerpos anti-AChR (con dosaje de las fracciones épsilon o gamma) o anticuerpos anti-MuSK, así como la determinación de anticuerpos dirigidos contra la forma fetal de AChR, suelen confirmar el diagnóstico. No obstante, debe considerarse que los síntomas pueden presentarse en el 10-15% de los hijos de mujeres miasténicas seronegativas.^{80,81}
- **Maternos:** las formas más graves son diagnosticadas intraútero, a través de ecografías que detectan polihidramnios, disminución de los movimientos fetales, ausencia de deglución y síndrome de inmovilidad fetal.

Tratamiento

Las drogas anticolinesterásicas son las utilizadas en primer término.^{82,83} La neostigmina se administra a razón de 0,05-0,2 mg/kg cada 3-4 horas por vía intramuscular o subcutánea. Asimismo, se ha informado el ocasional uso de otros tratamientos, como la administración intraveno-

sa de inmunoglobulinas (500 mg/kg/día), cuyos posibles mecanismos de acción incluyen el bloqueo de los Fc de los macrófagos y otras células y la inhibición de la respuesta inmune de los AChR a anticuerpos anti-idiotipos.^{84,85}

Los mecanismos por los cuales los anticuerpos producen los síntomas están relacionados con la aceleración de la degradación de los receptores, la destrucción de la membrana postsináptica y el bloqueo de los AChR ubicados en la región postsináptica de la placa neuromuscular. Se ha reportado un caso de anatomía patológica de MG neonatal, en el cual los músculos de los miembros eran normales, pero el diafragma estaba infiltrado con linfocitos. En el neonato miasténico, los títulos de anticuerpos disminuyen con rapidez y los receptores y la sinapsis presumiblemente se regeneran.⁸³

La apnea y la hipoventilación justifican la asistencia ventilatoria mecánica, mientras que las alteraciones en la succión y la deglución hacen necesaria la alimentación por medio de una sonda nasogástrica. Algunos recomiendan evitar la lactancia cuando el recién nacido tiene sintomatología y/o la madre presenta altos títulos de anticuerpos anti-AChR, ya que éstos pueden ser transmitidos al niño a través del calostro y la leche; sin embargo, comparados con todos los beneficios de la alimentación con leche materna, estos hallazgos no son suficientes para indicar la suspensión del amamantamiento.⁸⁶ Los corticosteroides, la azatioprina, la ciclosporina A, el metotrexato y los agentes anticolinesterásicos alcanzan bajas concentraciones en la leche materna. Si la madre recibe otras medicaciones que pueden inducir inmunosupresión en el bebé, la lactancia está contraindicada.

El tratamiento colaborativo entre el obstetra, el neonatólogo y el neurólogo es recomendable para el manejo del embarazo de las pacientes miasténicas.^{86,87}

CONCLUSIONES

Hemos intentado resumir todo lo que hasta ahora se sabe acerca de las posibles consecuencias de la MG materna sobre el feto y el recién nacido y, en este punto, estamos en condiciones de responder las preguntas que formulan las pacientes miasténicas en edad fértil, planteadas al inicio del capítulo.

¿Es posible el agravamiento de la MG durante el transcurso del embarazo?

Aunque no es posible pronosticar la evolución de cada caso en particular, se puede afirmar que aproximadamente un tercio de las mujeres miasténicas embarazadas experimenta algún grado de exacerbación de la sintomatología, en especial durante el primer trimestre de gestación y el puerperio.

¿Es la MG una enfermedad genéticamente transmisible?

La MG no es una enfermedad genéticamente transmisible. Sin embargo, como sucede con otras enfermedades autoinmunes, las características condicionantes del sistema de antígenos leucocitarios humanos sugieren cierta susceptibilidad. Se han reportado muy pocos casos de familias en las cuales más de un integrante en línea directa de descendencia sufre la enfermedad.

¿Cuáles son los efectos de la medicación para tratar la MG sobre el feto?

El bromuro de piridostigmina, la prednisona y la azatioprina son las drogas más utilizadas para el tratamiento de la MG y, aunque con ciertas precauciones, su administración se considera relativamente segura durante el embarazo, en caso de ser requerida.

¿Cuáles son los efectos de la MG sobre el feto?

El pasaje de anticuerpos a través de la barrera placentaria puede provocar en un porcentaje de casos alguna de las siguientes entidades: AMC, síndrome de inactivación de los receptores y MG transitoria neonatal. El trabajo en equipo de los especialistas es importante para prevenir, en la medida de lo posible, las complicaciones.

¿Es imprescindible la realización de cesárea en las pacientes con MG?

No. Se recomienda el parto por vía vaginal, salvo indicación precisa por causas meramente obstétricas.

¿Es posible prevenir la MG transitoria neonatal?

No. Ni la duración ni la gravedad de la enfermedad en la madre, así como tampoco su nivel de anticuerpos en suero, son marcadores de MG transitoria neonatal. Ésta afecta aproximadamente al 10% de los recién nacidos de madres miasténicas y, en todos estos casos, se debe disponer de los medios necesarios para su tratamiento. La sintomatología del recién nacido es variable y, en ocasiones, puede ser tan severa que se requiere asistencia ventilatoria mecánica.

¿Pueden los síntomas de la MG empeorar durante el puerperio?

En un tercio de las pacientes, los síntomas de la MG se agravan durante el embarazo o el puerperio. En esos casos, puede ser necesaria la redosificación de la medicación.

¿Está contraindicada la lactancia?

No. Aun en las pacientes que reciben varias drogas para su tratamiento, la lactancia no está contraindicada.

Referencias

- McGrogan A, Sneddon S, De Vries SC. The incidence of myasthenia gravis: a systematic literature review. *Neuroepidemiology* 2010;34(3):171-183.
- Phillips LH 2nd. The epidemiology of myasthenia gravis in central and western Virginia. *Neurology* 1992 Oct;42(10):1888-93.
- Robertson NP, Deans J, Compston DA. Myasthenia gravis: a population based epidemiological study in Cambridgeshire, England. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1998;65:492-6
- Salutto V, Mazia C (AAN Meeting 2011)
- Mallampalli M, Davies E, et al. Role of environment and sex differences in the development of autoimmune diseases: a roundtable meeting report. *J Womens Health (Larchmt)* 2013 Jul;22(7):578-86
- Whitacre CC. Sex differences in autoimmune disease. *Nat Immunol* 2001;2:777-80.
- Amadori A, et al. Genetic control of the CD4/CD8 T-cell ratio in humans. *Nature Med* 1995;1: 1279-1283.
- Huygen, K, Palfliet K. Strain variation in interferon gamma production of BCG-sensitized mice challenged with PPD II. Importance of one major autosomal locus and additional sexual influences *Cell. Immunol* 1984;85:75-81.
- Wynn D, Rodríguez M, O'Fallon WM, Kurland LT. A reappraisal of the epidemiology of multiple sclerosis in Olmsted County, Minnesota *Neurology* 1990;40:780-786.
- Araneo B, Dowell T, Diegel M, Daynes R. Dihydrotestosterone exerts a depressive influence on the production of interleukin-4 (IL-4), IL-5, and gamma-interferon, but not IL-2 by activated murine T cells. *Blood* 1991;78:688-699.
- Andersen JB, Engeland A, Owe JF, Gilhus NE Myasthenia gravis requiring pyridostigmine treatment in a national population cohort. *Eur J Neurol.* 2010 Dec;17(12):1445-50.
- de Arruda JS, Araujo Júnior E, Simões Mde J, Kulay Júnior L. Assessment of myometrial concentrations of oestrogen and progesterone receptors in the lower uterine segment of full-term pregnancies in presence or absence of labour. *J Pregnancy* 2013;2013:213193.
- Mazia C. Datos no publicados.
- Djelmis J, et al. Myasthenia gravis in pregnancy: report on 69 cases. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2002;104:21-25.
- Meriggioli MN, Sanders DB. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. *Lancet Neurol* 2009 May;8(5):475-90.
- Oh SJ, Morgan MB, Lu L, Hatanaka Y, Hemmi S, Young A, Claussen GC. Racial differences in myasthenia gravis in Alabama. *Muscle Nerve* 2009 Mar;39(3):328-32.
- Toyka KV, Drachman DB, Griffin DE, et al. Myasthenia gravis. Study of humoral immune mechanisms by passive transfer to mice. *N Engl J Med* 1977;296(3):125-131.
- Losavio A, Muchnik S, Sica RE, Panizza M. Changes in tetradotoxin-resistant action potentials after passive transfer of myasthenia gravis patient sera. *J Neurol Sci* 1989 Jul;91(3):345-51.
- Erik H Niks, Jan B M Kuks, Jan J G M Verschuuren. Epidemiology of myasthenia gravis with anti-muscle specific kinase antibodies in the Netherlands. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:417-418.
- Niks EH, et al. Clinical fluctuations in MuSK myasthenia gravis are related to antigen-specific IgG4 instead of IgG1. *Journal of Neuroimmunology* 2008;195:151-156.
- Gronseth GS, Barohn MD. Practice parameter: Thymectomy for autoimmune myasthenia gravis (an evidence-based review). *Neurology* 2000 July 12;55(1):16-23.
- Norwood F, et al. Myasthenia in pregnancy: best practice guidelines from a UK multispecialty working group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014 May;85(5):538-43.
- Katzberg HD, Khan AH, So YT. Assessment: symptomatic treatment for muscle cramps (an evidence-based review): report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2010 Feb 23;74(8):691-6.

24. Dahle LO, Berg G, Hammar M, Hurtig M, Larsson L. The effect of oral magnesium substitution on pregnancy-induced leg cramps. *Am J Obstet Gynecol* 1995 Jul;173(1):175-80.
25. Nygaard IH, Valbø A, Vingerhagen Pethick S, Bøhmer T. Does oral magnesium substitution relieve pregnancy-induced leg cramps? *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2008 Nov;141(1):23-26.
26. Sohrabvand F, Shariat M, Haghollah F. Vitamin B supplementation for leg cramps during pregnancy. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 2006 Oct;95(1):48-49.
27. Supakatisant C, Phupong V. Oral magnesium for relief in pregnancy-induced leg cramps: a randomised controlled trial. *Matern Child Nutr* 2015 Apr 22;11(2):139-45.
28. Jewell DJ, Young G. Interventions for treating constipation in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001;(2):CD001142.
29. Bharucha AE, Low P, Camilleri M, Veil E, Burton D, Kudva Y, Shah P, Gehrking T, Zinsmeister AR. A randomised controlled study of the effect of cholinesterase inhibition on colon function in patients with diabetes mellitus and constipation. *Gut*. 2013 May;62(5):708-15
30. Bharucha AE, Low PA, Camilleri M, Burton D, Gehrking TL, Zinsmeister AR Pilot study of pyridostigmine in constipated patients with autonomic neuropathy. *Clin Auton Res* 2008 Aug;18(4):194-202.
31. Benatar M, Sanders DB, Wolfe GI, McDermott MP, Tawil R Design of the efficacy of prednisone in the treatment of ocular myasthenia (EPITOME) trial. *Ann N Y Acad Sci* 2012 Dec;1275:17-22.
32. Seybold ME, Drachman DB. Gradually increasing doses of prednisone in myasthenia gravis: reducing the hazards of treatment. *N Engl J Med* 1974;290:81-84.
33. Poper HH. Pregnancy and the adrenocortical hormones. Some aspects of their interaction in rheumatic diseases. *Br Med J* 1962;1:967.
34. Bateman BT, Shaw KM, Kuklina EV, Callaghan WM, Seely EW, Hernández-Díaz S. Hypertension in women of reproductive age in the United States: NHANES 1999-2008. *PLoS One* 2012;7(4):e36171.
35. Xiao J, Xiong J, Zhu F, He L. Effect of prednisone, aspirin, low molecular weight heparin and intravenous immunoglobulin on outcome of pregnancy in women with antiphospholipid syndrome. *Exp Ther Med* 2013 Jan;5(1):287-291.
36. American College of Obstetricians and Gynecologists. Chronic hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2012;119:396-407.
37. Podymow T, August P. Update on the use of antihypertensive drugs in pregnancy. *Hypertension* 2008 Apr;51(4):960-9.
38. Fischbach GD, Schuetze. A post-natal decrease tor gene expression in muscle. *J Physiol* 1980;303:125-137.
39. Velisavljev-Filipovic G. Arthrogryposis multiplex congenita –a rare congenital stiff joints syndrome. *Med Pregl* 2006;59:375-9.
40. Drachman DB, Weiner LP, Price DL, Chase J. Experimental arthrogryposis caused by viral myopathy. *Arch Neurol* 1976;33:362-7.
41. Robertson WL, Glinski LP, Kirkpatrick SJ, Pauli RM. Further evidence that arthrogryposis multiplex congenita in the human sometimes is caused by an intrauterine vascular accident. *Teratology* 1992;45:345-51.
42. Jago RH. Arthrogryposis following treatment of maternal tetanus with muscle relaxants. *Arch Dis Child* 1970;45:277-9.
43. Polizzi A, Huson SM, Vincent A. Teratogen update: maternal myasthenia gravis as a cause of congenital arthrogryposis. *Teratology* 2000;62:332-41.
44. Qi-Guang Shi1 y Col. Clinical significance of detection of antibodies to fetal and adult acetylcholine receptors in myasthenia gravis. *Neurosci Bull* 2012 October;28(5):469-474.
45. MacDermot KD, Winter RM, Taylor D, Baraitser M. Oculofacialbulbar palsy in mother and son: review of 26 reports of familial transmission within the 'Möbius spectrum of defects. *J Med Genet* 1991 Jan;28(1):18-26.
46. D'Amico A, et al. Fetal acetylcholine receptor inactivation syndrome and maternal myasthenia gravis: A case report. *Neuromuscular Disorders* 2012;22:546-548.
47. Food and Drug Administration. Federal Register 1980;44:37434-67.
48. Niesen CE, Shah NS. Pyridostigmine-induced microcephaly. *Neurology* 2000 May 9;54(9):1873-4.
49. Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, et al. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: Prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology* 2000;62:385.
50. Guller, S, Kong L, Wozniak R, Lockwood CJ. Reduction of extracellular matrix protein expression in human amnion epithelial cells by glucocorticoids: A potential role in preterm rupture of the fetal membranes. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:2244.
51. Bar Oz B, Hackman R, Einarson T, Koren, G. Pregnancy outcome after cyclosporine therapy during pregnancy: a meta-analysis. *Transplantation* 2001;71:1051.
52. Ostensen M, Khamashta M, Lockshin M, et al. Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction. *Arthritis Res Ther* 2006;8:209.
53. Results of the ENTIS Collaborative Study. Maternal exposure to mycophenolate mofetil in pregnancy. *Reprod Toxicol* 2010;30:228.
54. Ring AE, Smith IE, Jones A, et al. Chemotherapy for breast cancer during pregnancy: an 18-year experience from five london teaching hospitals. *J Clin Oncol* 2005;23:4192.
55. Djelmis J, Sostarko M, Mayer D, Ivanisevic M. Myasthenia gravis in pregnancy: report on 69 cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;104(1):21-5.
56. Kassardjian CD, Murray BJ, Kokokyi S, Jewell D, Barnett C, Bril V, Katzberg HD. Effects of napping on neuromuscular fatigue in myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2013 Nov;48(5):816-8.
57. García V, Diemunsch P, Boet S. Use of rocuronium and sugammadex for caesarean delivery in a patient with myasthenia gravis. *Int J Obstet Anesth* 2012 Jul;21(3):286-7.
58. Parks P, Lenz E, Milligan R. What happens when fatigue lingers for 18 months after delivery? *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs* 1999;28:87-93.
59. Rose N, Giallo R, Cooklin A. The experiences and support needs of parents of young children and professionals working with parents in managing fatigue. Melbourne: Parenting Research Centre, 2009.
60. Michielsen H, De Vries J, Van Heck G, Van de Vijver F, Sijsma K. Examination of the dimensionality of fatigue: the construction of the fatigue assessment scale (FAS). *Eur J Psychol Assess* 2004;20:39-48.

61. Shelly S, Boaz M, Orbach H. Prolactin and autoimmunity. *Autoimmunity Reviews* 2012;11:A465–A470.
62. Hardell LI, Lindström B, Lönnholm G, Osterman PO. Pyridostigmine in human breast milk. *Br J Clin Pharmacol* 1982 Oct;14(4):565-7.
63. Rayburn WF. Glucocorticoid therapy for rheumatic diseases: maternal, fetal, and breast-feeding considerations. *Am J Reprod Immunol* 1992 Oct-Dec;28(3-4):138-40.
64. Angelberger S, Reinisch W, Messerschmidt A, Miehsler W, Novacek G, Vogelsang H, Dejaco C. Long-term follow-up of babies exposed to azathioprine in utero and via breastfeeding. *J Crohns Colitis* 2011 Apr;5(2):95-100.
65. Keesey J, Lindstrom J, Cokely H, Hermann C. Anti-acetylcholine receptor antibody in neonatal myasthenia gravis. *N Engl J Med* 1977;296:55-65.
66. Morel E, Eymard B, Vernet-der Garabedian B, Pannier C, Dulac O, Bach JF. Neonatal myasthenia gravis: a new clinical and immunologic appraisal on 30 cases. *Neurology* 1988;38:138-142.
67. De Chiara, TM, Bowen DC, Valenzuela DM, et al. The receptor tyrosin kinase MusK is required for neuromuscular junction formation in vivo. *Cell* 1996;85:501-12.
68. Scafeffer L, de Kerchove D, Exarde A, Changeux JP. Targeting a transcription to the neuromuscular synapse. *Neuron* 2001;31:15-23.
69. Chevessier F, Faraut B, Ravel-Chapuis A, et al. MuSK: a new target for mutations causing congenital myasthenic syndrome. *Hum Mol Genet* 2004;13:3229-40.
70. Karlin A. Explorations of the nicotinic acetylcholine receptor. *Harvey Lect* 1989;85:71-107
71. Lau HL, Linkins SE. Alpha-fetoprotein. *Am J Obstet Gynecol* 1976;124:533-554.
72. Brenner T, Beyth Y, Abramasky O. Inhibitory effect of alfa-fetoprotein on the binding of myasthenia gravis antibody to acetylcholine receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980;77:3635-3639.
73. Lefvert AK, Osserman PO. Newborn infants to myasthenic mothers: a clinical study and investigation of acetylcholine receptor antibodies in 17 children. *Neurology* 1983;33:133-138.
74. Papazian O. Transient neonatal myasthenia gravis. *J Child Neurol* 1992;7(2):135-141.
75. Riemersma S, Vincent A, Beeson D, Newland C, Hawke S, Vernet-der Garabedian B, Eymard B, Newsom-Davis J. Association of arthrogryposis multiplex congenita with maternal antibodies. inhibiting fetal acetylcholine receptor function. *J Clin Invest* 1996;98(10):2358-63.
76. Téllez Zenteno JF, Hernandez Ronquillo L, Salinas V, Estanol B, da Silva O. Myasthenia gravis and pregnancy: clinical implications and neonatal outcome. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2004;5:42-46.
77. Namba T, Brown SB, Grob D. Neonatal myasthenia gravis: Report of two cases and review of literature. *Pediatrics* 1970;45:488-504.
78. Ramirez C, De Seze J, Delriwu O, et al. Myasthénie auto-immune et grossesse: évolution clinique, accouchement et post-partum. *Rev Neurol (Paris)* 2006;162:330-8.
79. Béhin A, Mayer M, Kassis-Makhoul B, Jugie M, et al. Severe neonatal myasthenia due to maternal anti-MuSk antibodies. *Neuromuscular Disorders* 2008;18:443-446.
80. Wise GA, Quillen MP. Transient neonatal myasthenia: Clinical and electromyographic studies. *Arch Neurol* 1970;22:556-565.
81. O'Carroll P, Bertonini TE, Jacob G, Mitchell CW, Graff J. A transient neonatal myasthenic syndrome with anti-musk antibodies. *Neurology* 2008;70:1215-17.
82. Otriza Orradre C, Navarro Serrato E, Rebagé Moises V, López Pison J, et al. Seronegative transient neonatal myasthenia: report of a case. *Ann Esp Pediatr* 1996;45: 651-2.
83. Vincent A, Li Z, Hart A, Barret-Jolley R, Yamamoto T, Burges J, et al. Seronegative myasthenia gravis. Evidence for plasma factor(s) interfering with acetylcholine receptor function. *Am NY Acad Sci* 1993;681:529-38.
84. Belasco C, Carbillon L, Louaib D, Gaudelus J, Uzan M. Myasthénie et grossesse: L'atteinte du Nouveau-né peut être révélatrice. *Arch Pédiatr* 2000;7:263-6.
85. Tagher RJ, Baumann R, Desai N. Failure of intravenously administered immunoglobulin in the treatment of neonatal myasthenia gravis. *The Journal of Pediatrics* 1999;134(2):233-35.
86. Bassan H, Muhlbaur B, Toner A, Spierer Z. High-dose intravenous immunoglobulin in transient neonatal myasthenia gravis. *Pediatr Neurol* 1996;18:181-3.
87. Ferrero S, Pretta S, Nicoletti A, Petrerá P, Ragni N. Myasthenia gravis: management issues during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;121(2):129-138.
88. Batocchi AP, Majolini L, Evoli A, Lino M, Miniassi C, Tonali P. Course and treatment of myasthenia gravis during pregnancy. *Neurology* 1999;52(3):447-452.

CAPÍTULO 13

Crisis miasténica

Julieta E. Arena y Alejandro A. Rabinstein

INTRODUCCIÓN

Los trastornos de origen neuromuscular que devienen en falla respiratoria son frecuentes y diversos.^{1,2} Pueden ser secundarios a alteraciones localizadas en el nervio periférico, la neurona motora, la unión neuromuscular (UNM) o el músculo.

Este capítulo describe una de las enfermedades de la UNM, la miastenia gravis (MG), en su fase de *crisis miasténica*. Se trata de una causa frecuente de falla respiratoria en las unidades de cuidados intensivos (UCI) neurológicos y también en las generales. Representa entre el 18 y 32% de las internaciones en las UCI por falla respiratoria de origen neuromuscular.^{2,3}

PRINCIPIOS BÁSICOS DE LA FALLA RESPIRATORIA DE ORIGEN NEUROMUSCULAR

Es importante poder reconocer las enfermedades de origen neuromuscular que pueden ocasionar falla respiratoria, dado que no suelen tener las mismas características clínicas que la falla respiratoria de origen pulmonar. Su instalación es por lo general insidiosa y puede pasar inadvertida. Los pacientes con enfermedades neuromusculares no presentan francas anormalidades a la auscultación ni cianosis severa y son otros signos, como la respiración pa-

radójica, el uso de músculos accesorios y el habla entrecortada, los que deben despertar la sospecha.^{4,5}

Fisiopatología

Existen cuatro factores que pueden contribuir al compromiso ventilatorio de cualquier paciente con un defecto neuromuscular:⁴

- El compromiso de los músculos faciales, orofaríngeos y laríngeos puede resultar, por un lado, en obstrucción mecánica de la vía aérea alta, y por otro, en deficientes deglución y aclaramiento de secreciones, lo que aumenta el riesgo de aspiración.
- La debilidad de los músculos inspiratorios (diafragma, intercostales externos y músculos accesorios) provoca una expansión pulmonar insuficiente, que favorece la atelectasia.
- La debilidad de los músculos espiratorios (abdominales e intercostales internos) provoca tos inefectiva y consecuentes acumulación de secreciones, riesgo de aspiración y neumonía.
- Las complicaciones que se suman a la enfermedad aguda (por ej., neumonía) incrementan las demandas sobre un sistema ventilatorio insuficiente.

En los pacientes con MG asociada con anticuerpos anti-receptores de acetilcolina (AChR), la debilidad muscular suele afectar inicialmente los músculos intercostales y accesorios y, luego, el diafragma.⁶ La debilidad del diafragma y los músculos intercostales externos y abdominales tienen

diferentes manifestaciones. Cuando el diafragma se encuentra débil o paralizado, la expansión del tórax se realiza mediante la contracción de los músculos accesorios de la respiración. La presión negativa que éstos generan en el tórax desplaza el diafragma en dirección cefálica, junto con el contenido del abdomen, y deprime la pared abdominal, dando lugar a lo que se conoce como “respiración paradójica”. El desplazamiento de estas dos estructuras puede hacer que el volumen de aire inspirado sea menor. Esta situación empeora durante el sueño, cuando la inspiración debería ser ejercida principalmente por el diafragma, que recibe el mayor estímulo y no desarrolla hipotonía durante la fase REM. Además, este fenómeno se acentúa en decúbito y se alivia en posición erecta, cuando la gravedad contrarresta la presión negativa generada en el tórax e impide el desplazamiento del contenido de la cavidad abdominal.

Cuando el diafragma no se encuentra comprometido, pero sí lo están los músculos intercostales y abdominales, queda en evidencia un movimiento paradójico de la caja torácica. Con cada inspiración, los espacios intercostales y la parte superior del tórax se mueven hacia adentro. El diafragma se aplanan y acorta, pero no es capaz de elevar la caja torácica y elongar el tórax. En posición supina, la fuerza de gravedad empuja el contenido de la cavidad abdominal en dirección caudal durante la inspiración y la pared abdominal se desplaza exageradamente hacia afuera.⁷

La hipoxemia en estos pacientes es el resultado de la hipoventilación y las microatelectasias (con la consecuente incompatibilidad entre ventilación y perfusión). La hiper-capnia, en especial en los individuos con MG seropositiva, es un hallazgo tardío, que por lo general anuncia la falla respiratoria inminente.⁷

CRISIS MIASTÉNICA: DEFINICIÓN Y DIAGNÓSTICO

La MG es una enfermedad autoinmune caracterizada por la disfunción de la UNM, secundaria a la formación de anticuerpos contra componentes postsinápticos de la membrana muscular.⁸ La crisis miasténica se define como *la debilidad muscular que resulta de la MG y es lo suficientemente grave para generar falla respiratoria y requerir ventilación mecánica*. Algunos autores sostienen que la *intubación posoperatoria prolongada o inesperada* de los pacientes miasténicos también debe ser considerada como crisis.^{9,10}

Si bien esta definición parece bastante precisa, se ha planteado si la decisión de intubar a los pacientes con MG y debilidad muscular progresiva, que definiría la debilidad como crisis, es adoptada tomando en cuenta los mismos parámetros clínicos. Por otro lado, el reconocimiento del valor del sistema de presión positiva en dos niveles en la vía aérea (BiPAP) para el tratamiento de la crisis miasténica ha determinado la necesidad de incorporar la ventilación no invasiva como parte de esta definición. La utilidad de

las pruebas de medición de la capacidad ventilatoria como parámetro uniforme para tomar tal decisión no ha sido claramente establecida.^{11,12}

En los pacientes con MG conocida, la presentación clínica de la crisis miasténica suele ser suficiente para su diagnóstico. De lo contrario, se aconseja la realización de exámenes complementarios.¹³ Algunos estudios de utilidad, ya mencionados en capítulos anteriores, son los siguientes:

- Estimulación repetitiva con respuesta motora decreciente: una disminución de la amplitud del potencial de acción muscular compuesto (CMAP, por sigla en inglés) >10% entre la primera y la cuarta respuesta es diagnóstica. Este estudio es anormal en la mayoría de los individuos con MG generalizada y una respuesta francamente decreciente es esperable en todo paciente en crisis.¹⁴ En la experiencia de los autores, la estimulación repetitiva tiene excelentes sensibilidad y especificidad para diagnosticar MG en pacientes con falla respiratoria de causa neuromuscular, hospitalizados en la UCI.
- Electromiografía (EMG) de fibra única: el aumento de la variabilidad de contracción muscular (*jitter*) y la presencia de bloqueos identifican el defecto en la transmisión neuromuscular con mayor sensibilidad. Este estudio es anormal en el 95-99% de los pacientes con MG generalizada, aunque no es específico.¹⁴ En la UCI, la evaluación mediante una EMG de fibra única puede resultar más difícil por las interferencias que pueden existir con otros dispositivos eléctricos, por lo cual se prefiere la estimulación repetitiva.
- Medición de anticuerpos en suero anti-AChR, anti-MuSK (cuando los anteriores son negativos) u otros. Reconocer la MG relacionada con anticuerpos anti-MuSK es importante porque quienes la padecen tienen una respuesta sintomática más débil a los agentes colinérgicos, un mayor compromiso bulbar y una mayor predisposición a desarrollar falla respiratoria.
- Tomografía computarizada de tórax en busca de hiperplasia o tumor tímicos.

La realización de la prueba con edrofonio es desaconsejable cuando se sospecha de una crisis miasténica porque este fármaco puede aumentar de las secreciones respiratorias y, por consiguiente, empeorar la función ventilatoria.¹⁵

EPIDEMIOLOGÍA DE LA CRISIS MIASTÉNICA

La incidencia anual de la MG es de 0,25-2 casos por cada 100.000 personas.¹⁶ Entre el 15 y 20% de estos pacientes presentan una crisis en algún momento de sus vidas.¹⁷ Pueden transcurrir entre 8 y 12 meses entre el inicio de la MG y la primera crisis, aunque ésta ocurre en la mayoría de los casos dentro de los primeros 2 años de

enfermedad.¹⁸ Por otro lado, debe tenerse presente que la crisis miasténica es la forma de presentación inicial de la MG hasta en el 20% de los pacientes.¹⁸⁻²⁰ La predisposición a la exacerbación y la crisis parece ser más pronunciada en los individuos miasténicos con anticuerpos anti-MuSK.^{21,22}

En cuanto a la crisis miasténica, las mujeres se ven más frecuentemente afectadas que los hombres. Presenta una distribución bimodal, con un primer pico principalmente en mujeres (antes de la sexta década) y un segundo pico que involucra hombres y mujeres por igual (más allá de la sexta década).¹⁸

EVALUACIÓN DEL PACIENTE CON CRISIS MIASTÉNICA

Examen físico

Los hallazgos del examen físico de los pacientes con crisis miasténica son variables, según el grado de compromiso que presenten, pero todos tienen en común la característica típica de la MG: debilidad con fatigabilidad.⁸

La debilidad puede afectar los músculos apendiculares, en los que suele ser mayor a nivel proximal que distal; los músculos axiales, lo que afecta el sostén cefálico; los músculos oculares, lo que da lugar a ptosis y oftalmoparesia con la consecuente diplopía; y los músculos faciales y nasofaríngeos, lo que genera disartría y voz nasal. Por otro lado, la debilidad de la musculatura bulbar y respiratoria es la principal causa de la disfagia y la insuficiencia ventilatoria característica de la crisis miasténica.

Durante el examen físico, la debilidad axial y apendicular puede quedar de manifiesto si se le solicita al paciente que ejerza fuerza en contra del examinador, o simplemente en contra de la gravedad, y se observa que su fuerza va disminuyendo con cada intento (fatigabilidad).

La ptosis empeora cuando la mirada se sostiene hacia arriba y la oftalmoparesia puede ser evidente por la falta

de conjugación de la mirada o solamente por la diplopía referida por el paciente.

La debilidad de la musculatura facial puede comprobarse pidiéndole al paciente que silbe o sonría para evaluar el músculo orbicular de los labios o que intente mantener los ojos cerrados en contra de la fuerza ejercida por el examinador para evaluar el músculo orbicular de los ojos. La debilidad nasofaríngea puede evidenciarse observando la expulsión de aire a través de las narinas cuando el examinador presiona las mejillas llenas de aire del paciente.

Otra manera de examinar la debilidad bulbar es a través de la inspección de la elevación del paladar y la estimulación del reflejo nauseoso, que se verá disminuido.

Los signos de debilidad e inminente falla respiratoria son la taquipnea u ortopnea, la taquicardia sinusal, el habla entrecortada, el uso de los músculos accesorios (visible o palpable), la sudoración facial, la debilidad de la flexión de cuello y, especialmente, el patrón de respiración paradójica.⁵

Por otro lado, si bien es rara su presentación aislada,²³ el médico debe estar alerta a la posibilidad de intoxicación colinérgica, como diagnóstico diferencial, en aquellos pacientes medicados con inhibidores de la acetilcolinesterasa (AChE). La presentación clínica de este cuadro incluye un aumento de la debilidad muscular similar al observado durante una crisis miasténica, pero la principal característica de la intoxicación con inhibidores de la AChE radica en sus marcados efectos muscarínicos, como diaforesis, lagrimeo, aumento de las secreciones orales y pulmonares, náuseas y vómitos, diarrea y bradicardia. No obstante, es muy importante reconocer que la mayoría de los pacientes se presentan a la consulta con una crisis miasténica y síntomas muscarínicos asociados, debidos a un reciente aumento de la dosis de la medicación anticolinesterásica, ya sea prescrito por el médico o decidido por el paciente, para tratar de aminorar la progresiva pérdida de fuerza muscular causada por la exacerbación de la miastenia misma. Las principales diferencias entre la crisis miasténica y la intoxicación colinérgica se resumen en la tabla 13-1.

Tabla 13-1. Diferencias entre la crisis miasténica y la intoxicación colinérgica

	Crisis miasténica	Intoxicación colinérgica
Ptosis	+	-
Oftalmoparesia	+	-
Pupilas	Normales y reactivas	Miosis reactiva
Debilidad facial	+	±
Debilidad apendicular	+	+
Fasciculaciones	-	+
Síntomas autonómicos	- (o leves)	+ (bradicardia, diarrea, broncorrea)

Evaluación de la función ventilatoria

Las pruebas rápidas de evaluación de la función ventilatoria pueden ser de utilidad, pero deben tomarse en cuenta las posibles limitaciones que ellas pueden tener en los individuos con una crisis miasténica. Debido a la debilidad facial de estos pacientes, pueden ocurrir fugas de aire al realizar la maniobra, que llevan a subestimar la capacidad ventilatoria real. Además, debido a la fluctuación de la fuerza, característica de esta patología, las mediciones pueden ser variables. Como consecuencia, no existen verdaderos valores de corte para guiar la necesidad de asistencia ventilatoria, la que debe determinarse sobre la base del juicio clínico.

La función inspiratoria se mide por medio de la capacidad vital (CV) y la presión inspiratoria máxima (PI_{máx}), mientras que la fuerza espiratoria se estima a través de la presión espiratoria máxima (PE_{máx}). El uso de estas pruebas proporciona verdaderos parámetros para valorar la necesidad de intubación en los pacientes con síndrome de Guillain-Barré:²⁴ una CV <20 ml/kg, una PI_{máx} <30 cm H₂O o una PE_{máx} <40 cm H₂O. En ocasiones, estos parámetros son utilizados en los pacientes con crisis miasténicas;^{15,25} sin embargo, por los factores antes mencionados, esta extrapolación no es necesariamente confiable. La medición seriada de la CV tampoco es suficientemente confiable como predictor de la necesidad de ventilación mecánica.¹²

La medición de gases en sangre tiene una utilidad limitada para guiar la decisión de iniciar sostén ventilatorio. La hipoxemia (PaO₂ <60 mm Hg) ocurre demasiado tarde en el curso de la falla respiratoria y la hipercapnia es un valor aun más tardío.¹⁵ Por lo tanto, siempre que sea posible, la ventilación mecánica debe iniciarse antes que el paciente desarrolle hipercapnia o una hipoxia severa.

Factores precipitantes de la crisis miasténica

Se han descrito numerosos factores que pueden empeorar la función ventilatoria y merecen especial atención cuando se atiende a un paciente miasténico.^{9,18,23,26} Entre ellos se encuentran las infecciones (frecuentemente, respiratorias), los procedimientos quirúrgicos (incluida la timentomía), el inicio de terapia con corticoides o un rápido incremento de la dosis de estos fármacos (por lo general, la crisis miasténica ocurre 5-10 días después de estos sucesos)²⁷, la disminución de la dosis de la medicación anticolinesterásica, la menstruación, el embarazo o el puerperio y el tratamiento con drogas tales como aminoglucósidos, quinolonas, beta-bloqueantes, bloqueantes de los canales de calcio, litio, magnesio y antipsicóticos, como la clorpromazina. En ocasiones, no se puede identificar ningún factor precipitante.

TRATAMIENTO

Sostén ventilatorio

Los pacientes con MG son internados en una UCI por dos motivos: monitorización de la función respiratoria durante una exacerbación de la miastenia o ventilación mecánica durante una crisis.

Si el grado de debilidad de los músculos respiratorios y bulbares es leve o moderado, se puede evitar la necesidad de ventilación mecánica por medio de una monitorización minuciosa, la aspiración frecuente de las secreciones, el mantenimiento de la posición erecta, la tos asistida y el inicio temprano de la terapia inmunomoduladora. Sin embargo, no se debe cometer el error de esperar demasiado antes iniciar el sostén ventilatorio no invasivo. Dicha demora le puede costar al paciente una intubación prevenible.

Cuando la debilidad de los músculos respiratorios y bulbares es severa, es necesario el sostén ventilatorio. La BiPAP es el modo de sostén ventilatorio ideal para los pacientes con crisis miasténicas. Esta estrategia puede evitar la necesidad de ventilación invasiva y se ha asociado con una menor duración de la asistencia ventilatoria, una menor tasa de atelectasias y neumonía, un menor tiempo de internación en la UCI y la sala general y una menor mortalidad.^{28,29} Las pruebas de función ventilatoria (CV, PI_{máx}, PE_{máx}) no se correlacionan con la respuesta a la ventilación no invasiva, pero la presencia de hipercapnia disminuye las chances de éxito terapéutico de la BiPAP. Por lo tanto, hay que enfatizar la importancia de iniciar la BiPAP sin demora en los individuos miasténicos con exacerbaciones severas o crisis tempranas. De esta forma, el paciente recibe la ayuda que necesita para que sus músculos respiratorios puedan recuperarse de su fatiga, antes que la debilidad llegue al punto de generar una falla respiratoria neuromuscular irreversible, que sólo puede ser superada tras una intubación prolongada. La BiPAP consiste en un sistema que aporta presión positiva continua a la vía aérea, mayor en la inspiración que en la espiración, disminuyendo el esfuerzo inspiratorio y previniendo el colapso en la espiración. Cada ciclo es disparado por el esfuerzo respiratorio del paciente, pero se puede programar una tasa respiratoria basal a intervalos predeterminados.

Una vez que la hipercapnia se ha instalado, puede ser preferible la intubación orotraqueal, seguida de ventilación mecánica. Para tal fin, se recomienda la administración de dosis bajas de bloqueantes musculares no despolarizantes (por ej., 0,5 mg/kg de rocuronio, en lugar de la dosis usual de 1 mg/kg) para prevenir el bloqueo prolongado.³⁰ Los agentes despolarizantes (por ej., succinilcolina) no son aconsejables porque tienen menor potencia (debido a la menor disponibilidad de AchR en la postsinapsis de estos pacientes) y, especialmente, por el riesgo de causar hiperpotasemia severa. El grado de sostén ventilatorio requerido dependerá de cada paciente.

La figura 13-1 presenta un algoritmo para el manejo respiratorio del paciente con crisis miasténica.

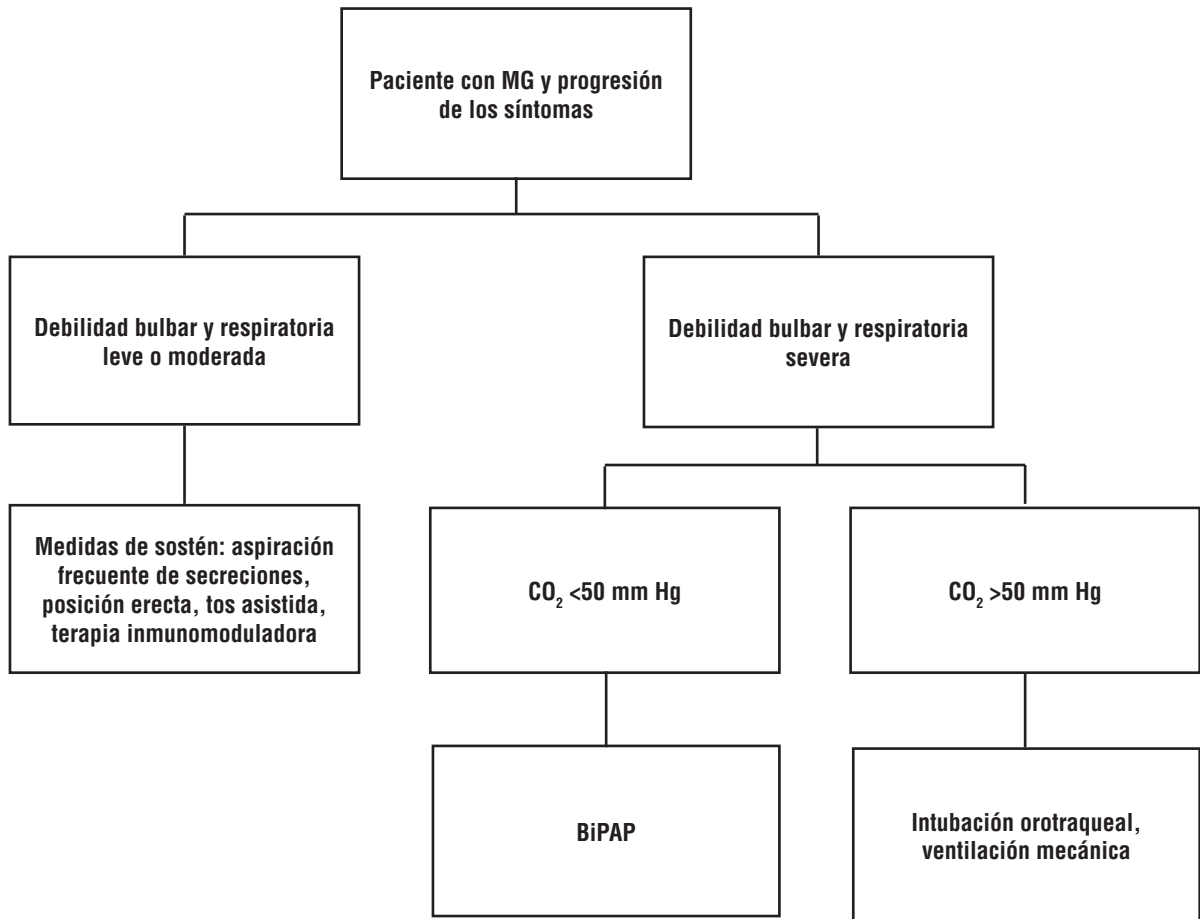


Figura 13-1. Algoritmo del manejo ventilatorio en un paciente con exacerbación miasténica.

Tratamiento farmacológico

El tratamiento farmacológico de la crisis miasténica incluye inhibidores de AChE, agentes inmunomoduladores y drogas inmunosupresoras/antiinflamatorias.

Los inhibidores de la AChE (usualmente, piridostigmina por vía enteral) pueden ser transitoriamente discontinuados luego de la intubación para disminuir la producción de secreciones respiratorias, pero debe asegurarse el reinicio de su administración antes que el paciente sea desconectado del respirador (destete). En aquellos casos tratados con ventilación no invasiva, los inhibidores de la AChE deben mantenerse siempre en una dosis suficiente para optimizar la fuerza muscular. Si las secreciones respiratorias son un problema, se puede intentar administrar bajas dosis de atropina, glicopirrolato o escopolamina.

Los tratamientos inmunomoduladores disponibles para el rápido manejo de la crisis miasténica comprenden la plasmaféresis y la administración intravenosa de inmunoglobulinas. Ambas opciones terapéuticas han demostrado ser eficaces en pacientes con exacerbaciones miasténicas,

pero no han sido específicamente evaluadas en pacientes en crisis (es decir, hospitalizados con falla respiratoria). Aunque no existen pruebas de que estos tratamientos disminuyan el tiempo de sostén ventilatorio requerido, su uso es considerado estándar en los pacientes con crisis miasténica para acelerar la recuperación de la fuerza muscular.

Plasmaféresis

La plasmaféresis apunta a eliminar de manera directa los anticuerpos de la circulación, pero su efectividad no se correlaciona con la tasa de anticuerpos de cada paciente. El curso típico de tratamiento consiste en 5 o 6 sesiones (aféresis de 3-5 L de plasma [1-1,5 volúmenes] cada una), preferentemente día por medio.

La utilidad de la plasmaféresis en los pacientes con MG se reconoce desde hace décadas.³¹ Luego de la tercera o cuarta sesión, suele verse una mejoría en el 75% de los individuos miasténicos;²⁵ sin embargo, es de carácter transitorio y sólo perdura algunas semanas, a menos que se continúe con la plasmaféresis o se inicie algún otro tratamiento inmunosupresor.³²

Las complicaciones de este procedimiento incluyen hipotensión, parestesias (por trastornos hidroelectrolíticos) y complicaciones relacionadas con el acceso venoso central (infección, trombosis, neumotórax).

Inmunoglobulinas

El uso de inmunoglobulina también puede producir una rápida mejoría de la fuerza en los pacientes miasténicos.³³ Aunque se han postulado numerosos mecanismos posibles, su modo de acción no está claramente establecido.³⁴

No existen hasta el momento estudios aleatorizados sobre la dosis ideal para tratar las crisis miasténicas. En un estudio realizado en el año 2005 con pacientes con exacerbación aguda de MG (sin cumplir los criterios de crisis), la dosis de 2 g/kg no logró mejores resultados que la dosis de 1 g/kg.³⁵ No obstante, las crisis miasténicas habitualmente se tratan con una dosis de 2 g/kg, administrados en el curso de 2-5 días (por ej., 400 mg/kg/día durante 5 días). Se recomienda dividir la dosis en más días cuando el paciente padece enfermedad renal o insuficiencia cardíaca.

Es de esperar que ocurra una mejoría de los síntomas dentro de la semana de inicio del tratamiento. Sin embargo, al igual que en el caso de la plasmaféresis, dicha mejoría es transitoria, con una duración de semanas a meses, a no ser que se inicie algún tratamiento inmunosupresor.³²

Los efectos adversos de la administración de inmunoglobulinas incluyen cefalea, escalofríos y fiebre y, a veces, se pueden prevenir por medio de la administración previa de paracetamol y difenhidramina. En raras ocasiones, este tratamiento puede causar insuficiencia renal por toxicidad tubular, así como también anafilaxis por hipersensibilidad a los componentes de la IgA, motivo por el cual se recomienda en lo posible realizar un dosaje de IgA antes de la administración. Asimismo, el tratamiento con inmunoglobulinas por vía intravenosa se ha asociado con eventos isquémicos arteriales por incremento de la viscosidad plasmática, aunque este riesgo es muy bajo, excepto en los pacientes con aterosclerosis severa.

Plasmaféresis vs. inmunoglobulinas

No existe evidencia de que un tratamiento sea superior al otro ante una crisis miasténica, o que la combinación de ambos aporte algún beneficio adicional.

Se han publicado algunos estudios prospectivos, que compararon la eficacia de la plasmaféresis y la administración de inmunoglobulinas.^{33,36} La primera limitación de estos estudios es que fueron realizados con pacientes con exacerbaciones de la MG, las cuales no cumplían los criterios de una crisis miasténica, con lo cual la extrapolación de los resultados resulta algo engañosa. De cualquier manera, ninguno de ellos ha podido verificar la superioridad de una modalidad de tratamiento sobre la otra. Sí se

ha observado que poseen perfiles y frecuencias de efectos adversos diferentes. En un estudio, se observaron efectos adversos en el 20% de los pacientes tratados con plasmaféresis (clínicamente significativos en el 2%) y en el 2% de los que recibieron inmunoglobulinas.³³

Un solo estudio retrospectivo realizado con individuos con crisis miasténicas ha sugerido la superioridad de la plasmaféresis, a pesar de su peor perfil de efectos adversos, cuando se la comparó con la administración de inmunoglobulinas.³⁷ Por otro lado, existen reportes de casos de pacientes con crisis miasténicas que no respondieron a las inmunoglobulinas, pero sí lo hicieron a la plasmaféresis.³⁸ Según algunos informes, los pacientes con anticuerpos anti-MuSK tienen una tasa de respuesta más alta a la plasmaféresis que al tratamiento con inmunoglobulinas, pero esta diferencia terapéutica aún no ha sido confirmada en estudios aleatorizados y controlados.^{21,22}

En definitiva, la elección de la forma de tratamiento es determinada por la preferencia del profesional a cargo y las características individuales del paciente, que pueden hacer una terapia más adecuada para el caso específico (por ej., la plasmaféresis generalmente es preferible cuando el paciente tiene insuficiencia renal).

Corticosteroides

Como principio, todos los pacientes que padecen una crisis miasténica deben recibir corticoides. La dosis y la forma de administración no están bien establecidas. Se debe tener precaución con la administración intravenosa de corticoides en altas dosis (por ej., metilprednisolona), ya que en un número significativo de pacientes podría provocar una exacerbación inicial de la debilidad muscular.

Idealmente, se comienza con una dosis alta de prednisona por vía oral (1 mg/kg de peso ideal/día). Tan pronto como ocurre la remisión (usualmente, al cabo de 4-16 semanas), se recomienda reducir la dosis hasta llegar a la dosis mínima efectiva, administrada día por medio.³⁹ No obstante, no se debe cometer el error de disminuir la dosis del corticosteroide demasiado pronto, ya que esto puede desencadenar la recurrencia de la crisis.

Hasta el 30% de los pacientes pueden tener una exacerbación de los síntomas durante los primeros días de tratamiento con corticoides. Por lo tanto, a veces es necesario interrumpir su administración hasta que surtan efecto la plasmaféresis o las inmunoglobulinas.³² También es aconsejable comenzar el tratamiento con una droga inmunosupresora (por ej., azatioprina o micofenolato de mofetilo) para facilitar la disminución de la dosis del corticoide en el menor tiempo posible y reducir el riesgo de crisis recurrentes.

Durante la corticoterapia, se recomienda la administración concomitante de protectores gástricos para evitar complicaciones como la úlcera péptica y el sangrado gastrointestinal.

PRONÓSTICO

Los pacientes con crisis miasténicas permanecen hospitalizados entre 2 semanas y más de 1 mes y la mitad de este tiempo están en la UCI. Sin embargo, en los pacientes que son tratados de manera exclusiva con BiPAP, el tiempo de internación es sustancialmente menor.^{18,40} La neumonía, las atelectasias, la infección urinaria, la insuficiencia cardíaca congestiva, la infección por *Clostridium difficile* y la anemia son las complicaciones que con mayor frecuencia prolongan la estancia hospitalaria.^{18,41}

El proceso de destete de la ventilación mecánica en los pacientes con crisis miasténicas es complicado y la decisión de iniciarlo depende de cada caso en particular. En general, se basa en la fuerza ventilatoria y la capacidad del paciente de manejar sus secreciones. Según las estadísticas, el 25% de los pacientes pueden ser extubados el día 7; el 50%, el día 13; y el 75%, el día 31.¹⁸

La falla de la extubación luego de una crisis miasténica es un fenómeno frecuente, que puede ocurrir en una cuarta parte de los pacientes. Los factores asociados con un mayor riesgo de extubación fallida incluyen la edad más avanzada, el sexo masculino, los antecedentes de crisis previa, la presencia de atelectasias o neumonía y la intubación durante más de 10 días. En los pacientes que requieren una nueva intubación, el tiempo de internación en la UCI y la sala general es más prolongado.^{42,43}

Gracias al avance de los cuidados intensivos y las opciones para tratar la falla respiratoria, la mortalidad de los pacientes que padecen crisis miasténicas disminuyó del 40% en la década de 1960 al 5% en la década de 1970,⁴⁴ valor que se acerca al informado en los estudios más recientes (4-4,5%). La muerte, en estos pacientes, suele estar vinculada con complicaciones infecciosas, muerte súbita por arritmias y embolismo pulmonar.^{9,18}

RESUMEN

- La crisis miasténica es una causa frecuente de falla respiratoria de origen neuromuscular. Su reconocimiento es de vital importancia, dado que su manejo difiere del tratamiento de la falla ventilatoria por otras causas.
- El reconocimiento y el manejo de los factores precipitantes de la crisis es fundamental para un tratamiento adecuado.
- Las pruebas de la función ventilatoria pueden ser útiles para la evaluación y el seguimiento de los pacientes con crisis miasténica, pero no existen valores de corte confiables para determinar la necesidad de ventilación mecánica.
- El estudio de los gases en sangre sirve para guiar el inicio del tratamiento con BiPAP o ventilación mecánica en los pacientes con debilidad severa de los músculos respiratorios y bulbares.

- Especialmente en los pacientes sin hipercapnia, el uso temprano de la BiPAP puede evitar la intubación, lo que resulta en una reducción de la tasa de complicaciones y el tiempo de internación.
- Se debe proceder a la intubación orotraqueal de los pacientes con debilidad bulbar y respiratoria grave e hipercapnia pronunciada.
- El tratamiento farmacológico debe incluir inhibidores de la AChE, corticoides y alguna terapia inmunomoduladora (plasmaféresis o inmunoglobulinas).

Referencias

1. Marinelli WA, Leatherman JW. Neuromuscular disorders in the intensive care unit. *Crit Care Clin* 2002;18:915-929.
2. Cabrera Serrano M, Rabinstein AA. Causes and outcomes of acute neuromuscular respiratory failure. *Arch Neurol* 2010;67:1089-1094.
3. Carr AS, Hoeritzauer AI, Kee R, et al. Acute neuromuscular respiratory failure: a population-based study of aetiology and outcome in Northern Ireland. *Postgrad Med J* 2014;90:201-204.
4. Mehta S. Neuromuscular disease causing acute respiratory failure. *Respiratory care* 2006;51:1016-1021; discussion 1021-1013.
5. Rabinstein AA, Wijidicks EF. Warning signs of imminent respiratory failure in neurological patients. *Semin Neurol* 2003;23:97-104.
6. Chaudhuri A, Behan PO. Myasthenic crisis. *Qjm* 2009;102:97-107.
7. Hughes RA, Bihari D. Acute neuromuscular respiratory paralysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993;56:334-343.
8. Silvestri NJ, Wolfe GI. Myasthenia gravis. *Semin Neurol* 2012;32:215-226.
9. Berrouschot J, Baumann I, Kalischewski P, Sterker M, Schneider D. Therapy of myasthenic crisis. *Crit Care Med* 1997;25:1228-1235.
10. Gracey DR, Divertie MB, Howard FM, Jr. Mechanical ventilation for respiratory failure in myasthenia gravis. Two-year experience with 22 patients. *Mayo Clin Proc* 1983;58:597-602.
11. Bedlack RS, Sanders DB. On the concept of myasthenic crisis. *J Clin Neuromuscul Dis* 2002;4:40-42.
12. Rieder P, Louis M, Jolliet P, Chevrolet JC. The repeated measurement of vital capacity is a poor predictor of the need for mechanical ventilation in myasthenia gravis. *Intensive Care Med* 1995;21:663-668.
13. Gilchrist JM, Massey JM, Sanders DB. Single fiber EMG and repetitive stimulation of the same muscle in myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 1994;17:171-175.
14. Preston DC, Shapiro BE. *Neuromuscular Junction Disorders*, 3rd edition. Philadelphia, PA: Elsevier, 2013.
15. Lacomis D. Myasthenic crisis. *Neurocrit Care* 2005;3:189-194.
16. Oosterhuis HJ. Clinical aspects and epidemiology. En: Oosterhuis HJ. *Miastenia Gravis*. Groningen, Holanda: Groningen Neurological Press, 1997.
17. Ropper AH, Gress DR, et al. Treatment of the Critically Ill Patient With Myasthenia Gravis. En: Ropper AH. *Neurological and Neurosurgical Intensive Care*. 4th edition. Philadelphia, PA.: Lipincott Williams & Wilkins, 2004.

18. Thomas CE, Mayer SA, Gungor Y, et al. Myasthenic crisis: clinical features, mortality, complications, and risk factors for prolonged intubation. *Neurology* 1997;48:1253-1260.
19. Dushay KM, Zibrak JD, Jensen WA. Myasthenia gravis presenting as isolated respiratory failure. *Chest* 1990;97:232-234.
20. Mier A, Laroche C, Green M. Unsuspected myasthenia gravis presenting as respiratory failure. *Thorax* 1990;45:422-423.
21. Guptill JT, Sanders DB, Evoli A. Anti-MuSK antibody myasthenia gravis: clinical findings and response to treatment in two large cohorts. *Muscle Nerve* 2011;44:36-40.
22. Pasnoor M, Wolfe GI, Nations S, et al. Clinical findings in MuSK-antibody positive myasthenia gravis: a U.S. experience. *Muscle Nerve* 2010;41:370-374.
23. O'Riordan JI, Miller DH, Mottershead JP, Hirsch NP, Howard RS. The management and outcome of patients with myasthenia gravis treated acutely in a neurological intensive care unit. *Eur J Neurol* 1998;5:137-142.
24. Lawn ND, Fletcher DD, Henderson RD, Wolter TD, Wijidicks EF. Anticipating mechanical ventilation in Guillain-Barre syndrome. *Arch Neurol* 2001;58:893-898.
25. Mayer SA. Intensive care of the myasthenic patient. *Neurology* 1997;48:70-75S.
26. Nam TS, Lee SH, Kim BC, et al. Clinical characteristics and predictive factors of myasthenic crisis after thymectomy. *J Clin Neurosci* 2011;18:1185-1188.
27. Juel VC. Myasthenia gravis: management of myasthenic crisis and perioperative care. *Semin Neurol* 2004;24:75-81.
28. Rabinstein A, Wijidicks EF. BiPAP in acute respiratory failure due to myasthenic crisis may prevent intubation. *Neurology* 2002;59:1647-1649.29.
29. Seneviratne J, Mandrekar J, Wijidicks EF, Rabinstein AA. Noninvasive ventilation in myasthenic crisis. *Arch Neurol* 2008;65:54-58.
30. Flower O, Bowles C, Wijidicks E, Weingart SD, Smith WS. Emergency neurological life support: acute non-traumatic weakness. *Neurocrit Care* 2012;17 Suppl 1:S79-95.
31. Newsom-Davis J. Therapy in myasthenia gravis and Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Semin Neurol* 2003;23:191-198.
32. Bedlack RS, Sanders DB. How to handle myasthenic crisis. *Postgraduate Medicine* 2000;107:211-222.
33. Gajdos P, Chevret S, Clair B, Tranchant C, Chastang C. Clinical trial of plasma exchange and high-dose intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. Myasthenia Gravis Clinical Study Group. *Ann Neurol* 1997;41:789-796.
34. Kazatchkine MD, Kaveri SV. Immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immune globulin. *N Engl J Med* 2001;345:747-755.
35. Gajdos P, Tranchant C, Clair B, et al. Treatment of myasthenia gravis exacerbation with intravenous immunoglobulin: a randomized double-blind clinical trial. *Arch Neurol* 2005;62:1689-1693.
36. Barth D, Nabavi Nouri M, Ng E, Nwe P, Bril V. Comparison of IVIg and PLEX in patients with myasthenia gravis. *Neurology* 2011;76:2017-2023.
37. Qureshi AI, Choudhry MA, Akbar MS, et al. Plasma exchange versus intravenous immunoglobulin treatment in myasthenic crisis. *Neurology* 1999;52:629-632.
38. Stricker RB, Kwiatkowska BJ, Habis JA, Kiprov DD. Myasthenic crisis. Response to plasmapheresis following failure of intravenous gamma-globulin. *Arch Neurol* 1993;50:837-840.
39. Skeie GO, Apostolski S, Evoli A, et al. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *Eur J Neurol* 2010;17:893-902.
40. Alsheklee A, Miles JD, Katirji B, Preston DC, Kaminski HJ. Incidence and mortality rates of myasthenia gravis and myasthenic crisis in US hospitals. *Neurology* 2009;72:1548-1554.
41. Varelas PN, Chua HC, Natterman J, et al. Ventilatory care in myasthenia gravis crisis: assessing the baseline adverse event rate. *Crit Care Med* 2002;30:2663-2668.
42. Rabinstein AA, Mueller-Kronast N. Risk of extubation failure in patients with myasthenic crisis. *Neurocrit Care* 2005;3:213-215.
43. Seneviratne J, Mandrekar J, Wijidicks EF, Rabinstein AA. Predictors of extubation failure in myasthenic crisis. *Arch Neurol* 2008;65:929-933.
44. Cohen MS, Younger D. Aspects of the natural history of myasthenia gravis: crisis and death. *Ann N Y Acad Sci* 1981;377:670-677.

CAPÍTULO 14

Síndromes miasténicos congénitos

Andrew G. Engel

INTRODUCCIÓN

Los síndromes miasténicos congénitos (CMS, por su sigla en inglés) son alteraciones hereditarias del margen de seguridad de la transmisión neuromuscular, que ocurren por medio de uno o más mecanismos específicos.

Los CMS fueron inicialmente descritos en 1937,¹ pero en ese momento recibieron escasa atención. Fue recién después de haberse establecido el origen autoinmune de la miastenia gravis (MG) y el síndrome de Lambert-Eaton en las décadas de 1970 y 1980, respectivamente, cuando se hizo evidente que ciertas alteraciones miasténicas que se producían en un contexto familiar o genético tenían una etiología diferente. Posteriormente, hacia la primera década de la presente centuria, estudios clínicos, estudios ultraestructurales, estudios con microelectrodos in vitro y estudios de genética molecular de pacientes con CMS demostraron que se trata de un grupo de alteraciones genéticas con un despliegue fenotípicamente heterogéneo y diverso de blancos moleculares.^{2,3}

Hasta la fecha, se han identificado alteraciones al menos en 22 genes, que provocan CMS. La mayoría de las proteínas alteradas residen en el compartimiento presináptico, la lámina basal o el compartimiento postsináptico de la placa neuromuscular. Sin embargo, recientemente se descubrió que proteínas distribuidas en varios tejidos, tales como las que proveen soporte al citoesqueleto o las que participan de la glicosilación de nuevos péptidos, también pueden ser blancos de alteraciones que provocan CMS.

MARGEN DE SEGURIDAD DE LA TRANSMISIÓN NEUROMUSCULAR

En presencia de un CMS, el margen de seguridad de la transmisión neuromuscular se halla comprometido por uno o más mecanismos. Dicho margen de seguridad es una función de la diferencia entre la despolarización postsináptica provocada por el potencial de la placa terminal (EPP) y la despolarización requerida para activar los canales de sodio dependientes del voltaje (VGSC, por su sigla en inglés) de tipo $\text{Na}_v1.4$. En todos los CMS identificados hasta el presente, uno o más factores determinan que el EPP generado se halle por debajo del umbral requerido para activar los VGSC $\text{Na}_v1.4$ o que ocurran alteraciones en los VGSC $\text{Na}_v1.4$ propiamente dichos.

La amplitud de los EPP depende del número de *quanta* de acetilcolina (ACh) liberados por el impulso nervioso y la amplitud de los potenciales en miniatura de la placa terminal (MEPP, por su sigla en inglés), que representan la despolarización provocada por un único *quantum*. A su vez, la amplitud de los MEPP depende de la cantidad de moléculas de ACh que contiene una vesícula sináptica (VS), la densidad y las propiedades cinéticas de la enzima acetilcolinesterasa (AChE) en la lámina basal de la sinapsis, la densidad y las propiedades de los receptores de ACh (AChR) en la membrana postsináptica, la estructura tridimensional y la geometría de la placa neuromuscular y la resistencia de entrada de la fibra muscular. La corriente de

la placa terminal depende de los mismos factores que el EPP, excepto de la resistencia de entrada de la fibra muscular. Sobre la base de estos principios, los factores que rigen el margen de seguridad de la transmisión neuromuscular se pueden agrupar en las siguientes categorías mayores: factores que afectan el número de moléculas de ACh por VS; factores que afectan los mecanismos de liberación del contenido cuántico; factores que afectan la densidad y las propiedades cinéticas de la AChE en el espacio sináptico; y factores que afectan la eficacia de un *quantum* individual.⁴ La eficacia de un *quantum* individual depende de la estructura geométrica de la placa terminal, el agrupamiento y la densidad de los AChR en la membrana postsináptica, la afinidad de los AChR y la ACh y las propiedades cinéticas de los canales de los receptores.

CLASIFICACIÓN

Los CMS pueden ser clasificados de acuerdo con el modo de herencia, el fenotipo clínico, el gen o la proteína alterados, o el sitio del defecto (presináptico, sináptico o postsináptico).

La clasificación basada en el modo de herencia es simple, pero no suficientemente informativa. El síndrome de canal lento y los CMS provocados por mutaciones en el gen que codifica la sinaptotagmina 2 y el gen SNAP25B son transmitidos de forma dominante, mientras que todos los otros CMS reconocidos hasta la fecha son transmitidos de forma recesiva.

La clasificación basada en el fenotipo clínico, el cual incluye los hallazgos de la electromiografía (EMG), tiene sus ventajas porque puede determinar algunos síndromes; sin embargo, es poco satisfactoria porque ciertos síndromes

pre y postsinápticos no pueden ser realmente diferenciados por criterios electromiográficos.

La clasificación que tiene en cuenta la proteína específica alterada en la placa terminal o el gen defectuoso tampoco es adecuada por completo, porque los genes alterados que causan algunos CMS aún no han sido identificados y porque diferentes mutaciones en un mismo gen puede resultar en diferentes fenotipos.

La clasificación que considera el sitio de la alteración se basa en la realización de estudios morfológicos y, en ocasiones, estudios electrofisiológicos in vitro y puede distinguir síndromes presinápticos, síndromes sinápticos de la lámina basal y síndromes postsinápticos (fig. 14-1); no obstante, tampoco resulta enteramente satisfactoria porque los genes alterados que regulan el desarrollo de la placa terminal y la glicosilación de las proteínas se expresan en múltiples sitios anatómicos.

En la tabla 14-1, se presenta una clasificación de los CMS de acuerdo con el sitio de la proteína alterada en la placa terminal, los defectos en el desarrollo y la maduración de la placa terminal y los defectos en la glicosilación de las proteínas. La información allí vertida demuestra que los CMS postsinápticos son más frecuentes que los otros tipos de CMS y, en su mayoría, son provocados por una reducción de la expresión de AChR o por anomalías en la cinética de estos receptores.

DIAGNÓSTICO

Diagnóstico inicial

Inicialmente, el diagnóstico de un CMS se puede establecer sobre la base de los antecedentes de fatigabilidad

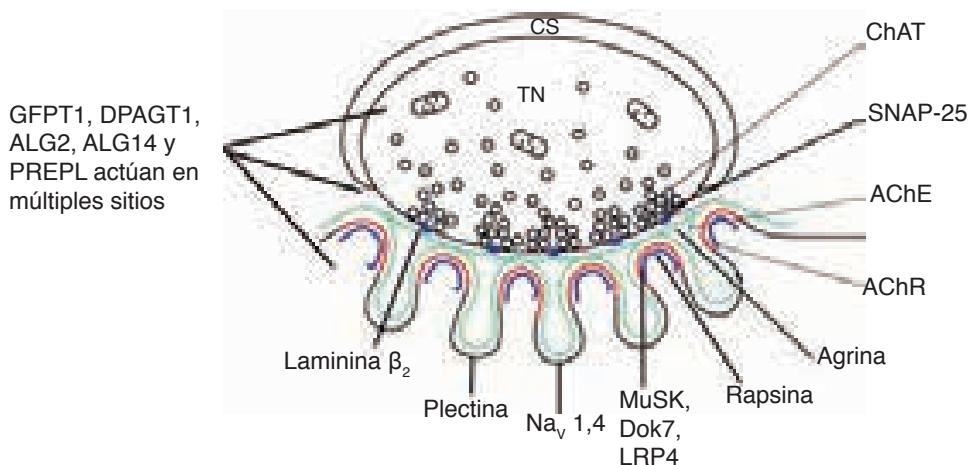


Figura 14-1. Representación esquemática de una placa terminal, en la cual se indican las localizaciones de las proteínas presinápticas, sinápticas y postsinápticas alteradas en los CMS. La línea verde indica la lámina basal sináptica; la línea roja, los AChR en las crestas de los pliegues sinápticos; la línea azul, la íntima asociación de la MuSK y la proteína Dok7 con los AChR. Las proteínas GFPT1, DPAGT1, ALG2 y ALG14 se expresan tanto en la presinapsis como en la postsinapsis.

Tabla 14-1. Clasificación de CMS^a

CMS presinápticos	Casos	Porcentaje (%)
Deficiencia de AChE	18	5
Deficiencia de SNAP	1	0,3
Deficiencia de sinaptotagmina 2 ^b	0	0
Insuficiencia de vesículas sinápticas asociada con menor liberación cuántica ^c	1	0,3
Otras alteraciones presinápticas ^c	1	0,3
Asociados con la lámina basal sináptica		
Deficiencia de AChE	45	12,6
Deficiencia de laminina beta2	1	0,3
Postsinápticos		
Deficiencia primaria ± anomalías cinéticas menores de AChR	118	33
Defectos primarios en la cinética ± deficiencia menor de AChR	62	17,5
Miastenia asociada con VGSC	1	0,3
Deficiencia de plectina	2	0,6
Defectos en el desarrollo y la maduración de la placa terminal		
Deficiencia de agrina	1	0,3
Deficiencia de LRP4	2	0,6
Deficiencia de MuSK	1	0,3
Deficiencia de Dok7	35	9,8
Deficiencia de rapsina	51	14
Defectos en la glicosilación de las proteínas		
Deficiencia de GFPT1	11	3
Deficiencia de DPAGT1	2	0,6
Deficiencia de ALG2 ^b	0	0
Deficiencia de ALG14 ^b	0	0
Otros CMS		
Síndrome de delección de PREPL	1	0,3
Defectos del transportador mitocondrial de citrato sintetasa ^b	0	0
CMS asociado con miopatías centronucleares	1	0,3
Total	354	100%

^a Clasificación basada en una cohorte de 354 pacientes con CMS investigados en la Clínica Mayo entre 1988 y 2014.

^b Los defectos en ALG2 y ALG14,⁹⁶ sinaptotagmina 2¹⁶ y la síntesis del transportador mitocondrial de citrato¹⁰³ fueron identificados en otros centros médicos.

^c Gen no identificado.

muscular con compromiso de los músculos extraoculares, bulbares y de las extremidades desde la infancia o la adolescencia temprana, la presencia de signos similares en uno o varios familiares, la respuesta decreciente a la estimulación repetitiva y la determinación negativa de anticuerpos dirigidos contra los AChR o la quinasa específica de músculo (MuSK, por su sigla en inglés). Sin embargo, en mu-

chos pacientes con CMS, la historia familiar es negativa, la sintomatología se manifiesta a mayor edad, las alteraciones electromiográficas están ausentes o son intermitentes y la debilidad tiene una distribución restringida y limitada a algunos grupos musculares.

El cuadro 14-1 enumera los diagnósticos diferenciales de los CMS.

Cuadro 14-1. Diagnósticos diferenciales de los CMS**Período neonatal, infancia, adolescencia**

Atrofia espinal muscular
 Miopatías congénitas (enfermedad de los cuerpos centrales, miopatía nemalinica, miopatía miotubular)
 Distrofias musculares congénitas
 Distrofia de las cinturas de las extremidades
 Distrofia mitónica infantil
 Miopatía mitocondrial
 Anomalías del tronco encefálico
 Síndrome de Möbius
 Botulismo infantil
 MG seropositiva y seronegativa

Pacientes adultos

Distrofia de las cinturas de las extremidades o facioescapulohumeral
 MG seropositiva y seronegativa
 Miopatía mitocondrial
 Síndrome de fatiga crónica
 Enfermedad de motoneurona
 Neuropatía periférica
 Siringomielia^a
 Parálisis de nervio radial^b

^a No hay reportes en el primer año de vida. ^b Este diagnóstico fue establecido en algunos pacientes con síndrome de canal lento o deficiencia de agrina.

Diagnóstico genético

El diagnóstico genético de un CMS específico es más sencillo cuando los hallazgos clínicos y electromiográficos apuntan a un gen candidato (cuadro 14-2). Si un número suficiente de familiares afectados y no afectados están disponibles para ser estudiados, el análisis de ligamiento puede indicar un locus candidato en el cromosoma. Este trabajo de aproximación para

determinar el gen alterado es más efectivo cuando se estudian poblaciones endogámicas o un número elevado de familias.⁵

También se encuentran comercialmente disponibles pruebas para el diagnóstico de CMS; sin embargo, éstas son de mayor utilidad si se realiza la búsqueda específica del gen alterado, sobre la base de las pistas aportadas por los hallazgos clínicos.

Desde hace algunos años, se utiliza la secuenciación com-

Cuadro 14-2. Pistas clínicas que sugieren la presencia de un CMS o la alteración de una proteína

- Herencia dominante: síndrome de canal lento provocado por una mutación en un gen de una subunidad del AChR: CMS asociados a SNAP-25 y sinaptotagmina
- Empeoramiento o refractariedad a los anticolinesterásicos: CMS asociados con la subunidad ColQ de las proteínas de la placa motora AChE, Dok7, MuSK, agrina, LRP4, plectina y laminina beta2
- Potencial de acción muscular compuesto (CMAP) repetitivo, evocado por un solo estímulo nervioso: síndrome de canal lento y déficit de ColQ
- Reflejo fotomotor débil: en algunos pacientes con déficit de ColQ
- Contracturas congénitas: rapsina, subunidades delta o gamma del AChR, ChAT, SNAP25
- Disminución >50% en la amplitud del CMAP, después de una estimulación subtetánica de 10 Hz durante 5 minutos, seguida por recuperación lenta durante 5-10 minutos: déficit de ChAT
- Episodios súbitos de apnea provocados por fiebre o estrés: CMS asociado con ChAT, rapsina o VGSC.
- Debilidad de cintura de extremidades: CMS asociados con Dok7, GFPT1, DPAGT1, ALG2, ALG14, LRP4 y, ocasionalmente, rapsina y ColQ.
- Debilidad y atrofia selectiva de músculos distales: síndrome de canal lento y en algunos pacientes con déficit de agrina
- Agregados tubulares de retículo sarcoplasmático en las fibras musculares: CMS asociados con GFPT1, DPAGT1 y ALG2
- Miopatías autofágicas: CMS asociados con GFPT1 y DPAGT1
- Estridor y parálisis de cuerdas vocales en neonatos o niños: CMS asociado con Dok7
- Síndrome nefrótico y malformaciones oculares: CMS asociado con laminina beta2
- Asociación con convulsiones o déficit intelectual: CMS asociado con DPAGT1
- Déficit intelectual y ataxia cerebelosa: CMS asociado con SNAP-25
- Asociación con epidermolisis ampollar simple: déficit de plectina

pleta del exoma (WES, por su sigla en inglés) para identificar mutaciones causantes de CMS. Actualmente, esta metodología secuencía alrededor del 97% del exoma, pero sólo lee el 75% del exoma con más de 20x de cubrimiento. El análisis es más fácil cuando es secuenciado el ADN de los padres y más de un miembro de la familia afectado. La WES con análisis bioinformático aún es costosa y las mutaciones encontradas por medio de este método deben ser confirmadas mediante la secuenciación de Sanger. Además, puede fallar en la detección de variaciones de secuencias patogénicas en regiones del genoma no codificantes o, también, deleciones o duplicaciones de ADN extensas. Estas últimas, no obstante, pueden ser identificadas por medio de la hibridación genómica comparativa (CGH, por su sigla en inglés), basada en la utilización de matrices de ADN,⁶ aunque con frecuencia esta técnica filtra y omite las mutaciones puntuales sinónimas (cambio del triplete sin cambio del aminoácido), que generan exclusión del exón. Si un gen nuevo causante de CMS es descubierto, se pueden llevar a cabo estudios de expresión con proteínas construidas mediante ingeniería genética para confirmar su patogenicidad.⁷

Los mecanismos íntimos de la enfermedad, así como también las pistas para determinar su diagnóstico etiológico, se pueden conocer por medio del análisis in vitro de la transmisión neuromuscular y el estudio estructural de la unión neuromuscular (UNM; cuadro 14-3). Aunque se encuentran disponibles en unos pocos centros médicos especializados, estos estudios son importantes para identificar los efectos directos de las mutaciones sobre la transmisión neuromuscular, caracterizar nuevos CMS y establecer las bases de la terapéutica.

CMS PRESINÁPTICOS

Deficiencia de acetiltransferasa de colina

La acetiltransferasa de colina (ChAT, por su sigla en inglés) cataliza la resíntesis de ACh mediante la transferencia

de un grupo acetilo de acetil-CoA a colina, en las neuronas colinérgicas. La expresión, la eficiencia catalítica o la estabilidad estructural de la enzima son alteradas por una única o distintas mutaciones patogénicas combinadas.^{8,9} Cuando el impulso nervioso neuronal está aumentado, como ocurre durante el ejercicio, el ritmo de síntesis de ACh disminuye, lo que ocasiona una depleción progresiva del contenido de este neurotransmisor en la VS y una consecuente reducción de la amplitud del EPP y el potencial de acción muscular compuesto (CMAP, por su sigla en inglés).

Un estudio clínico útil para diagnosticar esta entidad consiste en monitorizar la amplitud del CMAP durante 10-15 minutos, después de ejercer una estimulación de 10 Hz durante 5 minutos. Una respuesta no específica, que se puede observar en presencia de diferentes CMS, consiste en una reducción de la amplitud del CMAP superior al 50% respecto de su valor basal, seguida de un retorno a la amplitud original, luego de 2-3 minutos. En contraste, en los pacientes con deficiencia de ChAT, la recuperación se produce lentamente, después de 5-15 minutos. Por lo tanto, la amplitud del CMAP debe ser controlada entre 10 y 15 minutos luego de una estimulación de 5 Hz (fig. 14-2).

Algunos pacientes presentan hipotonía, parálisis bulbar y apnea desde el nacimiento, mientras que otros son normales al nacer y durante la infancia o la adolescencia desarrollan ataques de apnea, los cuales son precipitados por infecciones, estados emocionales o causas no aparentes.⁹⁻¹³ En algunos niños, un ataque agudo, seguido de insuficiencia respiratoria, puede durar semanas.¹⁴ Unos pocos pacientes persisten apneicos, dependientes del respirador y paralizados desde el nacimiento,⁹ y algunos de ellos presentan atrofia cerebral secundaria a hipoxemia.⁹⁻¹³ Con la edad, puede ocurrir una mejoría: algunos casos manifiestan ptosis fluctuante, oftalmoparesia, fatiga muscular y episodios recurrentes de cianosis; otros sólo refieren debilidad y fatiga muscular leves o moderadas. Los síntomas empeoran con la exposición al frío debido a que las temperaturas reducidas disminuyen aun más la eficiencia catalítica de la enzima mutada.¹¹

Cuadro 14-3. Estudios para la investigación detallada de los CMS

ESTUDIOS MORFOLÓGICOS

- Localización citoquímica e inmunocitoquímica en la placa motora de AChE, AChR, subunidades del AChR, ChAT, agrina, laminina beta2, rapsina, MuSK, Dok7, plectina, PREPL
- Determinación del tamaño, la forma y la configuración de las placas motoras reactivas a la AChE o las regiones de la placa motora en fibras musculares aisladas
- Microscopía electrónica cuantitativa y citoquímica electrónica

ESTUDIOS ELECTROFISIOLÓGICOS IN VITRO PARA DETERMINAR SITIOS ESPECÍFICOS DE UNIÓN DE LA ¹²⁵I-ALFA-BUNGAROTOXINA EN LA PLACA MOTORA

- Estudios convencionales con microelectrodos: MEPP, MEPC, liberación cuántica evocadas (*m*, *n*, *p*)
- Estudios de registro de fijación de membrana (*patch clamp*): tipos de canales y cinética

ESTUDIOS DE EXPRESIÓN, SI LA MUTACIÓN ESTÁ IDENTIFICADA

m, quanta de ACh liberados por impulso nervioso; *n*, número de quanta de ACh disponibles para ser liberados; *p*, probabilidad de liberación cuántica.

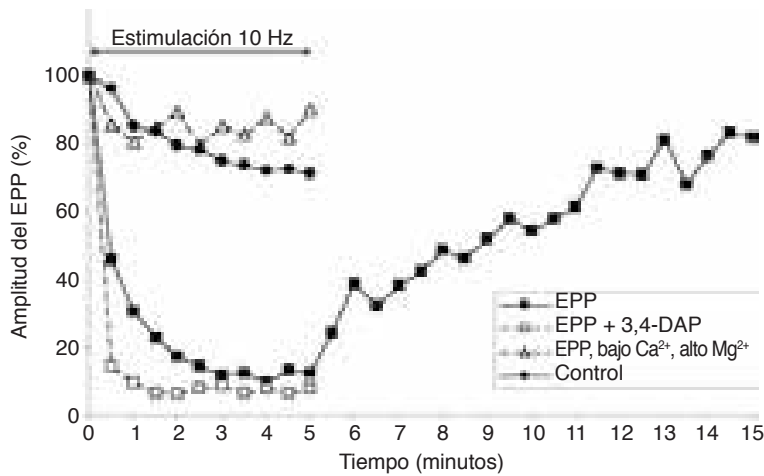


Figura 14-2. Efecto de la estimulación subtetánica sobre el EPP, en un paciente con CMS por déficit de ChAT. El EPP se reduce un 13% respecto de su valor inicial, luego de recibir un estímulo indirecto de 10 Hz durante 5 minutos, y se recupera lentamente en los siguientes 15 minutos. En bandas de músculos estimulados a 10 Hz, la amplitud del EPP disminuye un 75% respecto de su valor inicial. La restricción de la liberación cuántica en un baño con bajas concentraciones de calcio y altas concentraciones de magnesio previene la anormal reducción del EPP, mientras el aumento de la liberación cuántica con 3,4-DPA lo acelera. (Reproducida con autorización de la ref. 2.)

Las mutaciones que provocan severas alteraciones en la cinética de la ChAT están localizadas en o cerca del sitio activo o en el sitio de unión de la enzima y el sustrato, ubicado en el poro o túnel de la molécula, o ejercen su efecto de forma alostérica*. Algunas mutaciones no tienen efecto sobre la cinética enzimática y expresan la proteína de forma adecuada, pero alteran la estabilidad térmica de la ChAT introduciendo un residuo de prolina en la porción alfa de la hélice.⁹ En aquellos pacientes con mutaciones bialélicas, las correlaciones entre genotipo y fenotipo son difíciles. Sin embargo, es interesante destacar que en tres pacientes severamente afectados, quienes presentaban apnea, parálisis permanente y falta de respuesta a la piridostigmina, una de las dos mutaciones se hallaba cerca del sitio activo de ChAT.

La deficiencia de ChAT requiere terapia profiláctica con bromuro de piridostigmina (Mestinon®). Los padres deberían disponer de una máscara con balón y estar entrenados para la aplicación intramuscular de metilsulfato de neostigmina, en caso de ser necesario. También es de utilidad sugerirles la utilización de un monitor de apnea domiciliario.

Miastenia asociada con mutación del gen SNAP25B

En una niña de 11 años con un CMS severo, que le provocaba hiperexcitabilidad cortical, ataxia y retraso en el desarrollo intelectual, la secuenciación del exoma comprobó una mutación dominante de novo p.Ile67Asn en el gen SNAP25B que codifica la proteína asociada con el

sinaptosoma (SNAP, por su sigla en inglés), una de las tres proteínas SNARE (receptor de proteínas solubles de fijación a NSF [factor sensible a N-etilmaleimida]) requeridas y esenciales para la exocitosis.

En el caso mencionado, la ultraestructura de la placa y la expresión del gen SNAP25B mutado en células COS7 resultaron ser normales. El estudio electrofisiológico in vitro dejó en evidencia la reducción de la frecuencia de los MEPP. El número y la fracción disponible de *quanta* a ser liberados no estaban normalmente distribuidos (algunos valores se encontraban por debajo y otros por encima), como se puede observar en las mutaciones que provienen de células psicogóticas. La probabilidad de que un *quantum* fuera liberado fue del 63% respecto del valor normal. Los estudios de expresión mostraron que el gen mutado SNAP25B, expresado solo o en combinación con el SNAP25B natural (*wild-type*), por un lado, redujo la exocitosis evocada por la despolarización de células cromafines de bovinos a cerca del 30% del valor registrado luego de la transfección con el gen natural solo, y por otro lado, impidió la fusión estimulada por calcio de los liposomas, incorporando sinaptobrevina (proteína v-SNARE) con liposomas que contienen sintaxina y SNAP-25 (proteínas t-SNARE).

El tratamiento con 3,4-diaminopiridina (3,4-DAP) mejoró la debilidad, pero no la ataxia de la paciente, sin provocar convulsiones. Los efectos deletéreos de la mutación encontrada son atribuibles a la ruptura de la estructura hidrofóbica del plegamiento alfa helicoidal del complejo SNARE debido al remplazo del aminoácido altamente hidrofóbico isoleucina por el aminoácido fuertemente hidrófilo asparagina.¹⁵

* Se refiere a la acción que ejerce el aumento de sustrato al unirse a la enzima en una porción de la molécula distinta a la región catalítica.

Deficiencia de sinaptotagmina 2

La sinaptotagmina 2 es otra proteína presináptica. Su principal función es actuar como sensor de calcio para la exocitosis. Dos mutaciones relacionadas con este gen provocaron un síndrome similar al de Lambert-Eaton con debilidad predominante en los miembros inferiores, arreflexia tendinosa, disminución de la amplitud de los CMAP con fenómeno de facilitación durante el ejercicio y neuropatía.¹⁶ Los registros electrofisiológicos de la UNM y la respuesta a la terapia no fueron descritos.

Insuficiencia de vesículas sinápticas asociada con menor liberación cuántica

En presencia de este CMS, los hallazgos clínicos son similares a los que se observan en los pacientes con MG autoinmune, con la diferencia que los síntomas comienzan desde el nacimiento o en el transcurso de la primera infancia y el dosaje de anticuerpos anti-AChR es negativo.

Para el diagnóstico específico es necesario realizar estudios morfológicos y electrofisiológicos de la placa neuromuscular en biopsias de músculo, preservando el punto motor. Estos estudios demuestran que el número de AChR de dicha placa se halla preservado. El defecto presináptico se produce debido a una marcada disminución del número de *quanta* liberados (equivalente a cerca del 20% del valor normal) por el impulso nervioso (*m*). La merma de *m* se debe a una reducción de la cantidad de *quanta* efectivamente disponibles para ser liberados (*n*) y está asociada con una disminución similar (equivalente a cerca del 20% del valor normal) de la densidad numérica de VS.

La alteración se halla, presuntamente, en la síntesis o el transporte axonal de los precursores de la vesícula desde el asta anterior de la médula hasta la terminal nerviosa o en el reciclado de la VS. El tratamiento consiste en la administración de inhibidores de la AChE.

CMS similar al síndrome de Lambert-Eaton

Se ha reportado el caso de un niño pequeño con este síndrome en el cual la amplitud del CMAP estaba anormalmente disminuida, observándose marcada facilitación luego de estimulación tetánica y los síntomas mejoraron luego de la administración de guanidina.¹⁸ El defecto parece residir en una subunidad del canal del receptor presináptico de calcio dependiente del voltaje o en un componente del complejo de liberación de la vesícula sináptica. Las bases moleculares de este síndrome aún no han sido establecidas.

CMS ASOCIADOS CON EL ESPACIO INTERSINÁPTICO

Deficiencia de AChE en la placa motora

La AChE de la placa motora es una variedad de enzima asimétrica, compuesta por subunidades catalíticas codificadas por el gen $ACHE_T$ y una subunidad estructural de colágeno, codificada por el gen $COLQ$, que fija la enzima a la lámina basal de la sinapsis. No se han observado mutaciones espontáneas en el gen $ACHE_T$.

La proteína ColQ está compuesta por tres cadenas idénticas. El residuo N-terminal de cada cadena se une a un homotetrámero catalítico. Las mutaciones en este dominio N-terminal alteran la asociación de ColQ con las subunidades catalíticas, aboliendo la actividad enzimática. Las mutaciones que producen un desplazamiento del marco de lectura (*frameshifting*) o las que provocan un codón de terminación prematuro o sin sentido (*nonsense*) en el sector intermedio de ColQ producen una enzima incompetente con una única cadena. Las mutaciones de los residuos críticos en la región C-terminal globular de ColQ impiden su inserción en la lámina basal sináptica o dificultan el ensamblaje de su triple cadena helicoidal (fig. 14-3).^{19,20}

Los pacientes con este CMS típicamente presentan apnea y debilidad generalizada en el período neonatal o durante la infancia, síntomas que persisten toda la vida. En algunos casos, los movimientos oculares están preservados, mientras que en otros se observa una disminución del reflejo fotomotor. Los casos leves asociados con mutaciones de sentido erróneo (*missense*) en el dominio C-terminal de ColQ pueden manifestarse tardíamente durante la infancia.²¹

El prueba con edrofonio es negativa. La ausencia de AChE en la placa motora prolonga la vida media de la ACh en la hendidura sináptica porque cada molécula de este neurotransmisor se une a múltiples AChR antes de abandonar el espacio sináptico por difusión. Esto prolonga el MEPP y el EPP y, cuando éste dura más que el período refractario absoluto de la fibra muscular, se genera un segundo potencial de acción (potencial repetitivo) en la fibra muscular, que es reflejado por un CMAP repetitivo. La localización citoquímica de la AChE demuestra que el espacio sináptico es desprovisto del producto de la reacción.

La transmisión neuromuscular es alterada por la pequeñez de la terminal nerviosa y su envoltura por parte de células de Schwann, lo que reduce el número de *quanta* disponibles para ser liberados; por una miopatía de la placa motora debida a excesiva actividad colinérgica; y por la desensibilización y el bloqueo de la despolarización de los AChR a tasas fisiológicas de estimulación.^{22,23} La reducción de la terminal nerviosa y su envoltura por parte de

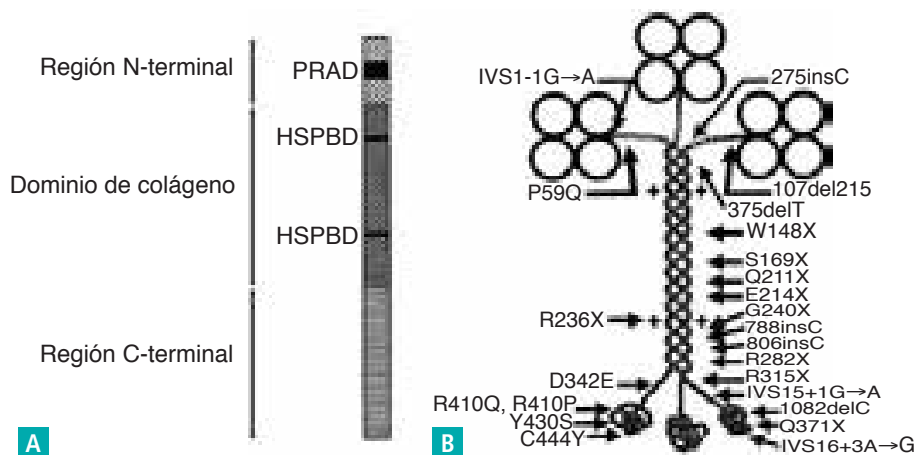


Figura 14-3. Representación esquemática de los dominios de una cadena de ColQ, componentes de las variedades asimétricas de AChE, y las mutaciones halladas. Se muestran las mutaciones en cada dominio de ColQ. PRAD, dominio de fijación rico en prolina; HSPBD, dominio ligador del proteoglicano heparán sulfato. (Reproducida con autorización de la ref. 3.)

células de Schwann probablemente son fenómenos compensatorios para proteger la placa terminal de la sobreexposición a ACh.

Aún no se ha logrado un tratamiento satisfactorio para este CMS; sin embargo, la efedrina^{21,24,25} y el salbutamol²⁶ han demostrado tener un efecto gradualmente beneficioso.

Deficiencia de laminina beta2

La laminina beta2, codificada por el gen LAMB2, es un componente de la lámina basal de diferentes tejidos, que se expresa mayormente en los riñones, los ojos y la UNM. La laminina beta2 sináptica controla el apropiado alineamiento de la terminal axonal con la región postsináptica y, por consiguiente, las interacciones tróficas pre y postsinápticas. Los defectos en la laminina beta2 provocan síndrome de Pierson con malformaciones renales y oculares.

Un Individuo portador de mutaciones heteroalélicas de sentido erróneo (*missense*) y causantes de desplazamiento del marco de lectura (*frameshifting*) en el gen LAMB2 tuvo síndrome de Pierson asociado con debilidad de los músculos oculares, respiratorios y de las cinturas de las extremidades.²⁷ En este paciente, la falla renal fue corregida mediante un trasplante renal a los 15 meses de edad. Los estudios in vitro realizados mediante microelectrodos demostraron la disminución de la liberación de contenido cuántico por impulso nervioso y la reducción de la amplitud de los MEPP. La microscopía electrónica dejó en evidencia el tamaño anormalmente pequeño de las terminales nerviosas, a menudo envueltas por células de Schwann, que daba cuenta de la menor liberación cuántica, así como también el ensanchamiento del espacio sináptico y la simplificación de los pliegues de la UNM, que daban cuenta de la menor amplitud de los MEPP.

CMS POSTSINÁPTICOS

La mayoría de los CMS postsinápticos se producen debido a defectos moleculares en la estructura del AChR. Por lo tanto, antes de caracterizar estos síndromes es útil hacer una revisión de la estructura y las propiedades cinéticas de los AChR del músculo.

El AChR es una macromolécula pentamérica de transmembrana, compuesta por dos subunidades alfa, una subunidad beta, una subunidad delta y una subunidad épsilon en la placa muscular del adulto y por dos subunidades alfa, una subunidad beta, una subunidad delta y una subunidad gamma en la placa muscular fetal y en sitios alejados de la UNM. El dominio extracelular del receptor se compone mayormente de cadenas beta y los dominios transmembrana de hélices alfa. En la placa neuromuscular normal, los AChR se concentran en las crestas de los pliegues de la UNM.

Las cinco subunidades del AChR tienen una disposición semejante a la de un barril, cuyas tablillas o duelas se organizan alrededor de un canal central permeable a cationes (fig. 14-4). Cada subunidad tiene un dominio N-terminal extracelular, que abarca aproximadamente el 50% de la secuencia primaria, cuatro dominios transmembrana putativos (M1-M4) y un pequeño dominio C-terminal extracelular (M2), el cual recubre el canal iónico, formando una hélice alfa, interrumpida por un corto trecho con disposición beta. Los residuos C-terminales del dominio M1 también pueden contribuir a formar la luz del canal en estado de reposo. Los dominios transmembrana están unidos por el conector extracelular M2/M3 y los conectores intracelulares M1/M2 y M3/M4. El conector M3/M4 forma un largo rulo citoplasmático (el cual probablemente

sirve como sitio de anclaje para elementos citoplasmáticos), contiene sitios de fosforilación que podrían ser importantes para la desensibilización y alberga residuos que mantienen las propiedades de compuerta del canal iónico.²⁸⁻²⁹ Cada AChR tiene dos sitios de unión a Ach, dispuestos en las interfases entre las subunidades alfa y épsilon (o alfa y gamma) y alfa y delta. Los residuos contribuyen a la aparición de los sitios de unión en tres rulos peptídicos en la subunidad alfa y cuatro rulos peptídicos de las subunidades delta, épsilon y gamma. Estudios realizados mediante cristalografía indican que cada sitio de unión a ACh se abre al espacio extracelular.³⁰

Dos moléculas de ACh (A) se unen al receptor (R) a tasas de asociación k_{+1} y k_{+2} y se disocian a tasas k_{-1} y k_{-2} . El receptor con doble ligadura (A_2R) se abre a una tasa beta y el receptor abierto (A_2R^*) se cierra a una tasa alfa. Un episodio de apertura del canal o estallido de apertura consiste en una o más aperturas interrumpidas por breves cierres, debidos a las oscilaciones del receptor con doble ligadura entre ambos estados. Este esquema predice que la duración media de los episodios de apertura del canal es aproximadamente de $(1+\beta/k_{-2})/\alpha$. Este valor también corresponde a la declinación de la constante tiempo de la corriente en miniatura de la placa terminal (MEPC), evocada por un único *quantum* de ACh.

CMS provocados por defectos en los AChR

Deficiencia primaria de AChR

El fenotipo varía desde formas leves a severas. En los pacientes con mutaciones recesivas en la subunidad épsilon, la afección generalmente es menos grave que en aquellos con mutaciones en otras subunidades, debido a que la expresión de la subunidad fetal gamma puede compensar parcialmente el defecto de la subunidad épsilon.

Los individuos más comprometidos tienen debilidad severa de los músculos oculares, bulbares y respiratorios desde el nacimiento y sobreviven sólo con sostén respi-

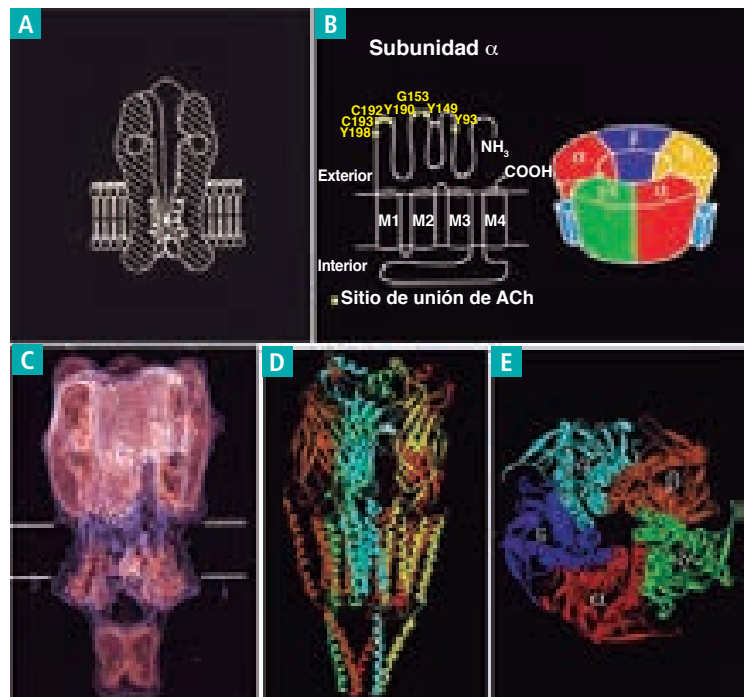


Figura 14-4. **A)** Esquema de un AChR en la bicapa lipídica, en el cual se ve el poro central del canal. **B)** A la izquierda, patrón de plegamiento de la subunidad alfa; los residuos marcados sobre los 3 rulos peptídicos rigen la afinidad por la ACh. A la derecha, un corte del AChR a nivel del sitio de unión de ACh. Nótese la disposición circular de las subunidades del AChR y la aparición de los sitios de unión de ACh en las interfases entre alfa y épsilon (o alfa y gamma) y alfa y delta. **C)** Estructura de un AChR de *Torpedo* sp. obtenido con una resolución de 7,5 μm mediante microscopía crioelectrónica. **D y E)** Estructura de un AChR de *Torpedo* sp. obtenido con una resolución de 4 \AA . Por cada subunidad, el dominio extracelular contiene predominantemente láminas beta, los dominios transmembrana contienen cuatro hélices alfa y el dominio citoplasmático contiene una hélice alfa y una estructura inconclusa. (Los esquemas **C**, **D** y **E** están basados en la estructura de AChR de *Torpedo* [PDB clave 2bg9].)

ratorio y alimentación mediante una sonda nasogástrica. Durante el primer año de vida, pueden ser extubados y comenzar a tolerar la alimentación por vía oral, pero tienen episodios de neumonía por aspiración y pueden requerir sostén respiratorio intermitente durante la adolescencia y la vida adulta. Las capacidades motoras están gravemente disminuidas: estos pacientes pueden aprender a dar algunos pasos y sólo pueden caminar cortas distancias. Los de mayor edad cierran la boca sosteniendo la mandíbula con la mano y elevan sus párpados con los dedos. Las deformidades faciales, el prognatismo, la mala oclusión y la escoliosis o cifoescoliosis se vuelven notables durante la segunda década de vida. La masa muscular está reducida. Los reflejos tendinosos son normales o hipoactivos.

Los pacientes menos afectados desarrollan sus capacidades motoras con poco o ningún retraso y sólo muestran leve ptosis y duciones oculares limitadas. Con frecuencia son torpes para las actividades deportivas, se fatigan fácil-

mente y tienen dificultad para correr, trepar una cuerda o hacer flexiones. En algunos casos, sólo se sospecha una alteración de tipo miasténico cuando el paciente presenta un paro respiratorio prolongado, luego de recibir drogas curariformes durante un procedimiento quirúrgico.

Los pacientes cuyo fenotipo implica compromiso clínico intermedio experimentan una moderada discapacidad desde la temprana infancia. Durante el primer año de vida manifiestan paresias oculares y ptosis palpebral. Se fatigan fácilmente, caminan y suben escalones con dificultad y tienen un bajo rendimiento deportivo, pero pueden realizar la mayoría de las actividades de la vida diaria.

Deficiencia de AChR debida a mutaciones en la subunidad épsilon

Algunas mutaciones provocan una finalización temprana del proceso traslacional. Estas mutaciones por desplazamiento del marco de lectura (*frameshifting*)³¹⁻³⁵ se producen en un sitio de unión y provocan directamente una interrupción de la lectura del codón³¹ o se originan en una microdelección cromosómica.³⁶ Una de las más importantes es la mutación ϵ 1369delG porque resulta en la pérdida de un residuo C-terminal Cys470, que es crucial para la maduración y la expresión de la forma adulta del

receptor.³⁷ Por lo tanto, cualquier mutación que trunque la subunidad épsilon antes de Cys470 anula la expresión de dicha subunidad.

Otras mutaciones en la subunidad épsilon se pueden producir en la región promotora o la región de la señal peptídica o pueden comprometer residuos esenciales para el ensamblaje de la subunidad. La parte inferior de la figura 14-5 A muestra las mutaciones identificadas en la subunidad épsilon.

Las mutaciones de la subunidad épsilon que ocurren de forma homocigota son endémicas en los países del Mediterráneo y el Cercano Oriente.^{34,38} Por ejemplo, la mutación homocigota por desplazamiento del marco de lectura ϵ 1267delG es endémica en familias gitanas con un gen ancestral común.³³

Los estudios morfológicos muestran la dispersión de un gran número de placas motoras terminales de pequeño tamaño por toda la fibra muscular y la distribución atenuada y en parches de los AChR en las crestas de los pliegues de la UNM.^{31,39}

La microscopía electrónica muestra la menor complejidad de las regiones postsinápticas y la marcada reducción de la expresión de los AChR en los pliegues de la placa motora, en comparación con los controles normales (fig. 14-5 B y C). El margen de seguridad de la transmisión

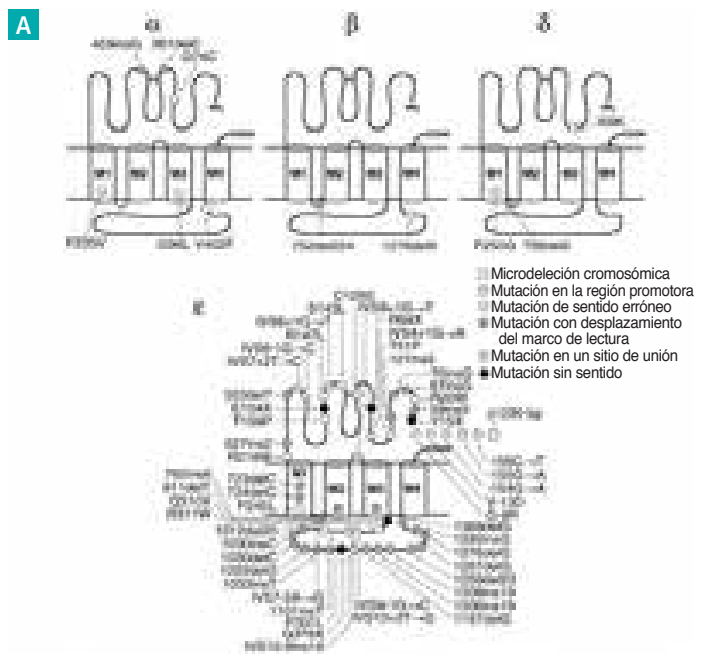
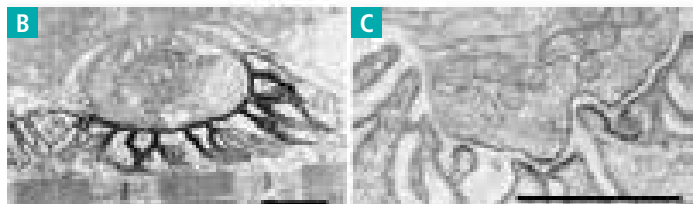


Figura 14-5. CMS provocados por mutaciones de baja expresión. A) La mayoría de las mutaciones de baja expresión se producen en la subunidad épsilon y solo unas pocas en las subunidades alfa, beta y delta del receptor. (Reproducida con autorización de la ref. 2.) **B y C)** Expresión del AChR de una placa motora normal y de la placa motora de un paciente con una mutación de baja expresión en la subunidad épsilon.



Caso 14-1

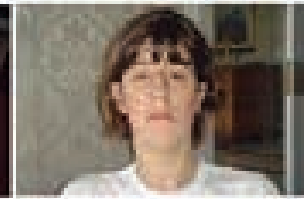
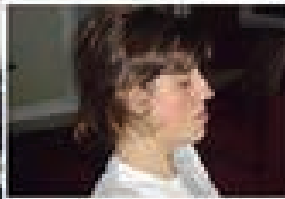
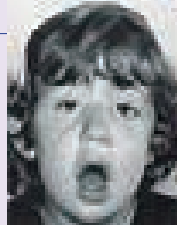
CMS provocado por dos mutaciones por desplazamiento del marco de lectura en la subunidad épsilon del AChR

Este caso corresponde a una mujer que tenía síntomas miasténicos leves desde los 18 meses de edad. A los 35 años, la exposición a relajantes musculares durante una cirugía le había provocado falla respiratoria durante 8 horas. Después de la recuperación de dicho episodio, esta paciente tuvo una respuesta positiva a la prueba con edrofonio y una respuesta decreciente en la EMG. El dosaje de anticuerpos anti-AChR fue negativo. A los 48 años de edad presentaba ptosis bilateral moderada, oftalmoparesia y leve debilidad de los músculos faciales (véase foto), los flexores del cuello y músculos aislados de las extremidades. Sólo lograba ponerse de pie desde la posición de cuclillas 6 veces. Los reflejos tendinosos estaban intactos. El análisis mutacional reveló la existencia de dos mutaciones heterocigotas por desplazamiento del marco de lectura en la subunidad épsilon del AChR (c.1101insT y c.1293insT). Cada mutación predijo el truncamiento de la subunidad épsilon en el largo rulo citoplasmático entre el tercer y cuarto dominios de membrana. En esta paciente, la expresión de AChR en las placas motoras estaba marcadamente reducida y los estudios inmunocitoquímicos demostraron la expresión de la subunidad gamma del receptor.³⁹ La mujer respondió bien a la terapia con piridostigmina.

**Caso 14-2**

CMS provocado por mutaciones heterocigotas de baja expresión en la subunidad alfa del AChR

Este caso corresponde a una mujer de 28 años, que presentaba síntomas miasténicos severos desde el nacimiento y había sido alimentada mediante una sonda nasogástrica durante 6 meses. Tenía ptosis fluctuante, se fatigaba rápidamente luego de la actividad y había tenido ataques frecuentes de insuficiencia respiratoria. Había comenzado a caminar a los 16 meses y sufría caídas frecuentes. Más tarde presentó estridor laríngeo e imposibilidad de cerrar la boca o masticar y su voz se volvió susurrante e hipernasal cuando estaba cansada. A los 5 años tenía paladar ojival, mala oclusión y ptosis severa, así como también debilidad grave de los músculos faciales, linguales y masticatorios (panel izquierdo) y debilidad leve o moderada de los músculos cervicales del tronco y los miembros. Los reflejos osteotendinosos eran hipoactivos y sólo podía hacer 2-3 flexiones de la rodilla.



A los 11 meses, el tratamiento con 5 mg/kg de piridostigmina había mejorado los síntomas. A los 15 meses, había empezado a recibir prednisona (1 mg/kg), obteniendo un beneficio adicional, pero a los 5 años la dosis fue reducida gradualmente (1 mg/kg día por medio). El dosaje de anticuerpos anti-AChR fue negativo. A los 27 meses, la estimulación repetitiva de los músculos faciales reveló una disminución del 25% en la amplitud del CMAP. Los estudios electrofisiológicos in vitro de la placa motora del músculo intercostal demostraron una reducción del 22% en la amplitud de los MEPP; la liberación cuántica evocada por un estímulo era normal. El número de sitios de unión de la alfa-bungarotoxina por cada placa motora representó sólo el 20% del correspondiente a los controles de la misma edad. La ultraestructura de la placa motora terminal era normal.¹⁰⁸

Los análisis mutacionales mostraron dos variantes en la subunidad alfa del AChR. La primera variante (IVS3-8G>A) estaba en posición -8 en el intrón 3, precediendo a la alternativa P3A(+) del exón, que normalmente codifica una subunidad alfa no funcional.¹⁰⁹ Se encontró que esta mutación provocaba una alteración en el potenciador intrónico de empalme, que daba por resultado una transcripción exclusiva del posterior exón P3A. La segunda variante, la cual determinaba el fenotipo, era c.937C>T (en la que el nucleótido 1 era el primer nucleótido del péptido maduro) y predecía una sustitución p.Arg313Trp en el largo rulo citoplasmático del AChR entre el tercer y el cuarto dominios transmembrana. La expresión de estos AChR mutados en células HEK fue sólo del 24%, en comparación con la expresión de los AChR naturales (*wild-type*).¹¹⁰

A los 16 años (véanse fotos central y derecha), la paciente era tratada con piridostigmina, salbutamol y deflazacort. Era capaz de cerrar la boca, pero persistían la ptosis y una severa debilidad de los músculos de la mandíbula y había desarrollado prognatismo y mala oclusión. En la búsqueda de una terapia que pudiese aliviar los efectos de la mutación IVS3-8G>A, se evaluó la acción "extrarrótulo" de 960 compuestos bioactivos en un sistema de expresión apropiado. Esto reveló que 24 compuestos aumentaban la expresión de la subunidad alfa natural y, entre ellos, el ácido tánico, la mexiletina y la 6-metilprednisolona fueron considerados para su uso en humanos.¹¹¹

Dado que la paciente ya estaba recibiendo deflazacort y no había información acerca del uso del ácido tánico por largo plazo en humanos, se optó por tratarla con 100 mg de mexiletina 2 veces por día. Se observó una gratificante respuesta a la medicación, con mejoría gradual en la fuerza de los músculos faciales y masticatorios.

neuromuscular está comprometido por la deficiencia de AChR y la simplificación de los pliegues de la placa motora, lo cual reduce la resistencia de entrada de la fibra muscular y, por lo tanto, la respuesta sináptica a la ACh.

La mayoría de los pacientes responden de forma favorable, pero parcial, a los inhibidores de la AChE. El agregado de 3,4-DAP provoca una mayor mejoría, pero la grave limitación de las ducciones oculares suele ser refractaria a cualquier tipo de medicación. Recientemente, se observó una respuesta clínica favorable al salbutamol en pacientes con escasa respuesta a la piridostigmina y la 3,4-DAP.⁴⁰ El caso 14-1 corresponde a una paciente portadora de dos mutaciones sin sentido en la subunidad épsilon del AChR.

Deficiencia de AChR debida a mutaciones en otras subunidades

En la parte superior de la figura 14-5A, se pueden ver las mutaciones identificadas en las subunidades alfa, beta y delta del AChR. Los pacientes con mutaciones nulas o de baja expresión localizadas en estas subunidades carecen de subunidades compensatorias. Por lo tanto, las mutaciones nulas o de baja expresión en los dos alelos de una subunidad que no es épsilon son letales para el embrión o provocan una discapacidad severa con elevada mortalidad. El caso 14-2 corresponde a una paciente heterocigota para una mutación nula y una mutación de sentido erróneo (*missense*) de baja expresión en la subunidad alfa del AChR.

Síndromes de canal lento

La sintomatología puede comenzar a manifestarse en la infancia o los inicios de la adultez y afecta selectivamente los músculos cervicales, escapulares, extensores de los dedos y la muñeca (fig. 14-6). Estos síndromes son el resultado de mutaciones dominantes con aumento de la función, que incrementan la afinidad o la eficiencia de entrada de AChR.² Ambos mecanismos provocan una prolongación de los potenciales y las corrientes de la placa motora (fig. 14-7 B). Tal como sucede en los casos de deficiencia de AChE, cuando la duración del EPP es mayor que el período refractario absoluto de la fibra muscular, se producen CMAP repetitivos, pero en este caso en particular, la respuesta repetitiva es aumentada por el edrofonio. También a tasas fisiológicas de estimulación, cada EPP prolongado sucede inmediatamente al EPP precedente, provocando un progresivo bloqueo de la despolarización de la membrana postsináptica. La prolongación de las corrientes de la placa provocan una sobrecarga de cationes de la región postsináptica (fig. 14-7 C y D) y una alteración estructural llamada “miopatía de placa” (fig. 14-7 E). Por otra parte, los canales mutados se abren incluso en ausencia de ACh,⁴¹ generando una fuga de cationes hacia la región postsináptica. El margen de seguridad de la transmisión

sináptica está comprometido por el progresivo bloqueo de la despolarización durante la actividad fisiológica, la miopatía de placa y la mayor propensión de algunos receptores mutados a desensibilizarse.

Los síndromes de canal lento son refractarios a —o son empeorados por— los agonistas colinérgicos, pero mejoran con la administración de drogas que bloquean la apertura del canal de ACh, tales como quinina,⁴² quinidina o fluoxetina.⁴³⁻⁴⁵

Síndromes de canal rápido

Los síndromes de canal rápido son fisiológicamente opuestos a los síndromes de canal lento. Se transmiten de forma autosómica recesiva, son causados por una disminución de la afinidad por ACh o la eficiencia de entrada, una desestabilización de la cinética del canal o una combinación de los anteriores mecanismos y no dejan huellas anatómicas. Cualquiera de las anteriores alteraciones resulta en una apertura del canal anormalmente breve, que se refleja en una rápida declinación de los potenciales y las corrientes de la placa motora terminal (fig. 14-8).



Figura 14-6. Paciente con síndrome de canal lento, intentando extender la muñeca y los dedos como lo muestra el examinador (arriba). Nótese la atrofia de los músculos del antebrazo. La paciente era portadora de una mutación de canal lento ϵ L269F en el dominio transmembrana M2 del AChR.

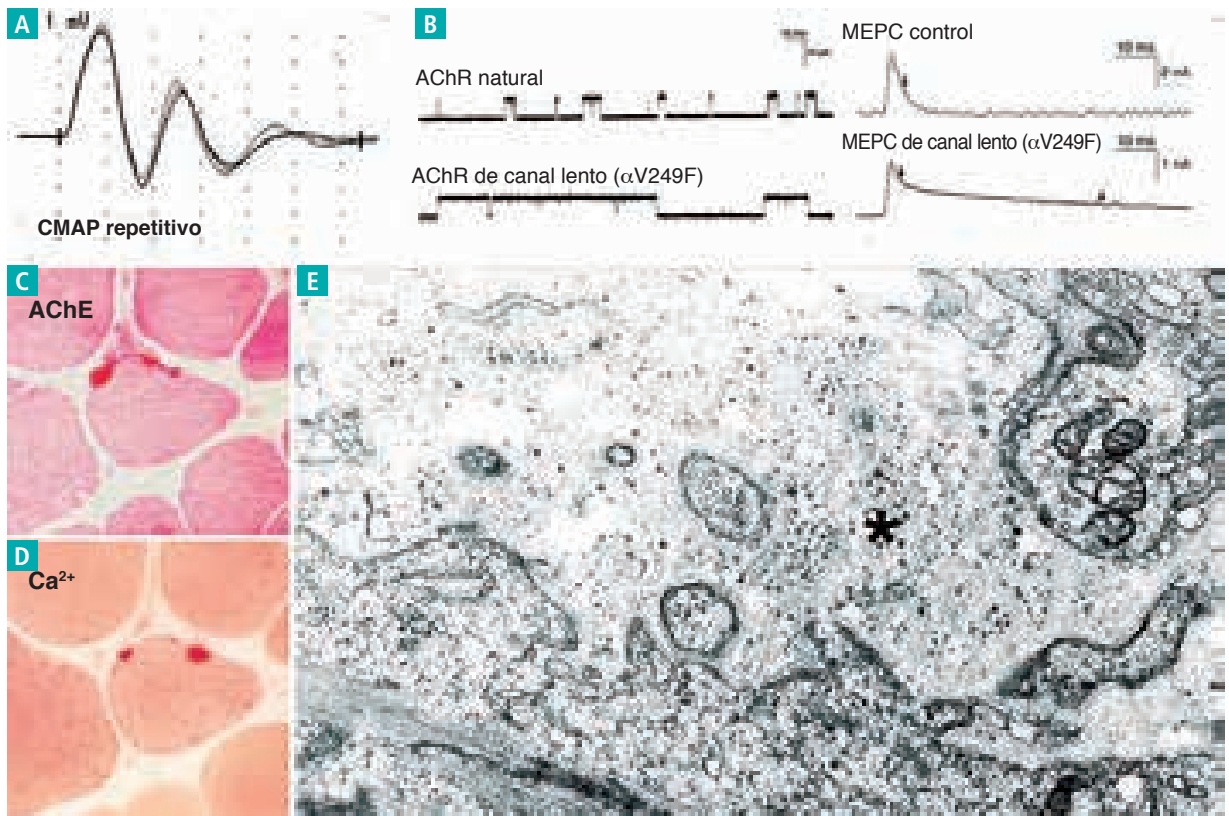


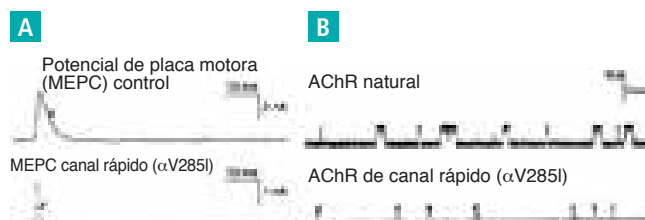
Figura 14-7. Fisiopatología del síndrome de canal lento. **A)** CMAP repetitivo, evocado del músculo de un miembro por un estímulo nervioso único. La segunda respuesta y las subsiguientes son disparadas por el EPP, que dura más que el período refractario absoluto de la fibra muscular. **B)** MEPC y registros de un canal aislado correspondientes a una placa motora control (trazos superiores) y una placa motora de canal lento (trazos inferiores). Obsérvense la marcada prolongación de las MEPC y la prolongación en algunos registros de la placa terminal de la paciente (las aperturas del canal son representadas por deflexiones hacia arriba). El declive de la MEPC en la paciente se ajusta mejor mediante dos exponenciales. Las flechas verticales indican la constante de tiempo de la caída. **C y D)** Expresión de AChE y la acumulación anómala de Ca^{2+} en la misma placa motora de canal lento. **E)** La microscopía electrónica de la placa motora de canal lento muestra una destrucción marcada de los pliegues de la unión y acumulación en el espacio sináptico de residuos globulares de los pliegues destruidos. (Reproducidas con autorización de la ref. 2.)

Una mutación de canal rápido domina el fenotipo clínico cuando el segundo alelo tiene una mutación nula o cuando se produce de forma homocigota. Las mutaciones de canal rápido en el dominio extracelular del AChR reducen la eficiencia de entrada y ejercen su efecto durante la transición del receptor ligando del estado cerrado al abierto. Por lo tanto, estas mutaciones apuntan hacia sitios vitales del receptor, que participan en la transmisión de la señal desde el sitio de unión del agonista hacia los residuos que

efectúan la apertura del canal.^{46,47} El cuadro clínico puede variar entre leve y grave.

La mayoría de los pacientes responden al tratamiento combinado con 3,4-DAP, que aumenta el número de *quanta* de ACh liberados por el impulso nervioso, y bromuro de piridostigmina, que aumenta la cantidad de AChR activados por cada *quantum*. Sin embargo, una mutación que introduce una carga positiva en uno de los dos sitios de unión aniónicos de ACh del receptor (ϵW55R)

Figura 14-8. La mutación responsable del síndrome de canal rápido resulta en corrientes de placa que declinan de forma anormalmente veloz (A) debido a la apertura anormalmente breve del canal (B). (Reproducidas con autorización de la ref. 2.)



reduce fuertemente la afinidad por la ACh catiónica y vuelve al paciente refractario a las dosis clínicamente tolerables de agonistas colinérgicos.⁴⁸

CMS prenatales debidos a mutaciones en las subunidades del AChR y otras proteínas específicas de la placa neuromuscular

El primer CMS prenatal identificado fue atribuido a mutaciones en la subunidad gamma del AChR fetal. En los humanos, los AChR fetales portadores de la subunidad gamma se identifican en los miotubos hacia la semana 9 de gestación y se agrupan en las UNM recién formadas alrededor de la semana 16. Posteriormente, la subunidad epsilon del adulto comienza a remplazar a la subunidad gamma y la sustituye por completo hacia la semana 31 de gestación.⁴⁹ Por lo tanto, las mutaciones patogénicas de la subunidad gamma provocan hipomotilidad in utero, mayormente entre las semanas 16 y 31 de desarrollo. Las consecuencias clínicas al nacimiento son contracturas articulares múltiples, escasa masa muscular, pterigiones (pliegues de piel en cuello, axila, codos, dedos o fosa poplíteo), contracturas de los dedos en flexión (campodactilia), astrágalo vertical congénito ("pie en balancín") con talones prominentes y facies característica con leve ptosis y boca pequeña con las comisuras hacia abajo.

Después del nacimiento, no se observan síntomas miasténicos, ya que la subunidad epsilon del adulto se expresa normalmente en la placa neuromuscular.^{49,50} Hace poco tiempo se han identificado síndromes fetales letales de acinesia, resultantes de mutaciones nulas bialélicas en las subunidades alfa, beta y delta del AChR, así como también en las proteínas rapsina y Dok7.⁵³

CMS asociado con los VGSC

Hasta la fecha, este síndrome sólo ha sido identificado en un caso. El paciente era normopotasémico y desde el nacimiento presentaba ataques agudos de parálisis respiratoria y bulbar, que duraban entre 3 y 30 minutos. El estudio de la transmisión neuromuscular mediante microelectrodos intracelulares reveló que el supraumbral de los EPP era incapaz de generar potenciales de acción musculares y el VGSC de tipo Na_v1.4, codificado por el gen SCN4A, fue señalado como responsable de la alteración. La estructura de la UNM y la expresión de los VGSC Na_v1.4 eran normales, pero el gen SCN4A poseía 2 mutaciones: S246L en el conector S4/S5 en el dominio I y V1442E en el conector S4/S5 en el dominio IV. Los canales de sodio recombinantes V1442E expresados en células HEK mostraron un notorio aumento de la inactivación rápida cercana al potencial de reposo y una mayor inactivación dependiente del uso con estimulación de alta frecuencia. La mutación S246L sólo tenía efectos menores en la cinética del canal

y, probablemente, era una mutación benigna. Este CMS altera el margen de seguridad de la transmisión neuromuscular debido a que una gran proporción de los VGSC Na_v1.4 son inexitables en estado de reposo.⁵⁴

Deficiencia de plectina

La plectina, codificada por el gen PLEC, es una proteína ligadora de filamentos intermedios, muy conservada y expresada de forma ubicua. En virtud de sus isoformas específicas de tejidos y organelas, esta proteína une los filamentos del citoesqueleto y sus organelas blanco en diferentes tejidos.⁵⁵⁻⁵⁷ Se concentra en los sitios de estrés mecánico, como la membrana postsináptica que cubre los pliegues de la UNM, el sarcolema, los discos Z del músculo esquelético, los hemidesmosomas de la piel y los discos intercalados en el tejido muscular cardíaco. En el músculo esquelético, múltiples transcripciones alternativamente empalmadas enlazan los filamentos intermedios a la membrana nuclear externa, la membrana mitocondrial externa, los discos Z y los costámeros sarcolémicos.

Las mutaciones en el gen que codifica la plectina resultan en epidermolísis ampollar simplex, distrofia muscular progresiva en varios pacientes y CMS en algunos de ellos.⁵⁸⁻⁶⁰ En dos pacientes investigados por el autor, se hallaron MEPP de baja amplitud al evaluar las placas motoras del músculo intercostal mediante microelectrodos. Los estudios morfológicos revelaron agrupamiento de los núcleos, fibrosis endomisial y acumulación focal de calcio en algunas fibras, como se observa con distrofia de Duchenne. Los contactos sinápticos estaban dispuestos sobre y se extendían a lo largo de las fibras. Los estudios de microscopía electrónica mostraron degeneración de las organelas de las fibras musculares, defectos en la membrana plasmática (que daban cuenta de la acumulación de calcio en las fibras musculares) y una extensa degeneración de los pliegues de la UNM (fig. 14-9), todo atribuible a la ausencia de soporte citoesquelético.⁵⁸ Es interesante destacar un estudio reciente que identificó una mutación homocigota consistente en una deleción en la isoforma 1f edl del gen PLEC, que sólo causaba distrofia de los músculos de las cinturas de las extremidades.⁶¹

CMS CAUSADOS POR DEFECTOS EN EL DESARROLLO O EL MANTENIMIENTO DE LA UNM

Hasta el momento, se han detectado mutaciones en MuSK, agrina neural, LRP4 y Dok7, todas las cuales son proteínas esenciales para el desarrollo y el mantenimiento de la UNM. La agrina, secretada hacia el espacio sináptico por la terminal nerviosa, se une con la proteína 4 asociada con el receptor de lipoproteínas de baja densidad (LRP4) en la membrana postsináptica. El complejo agrina-LRP4 se une a la MuSK, activándola. Esto aumenta la

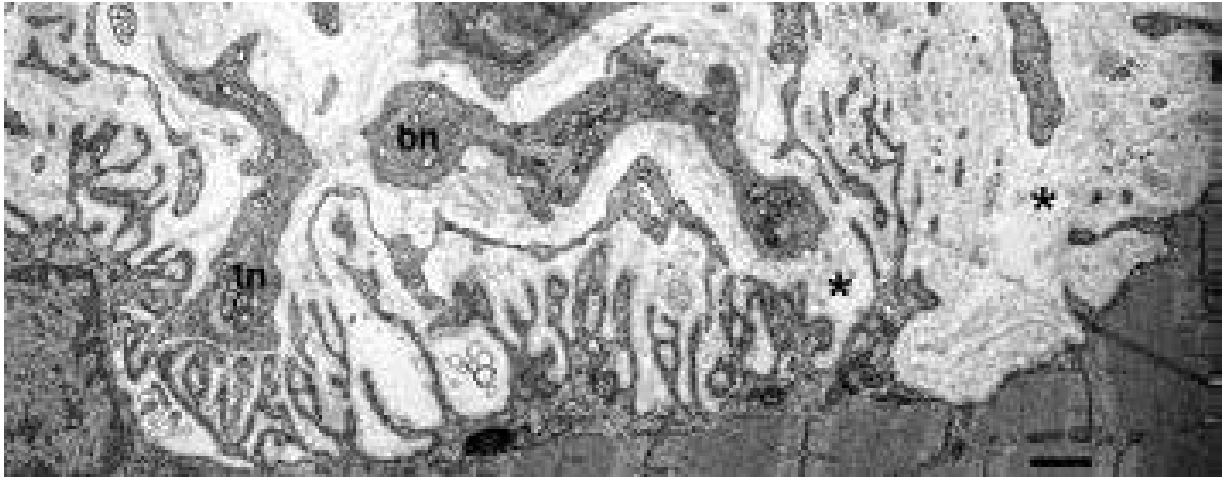


Figura 14-9. Zonas anormales de la placa motora correspondientes a una plectinopatía. A la derecha, los pliegues de la UNM han desaparecido y la terminal nerviosa está ausente (asterisco). Las bandas grises corresponden a remanentes de la lámina, que tenía pliegues preexistentes invertidos. En el centro, un brote de nervio (bn) y una terminal nerviosa son separados por células de Schwann, procedentes de los pliegues degenerados subyacentes. A la izquierda, la región postsináptica está sólo parcialmente ocupada por la terminal nerviosa (tn). Marcador: 1 μ m.

fosforilación de la MuSK e induce su agrupamiento y el de LRP4. La MuSK activada, junto con la proteína Dok7 y otras proteínas postsinápticas, actúan sobre la rapsina para concentrar los AChR en la membrana postsináptica, aumentan la expresión de genes específicos de la sinapsis por parte de los núcleos postsinápticos y promueven la diferenciación postsináptica. A su vez, el agrupamiento de LRP4, promueve la diferenciación de los axones motores. El sistema de señalización agrina-LRP4-MuSK-Dok7 también es esencial para mantener la estructura de la UNM en el adulto.⁶²

Deficiencia de agrina

Sólo hay tres reportes de CMS debidos a deficiencia de agrina. Uno de ellos corresponde a mellizos que tenían ptosis palpebral y leve debilidad de los músculos faciales y de las cinturas de las extremidades.⁶³ Eran portadores de una mutación homocigota de sentido erróneo (G1709R) en el dominio 2 de laminina G, requerido para la activación de la MuSK. La expresión de AChR y agrina en las placas neuromusculares estaba preservada, pero algunas de esas placas se encontraban mal formadas o regeneradas y algunos pliegues postsinápticos carecían de terminaciones nerviosas. Las regiones postsinápticas no estaban afectadas. Estudios de expresión revelaron que la activación de la MuSK por parte de agrina no estaba comprometida. Esta mutación perturbaba el mantenimiento de la UNM sin afectar la diferenciación postsináptica. El tratamiento con bromuro de piridostigmina y 3-4-DAP no resultó efectivo.

El segundo reporte describe un CMS severo, causado por dos mutaciones heterocigotas, una en la región N-terminal (Q353X) y otra de baja expresión (V1727F), que

determinaba el fenotipo.⁶⁴ Los contactos sinápticos estaban dispersos y fragmentados, la región postsináptica estaba simplificada, las terminales nerviosas eran pequeñas y el citoplasma exhibía cambios degenerativos. El paciente no respondió al tratamiento con bromuro de piridostigmina ni 3,4-DAP, pero sí lo hizo parcialmente a la efedrina.

Un tercer informe se refiere a 5 pacientes de 3 familias que presentaron hipotrofia de los músculos de la porción distal de los miembros inferiores, seguida de hipotrofia de los músculos de los miembros superiores, con preservación de los músculos axiales y craneales y lenta progresión. Los pacientes respondieron al tratamiento con salbutamol o efedrina, pero no a la piridostigmina.⁶⁵ El comienzo de los síntomas osciló entre el nacimiento y la adolescencia. En dos hermanos de la primera familia, el gen *AGRN* completo estaba ausente en un alelo y el segundo alelo era portador de una mutación G765S en la región N-terminal. Dos hermanos de la segunda familia eran heteroalélicos para una mutación por desplazamiento del marco de lectura (*frameshifting*) y una mutación N105I en la región N-terminal. El único paciente de la tercera familia era homocigota para la mutación E1871R en la región C-terminal del gen. Por lo tanto, en cada caso, el fenotipo era determinado por una única mutación de sentido erróneo. No había deficiencia de AChR en la placa motora terminal. La transmisión neuromuscular no fue examinada.

Deficiencia de LRP4

El primer reporte sobre esta alteración corresponde a un paciente de 17 años de edad con fatigabilidad moderadamente severa de los músculos de las cinturas de las extremidades, contactos sinápticos displásicos y densidad

de AChR de la placa neuromuscular en el límite inferior de la normalidad, aunque sin alteración demostrable de la neurotransmisión en las placas motoras de los músculos intercostales. El paciente era portador de dos mutaciones heterocigotas de sentido erróneo (Glu1233Lys y Arg1277His) en el tercer dominio de hélice beta de LRP4.⁶⁶ Más tarde, en dos hermanas con síntomas miasténicos moderadamente graves, se encontró una mutación homocigota Glu1233Ala en LRP4, que causaba alteraciones estructurales y funcionales en las placas motoras terminales y deficiencia de AChR. Los estudios de expresión revelaron que la mutación obstaculizaba la unión de la LRP4 y la MuSK e impedía la activación y la fosforilación de la segunda (Engel A.G. y col., observaciones no publicadas).

Deficiencia de MuSK

Seis informes han descrito CMS causados por mutaciones en el gen que codifica la MuSK. En todos los casos, la enfermedad se presentó al nacimiento o durante la niñez temprana con ptosis palpebral o aflicción respiratoria.⁶⁷⁻⁷⁰ Más tarde, comprometió los músculos oculares, faciales, proximales de los miembros y, en algunas familias, los bulbares. Los estudios estructurales efectuados con humanos^{67,70} y ratones transgénicos⁷¹ revelaron la extensa remodelación de las placas neuromusculares debida a ciclos recurrentes de denervación y reinervación focales. La terapia con piridostigmina no resultó efectiva^{67,69,70} o empeoró el cuadro clínico.^{67,68} La 3-4-DAP alivió los síntomas de un paciente.⁶⁷ Es importante destacar un reporte reciente, el

cual informa que la terapia con salbutamol fue altamente efectiva en dos hermanos.² No se ha observado una clara correlación genotipo-fenotipo.

Deficiencia de Dok7

A partir de la comprobación de que Dok7 es un activador muscular intrínseco de la MuSK,⁷³ se inició la búsqueda de un CMS provocado por mutaciones en el gen que codifica aquella proteína. Esto resultó en el hallazgo de numerosas mutaciones en el gen Dok7,^{74-78,79} entre las cuales c.1124_1127dupTGCC en el exón 7 es la variante más común. Otras mutaciones impiden que Dok7 se asocie con Crk1 y Crk1L y sea activada por estas quinasas. No se ha establecido una correlación fenotipo-genotipo constante.

El curso clínico del CMS causado por deficiencia de Dok7 oscila de leve a severo. Todos los casos documentados tenían debilidad de los músculos de las cinturas de las extremidades con menor compromiso de los músculos faciales y cervicales. Unos pocos presentaban compromiso severo de la musculatura bulbar y paresia de los músculos oculares extrínsecos.⁷⁶ Algunos pacientes fueron inicialmente diagnosticados de forma errónea como portadores de distrofia muscular de las cinturas. Las biopsias de músculo mostraron preponderancia de fibras de tipo 1, atrofia de fibras de tipo 2 con cambios miopáticos mínimos y formaciones blanco como hallazgos asociados (fig. 14-10 A-C). Todas las placas neuromusculares estaban conformadas por uno o múltiples contactos sinápticos pequeños.

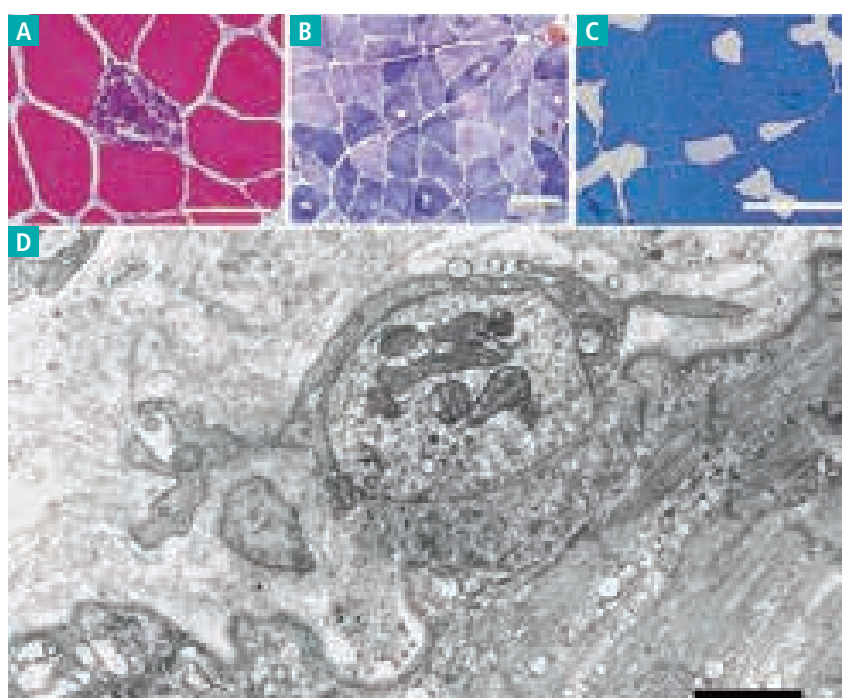


Figura 14-10. Anomalías detectadas mediante microscopía óptica y electrónica, en un paciente con deficiencia de proteína Dok7. En algunos pacientes, hay fibras necróticas (tinción con H&E, **A**) y formaciones blanco (NADH deshidrogenasa, **B**), pero en todos predominan las fibras de tipo 1 (azul de tolueno ATP-asa, **C**). La microscopía electrónica revela degeneración de los pliegues de la UNM (**D**), así como también degeneración de las organelas subsinápticas en numerosas placas motoras. Marcadores: 50 μm en **A** y **B**; 100 μm en **C**; y 1 μm en **D**.

El defectuoso mantenimiento de las UNM quedó en evidencia por la destrucción en curso y la remodelación de dichas estructuras (fig. 14-10 D). La transmisión neuromuscular estaba comprometida por el menor contenido cuántico de los EPP y la disminución de la amplitud de los MEPP.⁷⁶ Es importante considerar que este CMS empeora rápidamente con la administración de piridostigmina, pero durante un período limitado responde bien al tratamiento con efedrina⁸⁰ o salbutamol.⁷⁶

Deficiencia de rapsina

La rapsina se concentra y fija a los AChR en la membrana postsináptica⁸¹ y es necesaria para el desarrollo de sus pliegues.⁸² Estudios recientes mediante tomografía crioelectrónica indican que la rapsina y los AChR forman una red constituida por 3 dímeros de rapsina que contactan con el dominio citoplasmático de cada receptor.⁸³

La mayoría de los pacientes con deficiencia de rapsina presentan síntomas durante el primer año de vida y sólo unos pocos lo hacen de forma más tardía.⁸⁴ Casi un tercio de los pacientes presentan artrogrifosis y otras malforma-

ciones al nacimiento.^{82,84,85} Las infecciones concurrentes o la fiebre pueden desencadenar crisis respiratorias y provocar encefalopatía anóxica.^{82,84,86,87} Las ducciones oculares suelen estar preservadas.^{84,85} En cada fibra muscular, se observan múltiples contactos sinápticos. La deficiencia de AChR en la placa motora es más leve que la deficiencia primaria de AChR⁸⁵ y los pliegues de la membrana postsináptica no están bien diferenciados (fig. 14-11 A y B). La mayoría de los pacientes responden adecuadamente a los inhibidores de la AChE; la administración de 3,4-DAP puede otorgar un beneficio clínico adicional, así como también el agregado de efedrina o salbutamol.⁸⁶

Las poblaciones indoeuropeas son portadoras de una mutación común N88K.⁸⁸ Otras mutaciones se observan en la región promotora y en todo el marco de lectura abierto de RAPSN. Diferentes mutaciones dificultan la autoasociación de la rapsina o la unión a los AChR, impiden el agrupamiento de estos receptores mediada por el complejo agrina-MuSK-LRP4 o disminuyen la expresión de rapsina.^{82,89} No se ha encontrado una correlación genotipo-fenotipo, excepto en pacientes judíos del Medio Oriente portadores de una mutación en E-box (c.-38A>G), en

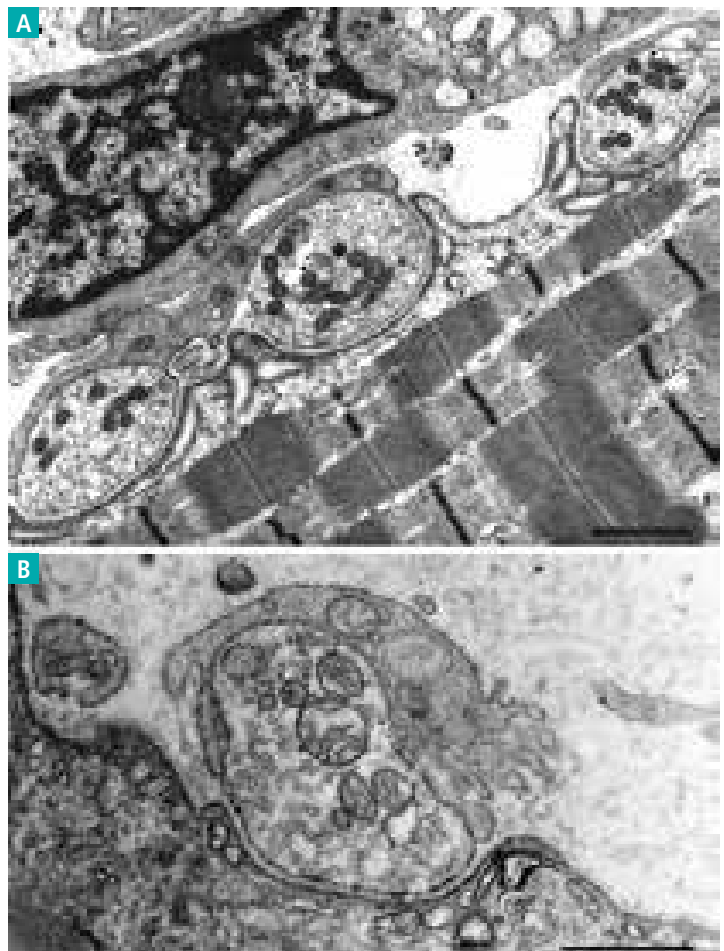


Figura 14-11. Deficiencia de rapsina. Los esquemas **A** y **B** representan el inadecuado desarrollo de la región postsináptica; **B** también muestra la localización de los AChR (producto de reacción en negro). Nótese el escaso desarrollo de las regiones postsinápticas y la exigua e irregular expresión de los AChR sobre la membrana postsináptica. Barra: 1 μ m.

quienes se observa un fenotipo común caracterizado por ptosis, prognatismo, debilidad severa de los músculos faciales y masticatorios y voz nasal.⁹⁰

CMS ASOCIADOS CON DEFECTOS DE LA GLICOSILACIÓN

La glicosilación aumenta la solubilidad, el plegamiento, la estabilidad, el ensamblaje y el transporte intracelular de los péptidos emergentes. La O-glicosilación se produce en el aparato de Golgi con el agregado de residuos de azúcar a los grupos hidroxilos de serina y treonina. La N-glicosilación tiene lugar en el retículo endoplasmático, donde reacciones secuenciales incorporan al grupo amino de la asparagina un núcleo glicano compuesto por 2 glucosas, 9 manosas y 2 N-acetilglucosamina (GlcNAc).^{91,92} Por el momento se han descrito CMS provocados por alteraciones en cuatro enzimas que participan de la glicosilación: GFPT1 (glutamina-fructosa-6-fosfato transaminasa 1),^{5,93} DPGTA1 (dolicol fosfato N-acetilglucosaminofosfotransferasa 1),^{94,95} y ALG2 y ALG14, ambas pertenecientes a la familia de las ALG (glicosilación ligada a asparagina).⁹⁶ La presencia de agregados tubulares de retículo endoplasmático en las fibras musculares es la pista fenotípica para el diagnóstico, aunque no se halla en todos los pacientes. Dado que las proteínas glicosiladas se encuentran en todos los sitios de la placa motora terminal, el margen de seguridad de la transmisión neuromuscular está comprometido por una combinación de alteraciones pre y postsinápticas.

Deficiencia de GFPT1

La GFPT1 controla el flujo de glucosa dentro de la vía de hexosamina, así como también la formación de productos de la hexosamina y la disponibilidad de los precursores para la N-glicosilación y la O-glicosilación de las proteínas. La deficiencia de GFPT1 predice hipoglicosilación y, por lo tanto, una función defectuosa de varias proteínas asociadas a la UNM.⁵ Los agregados tubulares en las fibras musculares de tipo 2 son los marcadores morfológicos de la enfermedad, sin embargo, no todos los pacientes muestran esta alteración. La microscopía óptica muestra contactos sinápticos pequeños, mientras que la microscopía electrónica permite ver que las regiones postsinápticas se encuentran escasamente desarrolladas (fig. 14-11 A).⁹³ Una paciente portadora de una mutación, que abolió la expresión del exón específico de músculo del gen GFPT1, presentó cuadriplejía desde el nacimiento, además de severa debilidad en los músculos faciales, bulbares y respiratorios. Los estudios microscópicos y con microelectrodos mostraron que la paciente era portadora de una miopatía vacuolar (fig. 14-11 B), con disminución de la liberación cuántica de ACh y MEPP de amplitud reducida.

Deficiencia de DPAGT1

La DPAGT1 cataliza el primer paso encargado de la N-glicosilación de las proteínas. La deficiencia de DPAGT1 predice una menor glicosilación de múltiples proteínas distribuidas en todo el organismo, pero en los primeros 5 pacientes en los que se detectaron mutaciones en el gen DPAGT1 sólo la transmisión neuromuscular estaba afectada. Esto fue atribuido a una disminución de la expresión de AChR en la placa motora terminal, aunque las placas motoras terminales de los pacientes no fueron examinadas.⁹⁴ Un posterior estudio, que incluyó dos hermanos y un tercer paciente, extendió el espectro fenotípico de la enfermedad.⁹⁵ Estos pacientes tenían debilidad moderada a severa y déficit intelectual. Los hermanos respondieron escasamente al tratamiento con piridostigmina y 3,4-DAP, mientras que el tercer paciente respondió parcialmente a la piridostigmina y el salbutamol. La evaluación de los músculos intercostales demostró una desproporción en el tipo de fibras musculares, pequeños agregados tubulares y miopatía vacuolar autofágica. La liberación cuántica evocada, la respuesta postsináptica a los AChR y el contenido de AChR en la UNM estaban reducidos alrededor de un 50% respecto de lo normal. La inmunotransferencia de extractos musculares reveló la glicosilación deficiente o ausente de diferentes proteínas, incluida STIM1, un sensor de calcio asociado con el retículo sarcoplasmático, que opera en conjunto con Orail sobre la membrana plasmática para regular de manera homeostática el contenido de calcio de dicho retículo.⁹⁷ Dado que las mutaciones en el gen que codifica la STIM1 producen miopatía con agregados tubulares,⁹⁸ la hipoglicosilación de esta proteína probablemente es la causa de los agregados tubulares musculares observados cuando hay una alteración de la N-glicosilación.

Deficiencia de ALG2 y ALG14

La ALG2 cataliza el segundo y tercer paso de la N-glicosilación. En una familia, cuatro hermanos afectados eran homocigotas para una mutación por inserción/delección y otro paciente era homocigota para una mutación V68G de baja expresión. La ALG14 forma un complejo multiglicosiltransferasa con ALG13 y DPAGT1, que contribuye al primer paso de la N-glicosilación. En una familia, dos hermanos afectados eran portadores de mutaciones heteroalélicas P65L y V68G. La ultraestructura de la placa motora terminal y los parámetros de la transmisión neuromuscular no fueron investigados.⁹⁶

OTROS CMS

Síndrome de delección de PREPL

El síndrome de hipotonía-cistinuria se produce por delecciones recesivas que comprometen los genes SLC3A1 y

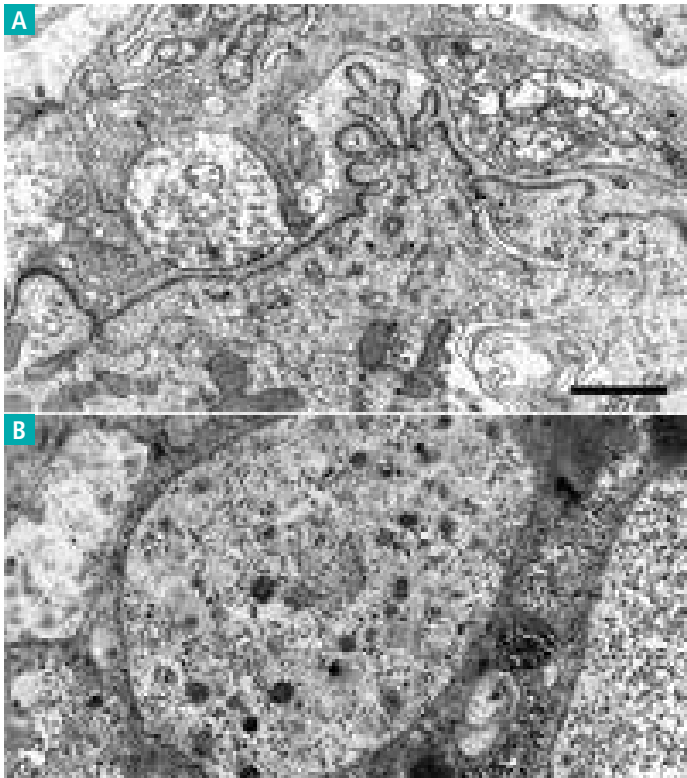


Figura 14-12. Deficiencia de GFPT1. A) Hipoplasia de la región post-sináptica y localización de los AChR (producto de reacción en negro) sobre algunos pliegues de la UNM. Obsérvese la estructura mioleide en el prominente sarcoplasma de la unión. **B)** Vacuolas autofágicas en el músculo intercostal de un paciente, cuya mutación anula el exón específico de músculo de la proteína GFPT1.

PREPL en el cromosoma 2p21. Las principales características clínicas son cistinuria de tipo A, déficit de hormona de crecimiento, debilidad muscular, ptosis y problemas de deglución. Una paciente con deficiencia aislada de PREPL, quien tenía síntomas miasténicos desde el nacimiento, un resultado positivo en la prueba con edrofonio y deficiencia de hormona de crecimiento sin cistinuria, respondió transitoriamente a la administración de piridostigmina durante la infancia.⁹⁹ Ella era portadora de una mutación sin sentido en el gen PREPL heredada del padre y una deleción en PREPL y SLCEA1 heredada de la madre, lo cual indica que la deficiencia de PREPL determina el fenotipo. La expresión de PREPL estaba ausente en las placas terminales de la paciente. Los estudios con microelectrodos revelaron la disminución de la liberación cuántica evocada y la menor amplitud de los MEPP, pese a la fuerte expresión de AChR en la UNM.⁹⁹ Dado que PREPL es un activador esencial de la proteína adaptadora 1 (AP1) asociada con clatrina¹⁰⁰ y la AP1 es requerida por el transportador vesicular de ACh para llenar las VS con ACh,¹⁰¹ la reducida amplitud de los MEPP es atribuible al menor contenido vesicular de ACh.

Síntomas miasténicos asociados con defectos en el transportador mitocondrial de citrato

El gen mitocondrial SLC25A1 media el intercambio de citrato/isocitrato mitocondrial con el maleato citosólico, el cual es dividido en acetil-CoA y oxaloacetato por la ATP-citrato liasa. Las mutaciones en el gen SLC25A1 interfieren con el desarrollo cerebral, ocular y psicomotor.¹⁰² La secuenciación del exoma de dos hermanos con CMS y déficit intelectual, nacidos de padres consanguíneos, demostró la existencia de una mutación homocigota R247Q en el gen SLC25A1. La reconstitución de la proteína recombinante purificada en liposomas determinó que la mutación disminuía la actividad transportadora de la enzima y un knockdown de SLC25A1 ortólogo en pez cebra impidió que los axones motores invadasen las fibras musculares. Un tercer paciente portador de mutaciones heteroalélicas R282H y G130D en el gen SLC25A1 también presentaba síntomas miasténicos, además de nervios ópticos hipoplásicos, agenesia del cuerpo calloso y aciduria 2-hidroxiglutarica.¹⁰²

CMS asociados con miopatías congénitas

La ptosis palpebral, la oftalmoparesia externa, la debilidad de los músculos faciales, la intolerancia al ejercicio, las respuestas decrecientes a la estimulación repetitiva y la respuesta clínica a la piridostigmina han sido documentadas en pacientes con miopatías centronucleares provocadas por mutaciones en los genes que codifican la amfifisina (BIN1),¹⁰⁴ la miotubularina (MTM1)¹⁰⁵ y la dinamina 2 (DNM2),¹⁰⁶ así como también en otros pacientes con miopatías centronucleares por mutaciones no identificadas.¹⁰⁷

Referencias

1. Rothbart HB. Myasthenia gravis. Familial occurrence. JAMA 1937;108:715-717.
2. Engel AG, Ohno K, Sine SM. Sleuthing molecular targets for neurological diseases at the neuromuscular junction. Nature Rev Neurosci 2003;4:339-352.
3. Engel AG, Ohno K, Sine SM. Congenital myasthenic syndromes. En: Engel AG, Franzini-Armstrong C. Myasthenia Gravis and Myasthenic Disorders, 3rd ed. New York: McGraw-Hill, 2004, p.1755-1790.
4. Wood SJ, Slater CP. Safety factor at the neuromuscular junction. Prog Neurobiol 2001;64:393-429.

5. Senderek J, Muller JS, Dusl M, et al. Hexosamine biosynthetic pathway mutations cause neuromuscular transmission defect. *Am J Hum Genet* 2011;88:162-172.
6. Shinawi M, Cheung SW. The array CGH and its clinical applications. *Drug Discov Today* 2008;13:760-770.
7. Engel AG. The investigation of congenital myasthenic syndromes. *Ann NY Acad Sci* 1993;681:425-434.
8. Ohno K, Tsujino A, Shen XM, et al. Choline acetyltransferase mutations cause myasthenic syndrome associated with episodic apnea in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:2017-2022.
9. Shen X-M, Crawford TO, Brengman J, et al. Functional consequences and structural interpretation of mutations in human choline acetyltransferase. *Hum Mutat* 2011;32:1259-1267.
10. Byring RF, Pihko H, Shen X-M, et al. Congenital myasthenic syndrome associated with episodic apnea and sudden infant death. *Neuromuscul Disord* 2002;12:548-553.
11. Maselli RA, Chen D, Mo D, Bowe C, Fenton G, Wollman RL. Choline acetyltransferase mutations in myasthenic syndrome due to deficient acetylcholine resynthesis. *Muscle Nerve* 2003;27:180-187.
12. Mallory LA, Shaw JG, Burgess SL, et al. Congenital myasthenic syndrome with episodic apnea. *Pediatr Neurol* 2009;41:42-45.
13. Schara U, Christen H-J, Durmus H, et al. Long-term follow-up in patients with congenital myasthenic syndrome due to CHAT mutations. *Eur J Paediatr Neurol* 2010;14:326-333.
14. Kraner S, Lufenberg I, Strassburg HM, Sieb JP, Steinlein OK. Congenital myasthenic syndrome with episodic apnea in patients homozygous for a CHAT missense mutation. *Arch Neurol* 2003;60:761-763.
15. Shen X-M, Selcen D, Brengman J, Engel AG. Mutant SNAP25B causes myasthenia, cortical hyperexcitability, ataxia, and intellectual disability. *Neurology* 2014;83:2247-2255.
16. Herrmann DN, Horvath R, Snowden JE, et al. Synaptotagmin 2 mutations cause an autosomal-dominant form of Lambert-Eaton myasthenic syndrome and nonprogressive motor neuropathy. *Am J Hum Genet* 2014 Sep 4;95:332-339.
17. Walls TJ, Engel AG, Nagel AS, Harper CM, Trastek VF. Congenital myasthenic syndrome associated with paucity of synaptic vesicles and reduced quantal release. *Ann NY Acad Sci* 1993;681:461-468.
18. Bady B, Chauplannaz G, Carrier H. Congenital Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987;50:476-478.
19. Ohno K, Brengman JM, Tsujino A, Engel AG. Human endplate acetylcholinesterase deficiency caused by mutations in the collagen-like tail subunit (ColQ) of the asymmetric enzyme. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:9654-9659.
20. Kimbell LM, Ohno K, Engel AG, Rotundo RL. C-terminal and heparin-binding domains of collagenic tail subunit are both essential for anchoring acetylcholinesterase at the synapse. *J Biol Chem* 2004;279:10997-11005.
21. Bestue-Cardiel M, de-Cabazon-Alvarez AS, Capablo-Liesa JL, et al. Congenital endplate acetylcholinesterase deficiency responsive to ephedrine. *Neurology* 2005;65:144-146.
22. Engel AG, Lambert EH, Gomez MR. A new myasthenic syndrome with end-plate acetylcholinesterase deficiency, small nerve terminals, and reduced acetylcholine release. *Ann Neurol* 1977;1:315-330.
23. Hutchinson DO, Walls TJ, Nakano S, et al. Congenital endplate acetylcholinesterase deficiency. *Brain* 1993;116:633-653.
24. Brengman JM, Capablo-Liesa JL, Lopez-Pison J, et al. Ephedrine treatment of seven patients with congenital endplate acetylcholinesterase deficiency. *Neuromuscul Disord (Suppl 1)* 2006;16:S129.
25. Mihaylova V, Muller JS, Vilchez JJ, Salih MA, et al. Clinical and molecular genetic findings in COLQ-mutant congenital myasthenic syndromes. *Brain* 2008;131:747-759.
26. Liewluck T, Selcen D, Engel AG. Beneficial effects of albuterol in congenital endplate acetylcholinesterase deficiency and DOK-7 myasthenia. *Muscle Nerve* 2011;44:789-794.
27. Maselli RA, Ng JJ, Andreson JA, et al. Mutations in LAMB2 causing a severe form of synaptic congenital myasthenic syndrome. *J Med Genet* 2009;46:203-208.
28. Milone M, Wang H-L, Ohno K, et al. Mode switching kinetics produced by a naturally occurring mutation in the cytoplasmic loop of the human acetylcholine receptor ϵ subunit. *Neuron* 1998;20:575-588.
29. Wang H-L, Ohno K, Milone M, et al. Fundamental gating mechanism of nicotinic receptor channel revealed by mutation causing a congenital myasthenic syndrome. *J Gen Physiol* 2000;116:449-460.
30. Brejc K, van Dijk WV, Schuurmans M, van der Oost J, Smit AB, Sixma TK. Crystal structure of ACh-binding protein reveals the ligand-binding domain of nicotinic receptors. *NAT* 2001;411:269-276.
31. Ohno K, Quiram P, Milone M, et al. Congenital myasthenic syndromes due to heteroallelic nonsense/missense mutations in the acetylcholine receptor ϵ subunit gene: identification and functional characterization of six new mutations. *Hum Mol Genet* 1997;6:753-766.
32. Ohno K, Anlar B, Özdirim E, Brengman JM, De Bleecker JL, Engel AG. Myasthenic syndromes in Turkish kinships due to mutations in the acetylcholine receptor. *Ann Neurol* 1998;44:234-241.
33. Abicht A, Stucka R, Karcagi V, et al. A common mutation (e1267delG) in congenital myasthenic patients of Gypsy ethnic origin. *Neurology* 1999;53:1564-1569.
34. Middleton L, Ohno K, Christodoulou K, et al. Congenital myasthenic syndromes linked to chromosome 17p are caused by defects in acetylcholine receptor ϵ subunit gene. *Neurology* 1999;53:1076-1082.
35. Croxen R, Newland C, Betty M, et al. Novel functional ϵ -subunit polypeptide generated by a single nucleotide deletion in acetylcholine receptor deficiency congenital myasthenic syndrome. *Ann Neurol* 1999;46:639-647.
36. Abicht A, Stucka R, Schmidt C, et al. A newly identified chromosomal microdeletion and an N-box mutation of the AChR ϵ gene cause a congenital myasthenic syndrome. *Brain* 2002;125:1005-1013.
37. Ealing J, Webster R, Brownlow S, et al. Mutations in congenital myasthenic syndromes reveal an ϵ subunit C-terminal cysteine, C470, crucial for maturation and surface expressions of adult AChR. *Hum Mol Genet* 2002;11:3087-3096.
38. Ohno K, Anlar B, Ozdemir C, Brengman JM, Engel AG. Frameshifting and splice-site mutations in acetylcholine receptor ϵ subunit gene in 3 Turkish kinships with congenital myasthenic syndromes. *Ann NY Acad Sci* 1998;841:189-194.
39. Engel AG, Ohno K, Bouzat C, Sine SM, Griggs RG. Endplate acetylcholine receptor deficiency due to nonsense mutations in the ϵ subunit. *Ann Neurol* 1996;40:810-817.
40. Sadeh M, Shen X-M, Engel AG. Beneficial effect of albuterol

- in congenital myasthenic syndrome with e subunit mutations. *Muscle Nerve* 2011;44:289-291.
41. Ohno K, Hutchinson DO, Milone M, et al. Congenital myasthenic syndrome caused by prolonged acetylcholine receptor channel openings due to a mutation in the M2 domain of the e subunit. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:758-762.
 42. Harper CM, Engel AG. Quinidine sulfate therapy for the slow-channel congenital myasthenic syndrome. *Ann Neurol* 1998;43:480-484.
 43. Harper CM, Fukudome T, Engel AG. Treatment of slow channel congenital myasthenic syndrome with fluoxetine. *Neurology* 2003;60:170-173.
 44. Colomer J, Muller JS, Vernet A, et al. Long-term improvement of slow-channel myasthenic syndrome with fluoxetine. *Neuromuscul Disord* 2006;16:329-333.
 45. Chaouch A, Muller JS, Guergueltcheva V, et al. A retrospective clinical study of the slow-channel congenital myasthenic syndrome. *J Neurol* 2012;259:474-481.
 46. Shen X-M, Fukuda T, Ohno K, Sine SM, Engel AG. Congenital myasthenia-related AChR d subunit mutation interferes with intersubunit communication essential for channel gating. *J Clin Invest* 2008;118:1867-1876.
 47. Sine SM, Engel AG. Recent advances in Cys-loop receptor structure and function. *NAT* 2006;440:448-455.
 48. Shen XM, Brengman J, Edvardson S, Sine SM, Engel AG. Highly fatal fast-channel congenital syndrome caused by AChR e subunit mutation at the agonist binding site. *Neurology* 2012;79:449-454.
 49. Hesselmann LFGM, Jennekens FGI, Vand Den Oord CJM, Veldman H, Vincent A. Development of innervation of skeletal muscle fibers in man: Relation to acetylcholine receptors. *Anat Rec* 1993;236:553-562.
 50. Morgan NV, Brueton LA, Cox P, et al. Mutations in the embryonal subunit of the acetylcholine receptor (CHNRRG) cause lethal and Escobar variants of the multiple pterygium syndrome. *Am J Hum Genet* 2006;79:390-395.
 51. Vogt J, Harrison BJ, Spearman H, et al. Mutation Analysis of CHRNA1, CHRN1, CHRND, and RAPSN genes in multiple pterygium syndrome/fetal akinesia patients. *Am J Hum Genet* 2008;82:222-227.
 52. Michalk A, Stricker S, Becker J, et al. Acetylcholine receptor pathway mutations explain various fetal akinesia deformation sequence disorders. *Am J Hum Genet* 2008 Feb;82:464-476.
 53. Vogt J, Morgan NV, Marton T, et al. Germline mutation in DOK7 associated with fetal akinesia deformation sequence. *J Med Genet* 2009 May;46:338-340.
 54. Tsujino A, Maertens C, Ohno K, et al. Myasthenic syndrome caused by mutation of the SCN4A sodium channel. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:7377-7382.
 55. Elliott CE, Becker B, Oehler S, Castanon MJ, Hauptmann R, Wiche G. Plectin transcript diversity: identification and tissue distribution of variants with distinct first coding exons and rodless isoforms. *Genomics* 1997;42:115-125.
 56. Fuchs P, Zorer M, Reznicek GA, et al. Unusual 5' transcript complexity of plectin isoforms: novel tissue-specific exons modulate actin binding activity. *Hum Mol Genet* 1999 Dec 1;8:2461-2472.
 57. Konieczny P, Fuchs P, Reipert S, et al. Myofiber integrity depends on desmin network targeting to Z-disks and costameres via distinct plectin isoforms. *J Cell Biol* 2008;181:667-681.
 58. Selcen D, Juel VC, Hobson-Webb LD, et al. Myasthenic syndrome caused by plectinopathy. *Neurology* 2011;76:327-336.
 59. Forrest K, Mellerio JE, Robb S, et al. Congenital muscular dystrophy, myasthenic symptoms and epidermolysis bullosa simplex (EBS) associated with mutations in the PLEC1 gene encoding plectin. *Neuromuscul Disord* 2010;20:709-711.
 60. Maselli R, Arredondo J, Cagney O, et al. Congenital myasthenic syndrome associated with epidermolysis bullosa caused by homozygous mutations in PLEC1 and CHRNE. *Clin Genet* 2011;80:444-451.
 61. Gundesli H, Talim B, Korkusuz P, et al. Mutation in exon 1f of PLEC, leading to disruption of plectin isoform 1f, causes autosomal-recessive limb-girdle muscular dystrophy. *Am J Hum Genet* 2010;87:834-841.
 62. Burden SJ, Yumoto N, Zhang W. The role of MuSK in synapse formation and neuromuscular disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2013;5:a009167.
 63. Huze C, Bauche S, Richard P, et al. Identification of an agrin mutation that causes congenital myasthenia and affects synapse function. *Am J Hum Genet* 2009;85:155-167.
 64. Maselli RA, Fernandez JM, Arredondo J, et al. LG2 agrin mutation causing severe congenital myasthenic syndrome mimics functional characteristics of non-neural agrin (z-) agrin. *Hum Genet* 2012;131:1123-1135.
 65. Nicole S, Chaouch A, Torbergson T, et al. Agrin mutations lead to a congenital myasthenic syndrome with distal muscle weakness and atrophy. *Brain* 2014;137:2429-2443.
 66. Ohkawara B, Cabrera-Serrano M, Nakat T, et al. LRP4 third b-propeller domain mutations cause novel congenital myasthenic syndrome by compromising agrin-mediated MuSK signalling in a position-specific manner. *Hum Mol Genet* 2014;23:1856-1868.
 67. Chevessier F, Faraut B, Ravel-Chapuis A, et al. MUSK, a new target for mutations causing congenital myasthenic syndrome. *Hum Mol Genet* 2004;13:3229-3240.
 68. Mihaylova V, Salih MA, Mukhtar MM, et al. Refinement of the clinical phenotype in MUSK-related congenital myasthenic syndromes. *Neurology* 2009;73:1926-1928.
 69. Maselli R, Arredondo J, Cagney O, et al. Mutations in MUSK causing congenital myasthenic syndrome impair MuSK-Dok7 interaction. *Hum Mol Genet* 2010;19:2370-2379.
 70. Ben Ammar A, Soltanzadeh P, Bauché S, et al. A mutation causes MuSK reduced sensitivity to agrin and congenital myasthenia. *PLoS One* 2013 Jan 9;8:e53826.
 71. Chevessier F, Girard E, Molgo J, et al. A mouse model for congenital myasthenic syndrome due to MuSK mutations reveals defects in structure and function of neuromuscular junctions. *Hum Mol Genet* 2008;17:3577-3595.
 72. Gallenmuller C, Muller-Felber W, Dusel M, et al. Salbutamol-responsive limb-girdle congenital myasthenic syndrome due to a novel missense mutation and heteroallelic deletion in MUSK. *Neuromuscul Disord* 2014;24:31-35-2014.
 73. Okada K, Inoue A, Okada M, et al. The muscle protein Dok7 is essential for neuromuscular synaptogenesis. *Science* 2006;312:1802-1805.
 74. Beeson D, Higuchi O, Palace J, et al. Dok7 mutations underlie a neuromuscular junction synaptopathy. *Science* 2006;313:1975-1978.
 75. Muller JS, Herczegfalvi A, Vilchez JJ, et al. Phenotypical spectrum of DOK7 mutations in congenital myasthenic syndromes. *Brain* 2007;130:1497-1506.

76. Selcen D, Milone M, Shen X-M, et al. Dok7 myasthenia: phenotypic and molecular genetic studies in 16 patients. *Ann Neurol* 2008;64:71-87.
77. Anderson JA, Ng JJ, Bowe C, et al. Variable phenotypes associated with mutations in DOK7. *Muscle Nerve* 2008;37:448-456.
78. Ammar AB, Petit F, Alexandri K, et al. Phenotype-genotype analysis in 15 patients presenting a congenital myasthenic syndrome due to mutations in DOK7. *J Neurol* 2010;257:754-766.
79. Slater CR, Fawcett PRW, Walls TJ, et al. Pre- and postsynaptic abnormalities associated with impaired neuromuscular transmission in a group of patients with 'limb-girdle myasthenia'. *Brain* 2006;127:2061-2076.
80. Schara U, Barisic N, Deschauer M, et al. Ephedrine therapy in eight patients with congenital myasthenic syndrome due to DOK7 mutations. *Neuromuscul Disord* 2010;19:828-832.
81. Ramarao MK, Cohen JB. Mechanism of nicotinic acetylcholine receptor cluster formation by rapsyn. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:4007-4012.
82. Ohno K, Engel AG, Shen X-M, et al. Rapsyn mutations in humans cause endplate acetylcholine receptor deficiency and myasthenic syndrome. *Am J Hum Genet* 2002;70:875-885.
83. Zuber B, Unwin N. Structure and superorganization of the acetylcholine receptor-rapsyn complex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110:10622-10627.
84. Burke G, Cossins J, Maxwell S, et al. Rapsyn mutations in hereditary myasthenia. Distinct early- and late-onset phenotypes. *Neurology* 2003;61:826-828.
85. Milone M, Shen XM, Selcen D, et al. Myasthenic syndrome due to defects in rapsyn: Clinical and molecular findings in 39 patients. *Neurology* 2009;73:228-235.
86. Banwell BL, Ohno K, Sieb JP, Engel AG. Novel truncating RAPSN mutation causing congenital myasthenic syndrome responsive to 3,4-diaminopyridine. *Neuromuscul Disord* 2004;14:202-207.
87. Skeie GO, Aurlen H, Müller JS, Norgard G, Bindoff LA. Unusual features in a boy with rapsyn N88K mutation. *Neurology* 2006;67:2262-2263.
88. Müller JS, Mildner G, Müller-Felber W, et al. Rapsyn N88K is a frequent cause of CMS in European patients. *Neurology* 2003;60:1805-1811.
89. Cossins J, Burke G, Maxwell S, et al. Diverse molecular mechanisms involved in AChR deficiency due to rapsyn mutations. *Brain* 2006;129:2773-2783.
90. Ohno K, Sadeh M, Blatt I, Brengman JM, Engel AG. E-box mutations in RAPSN promoter region in eight cases with congenital myasthenic syndrome. *Hum Mol Genet* 2003;12:739-748.
91. Haeuptle MA, Hennet T. Congenital disorders of glycosylation: An update on defects affecting the biosynthesis of dolichol-linked oligosaccharides. *Hum Mutat* 2009;30:1628-1641.
92. Freeze HH, Chong JX, Bamshad MJ, Ng BG. Solving glycosylation disorders: Fundamental approaches reveal complicated pathways. *Am J Hum Genet* 2014;94:161-165.
93. Selcen D, Shen X-M, Milone M, et al. GFPT1-myasthenia: Clinical, structural, and electrophysiologic heterogeneity. *Neurology* 2013;23:370-378.
94. Belaya K, Finlayson S, Slater C, et al. Mutations in DPAGT1 cause a limb-girdle congenital myasthenic syndrome with tubular aggregates. *Am J Hum Genet* 2012;91:1-9.
95. Selcen D, Shen X-M, Li Y, Stans AA, Wieben E, Engel AG. DPAGT1 myasthenia and myopathy. Genetic, phenotypic, and expression studies. *Neurology* 2014;82:1822-1830.
96. Cossins J, Belaya K, Hicks D, et al. Congenital myasthenic syndromes due to mutations in ALG2 and ALG14. *Brain* 2013;136:944-956.
97. Soboloff J, Rothberg BS, Madesh M, Gill DL. STIM proteins: dynamic calcium signal transducers. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2012;13:549-565.
98. Bohm J, Chevessier F, De Paula AM, et al. Constitutive activation of STIM1 causes tubular aggregate myopathy. *Am J Hum Genet* 2013;92:271-278.
99. Regal L, Shen XM, Selcen D, Verhille C, Meulemans S, Creemers JWM. PREPL deficiency with or without cystinuria causes a novel myasthenic syndrome. *Neurology* 2014;82:1254-1260.
100. Radhakrishnan K, Baltes J, Creemers JWM, Schu P. Trans-Golgi network morphology and sorting is regulated by prolyl-oligopeptidase-like protein PREPL and AP-1 complex subunit m1A. *J Cell Sci* 2013;126:1155-1163.
101. Kim M-H, Hersh LB. The vesicular acetylcholine transporter interacts with clathrin-associated adaptor complexes AP-1 and AP-2. *J Biol Chem* 2004;279:12580-12587.
102. Edvardson S, Porcelli V, Jalas C, et al. Agenesis of corpus callosum and optic nerve hypoplasia due to mutation in SLC25A1 encoding the mitochondrial citrate transporter. *J Med Genet* 2013;50:240-245.
103. Chaouch A, Porcelli V, Cox DM, et al. Mutations in the mitochondrial citrate carrier SLC25A1 are associated with impaired neuromuscular transmission. *J Neuromuscul Dis* 2014;1:75-90.
104. Claeys KG, Maisonobe T, Bohm J, et al. Phenotype of a patient with recessive centronuclear myopathy and a novel BIN1 mutation. *Neurology* 2010;74:519-521.
105. Robb SA, Sewry CA, Dowling JJ, et al. Impaired neuromuscular transmission and response to acetylcholinesterase inhibitors in centronuclear myopathy. *Neuromuscul Disord* 2011;21:379-386.
106. Gibbs EM, Clarke NF, Rose K, et al. Neuromuscular junction abnormalities in DNM2-related centronuclear myopathy. *J Mol Med (Berl)* 2013;91:727-737.
107. Liewluck T, Shen X-M, Milone M, Engel AG. Endplate structure and parameters of neuromuscular transmission in sporadic centronuclear myopathy associated with myasthenia. *Neuromuscul Disord* 2011;21:387-395.
108. Engel AG, Nagel A, Walls TJ, Harper CM, Waisburg HA. Congenital myasthenic syndromes. I. Deficiency and short open-time of the acetylcholine receptor. *Muscle Nerve* 1993;16:1284-1292.
109. Newland CF, Beeson D, Vincent A, Newsom-Davis J. Functional and nonfunctional isoforms of the human muscle acetylcholine receptor. *J Physiol (London)* 1995;489:767-778.
110. Masuda A, Shen X-M, Ito M, Matsuura T, Engel AG, Ohno K. hnRNP H enhances skipping of a nonfunctional exon P3A in CHRNA1 and a mutation disrupting its binding causes congenital myasthenic syndrome. *Hum Mol Genet* 2008;17:4022-4035.
111. Bian Y, Masuda A, Matsuura T, et al. Tannic acid facilitates expression of the polypyrimidine tract binding protein and alleviates deleterious inclusion of CHRNA1 exon P3A due to an hnRNP H-disrupting mutation in congenital myasthenic syndrome. *Hum Mol Genet* 2009;18:1229-1237.

CAPÍTULO 15

Síndrome miasténico de Lambert-Eaton

Alexander F. Lipka y Jan J.G.M. Verschuuren

INTRODUCCIÓN

El síndrome miasténico de Lambert-Eaton (LEMS, por su sigla en inglés) es una enfermedad autoinmune poco habitual, caracterizada por debilidad de los músculos proximales, pérdida de los reflejos tendinosos y disfunción autonómica.¹ Los agentes patógenos son autoanticuerpos dirigidos contra los canales de calcio dependientes del voltaje (VGCC, por su sigla en inglés) de tipo P/Q, también clasificados como Ca_v2.1, los cuales se sitúan en la unión neuromuscular (UNM), en ubicación presináptica.^{2,3}

Debido a que se trata de una enfermedad infrecuente, es común que su diagnóstico al principio resulte dificultoso. No obstante, si se la identifica, existen múltiples opciones efectivas de tratamiento.⁴ Una vez considerada la posible existencia del LEMS, es relativamente fácil confirmar el diagnóstico mediante serología (determinación de títulos de anticuerpos contra los VGCC) y estimulación nerviosa repetitiva.⁴ El carcinoma pulmonar microcítico (CPM) es una comorbilidad importante, que se detecta en alrededor del 50-60% de los pacientes, varios meses después del diagnóstico del LEMS;^{1,5,6} por lo tanto, en todos los individuos con este síndrome, se justifica una búsqueda rigurosa de tumores.^{7,8}

La primera descripción clínica del LEMS corresponde a un paciente de sexo masculino con debilidad muscular progresiva y un CPM, que presentó una mejoría luego de la extirpación del tumor.⁹ Posteriormente, Lambert, Eaton

y Rooke divulgaron la primera serie de casos de pacientes con manifestaciones clínicas típicas y anomalías electrofisiológicas específicas.¹⁰ Otros informes demostraron que había una estrecha asociación entre el LEMS y el CPM, en la mayoría de los pacientes.^{1,11} Dicha asociación se descubrió por dos vías: la presencia de antígenos contra los VGCC en líneas celulares de ese tipo de cáncer y la inhibición del flujo de Ca²⁺ al exponer esas células a las IgG de pacientes con LEMS.^{12,13} De los hallazgos anteriores se infiere que la inmunización generada por el tumor podría ser la causa de la enfermedad en los pacientes con ambas afecciones.

EPIDEMIOLOGÍA

El LEMS es un desorden poco frecuente, que puede afectar tanto a hombres como a mujeres de cualquier edad. Como en el caso de la miastenia gravis (MG), la edad de inicio del LEMS sin tumor asociado tiene una distribución bimodal: un primer pico de prevalencia se presenta alrededor de los 35 años, sobre todo en mujeres, y un segundo pico, más alto, ocurre cerca de los 60 años. El CPM suele afectar a individuos mayores de 35 años, predominantemente varones y fumadores, y su frecuencia de presentación aumenta con la edad.¹⁴ Un estudio epidemiológico realizado en los Países Bajos informa una incidencia de 0,75 por millón y una prevalencia de 3,42 por millón, en términos anuales, pero estas cifras parecen

ir en aumento debido a los avances en la identificación de esta rara enfermedad.^{4,15,16} Un par de estudios extensos concluyeron que entre el 1 y 3% de los pacientes con CPM tienen LEMS, lo que implicaría una mayor incidencia; es decir que una evaluación minuciosa de los pacientes con CPM podría revelar más casos de LEMS, que es una enfermedad tratable.^{17,18}

También se han descrito casos pediátricos de LEMS, a partir de los 9 años de edad.^{19,20} Los pacientes tienen síntomas comparables a los de los pacientes adultos y presentan debilidad en la región proximal de las piernas, anomalías electrofisiológicas típicas y anticuerpos dirigidos contra los VGCC.

Los factores inmunogenéticos podrían desempeñar un papel importante en el desarrollo del LEMS, en los pacientes que no tienen tumores asociados. Tanto ellos como sus familias poseen una mayor tasa de presentación de otras enfermedades autoinmunes.^{1,21} Se ha informado que la producción de ciertas citoquinas por parte de los familiares también es distinta a la de la población sana, lo que podría conferirles susceptibilidad a la enfermedad.²² También se ha descrito una asociación significativa con el haplotipo HLA B8-DR3, especialmente en mujeres jóvenes.^{23,24} Este haplotipo ancestral HLA 8.1 está presente en aproximadamente el 10-20% de la población sana en los países occidentales y se relaciona con 17 enfermedades autoinmunes, incluida la MG.^{25,26} Cabe destacar que la frecuencia de presentación del haplotipo HLA B8-DR3 en pacientes femeninos con MG de inicio temprano y LEMS es comparable, lo que sugiere la existencia de una ruta genética común para la predisposición a estas enfermedades autoinmunes relacionadas.¹⁴

FISIOPATOLOGÍA

Cerca del 90% de los pacientes con LEMS tienen autoanticuerpos dirigidos contra los VGCC de tipo P/Q ($Ca_v2.1$), que son presinápticos. Se piensa que dichos anticuerpos (del grupo de las IgG) son patógenos.^{5,27,28} Su blanco son los VGCC de tipo P/Q, que se encuentran en la UNM, el sistema nervioso autónomo y las células tumorales del CPM.^{12,29} En la UNM, este complejo de proteínas es necesario para que se liberen los neurotransmisores con participación del calcio (fig. 15-1).

El origen autoinmune del LEMS es confirmado por la presencia de esos anticuerpos, la mejoría observada al eliminarlos y la transferencia pasiva y activa de la enfermedad en varios modelos. En ratones, la transferencia pasiva de anticuerpos del LEMS (IgG) produjo una disminución del contenido cuántico y otras anomalías electrofisiológicas compatibles con un defecto en la transmisión neuromuscular presináptica.^{30,31} En modelos animales, se ha comprobado que la inmunización activa con subunidades alfa 1 de los VGCC de tipo P/Q puede causar la debilidad

muscular y las características electrofisiológicas típicas del LEMS.³² También se ha descrito la transferencia de anticuerpos de una madre afectada al neonato, lo que le puede provocar debilidad transitoria a este último.^{33,34} La eliminación de los anticuerpos, que se consigue de manera más directa y efectiva mediante plasmaféresis, puede aliviar de forma drástica los síntomas del LEMS, lo que también respalda la idea de que la enfermedad es causada por un factor humoral.³⁵ Además, en los pacientes con LEMS, tanto seropositivos como seronegativos, se han descrito los beneficios del tratamiento inmunosupresor con prednisona e inmunoglobulinas dadas por vía intravenosa.^{36,37}

Luego de analizar las biopsias de músculos intercostales, se ha establecido que la ubicación de las anomalías, en los individuos con LEMS, es presináptica. Como resultado de estas anomalías, disminuyen los *quanta* (vesículas empaquetadas de acetilcolina (ACh) liberados por un impulso nervioso).^{38,39} La microscopía electrónica de membranas presinápticas criofracturadas de ratones tratados con IgG purificada perteneciente a pacientes con LEMS muestra depleción y agregación de partículas en las zonas activas, que se considera representan los VGCC.³ Los VGCC que se encuentran en las zonas activas de la UNM son necesarios para el flujo de calcio luego del impulso nervioso, lo que facilita la liberación del neurotransmisor ACh desde las vesículas sinápticas. Las partículas de las zonas activas en general se agrupan en filas dobles paralelas, separadas por 16-21 nm entre sí, lo cual es lo suficientemente cerca para que ambos brazos Fab de un anticuerpo se unan a dos antígenos a la vez (entrecruzamiento). Los estudios de transferencia pasiva han demostrado que la transmisión neuromuscular puede ser afectada por las IgG de los pacientes con LEMS y los fragmentos divalentes de anticuerpos, pero no por los fragmentos monovalentes (Fab).⁴⁰

Teniendo en cuenta todos los hallazgos mencionados, es probable que las IgG de los pacientes con LEMS se entrecrucen con los VGCC de tipo P/Q, lo que causa la internalización de esos canales necesarios para la liberación de ACh. Recientemente, gracias a un abordaje más directo, se ha comprobado la relevancia patógena de los VGCC de tipo P/Q. En neuronas cultivadas, la medición con un colorante fluorescente permitió comprobar que las IgG de individuos con LEMS disminuyeron la exocitosis de las vesículas sinápticas estimuladas por un potencial de acción.² Este efecto no se observó en neuronas de ratones *knockout* sin VGCC de tipo P/Q, ni tampoco en un paciente con anticuerpos dirigidos contra los VGCC de tipo N.

Es menos probable que exista un efecto de bloqueo directo o una unión competitiva de autoanticuerpos, dado que la conductancia de los canales únicos se mantuvo intacta luego de la exposición al LEMS.⁴¹ Los efectos de los anticuerpos también parecen ser independientes de la activación del sistema del complemento, ya que en los ensayos de transferencia pasiva realizados con ratones sin C5 o

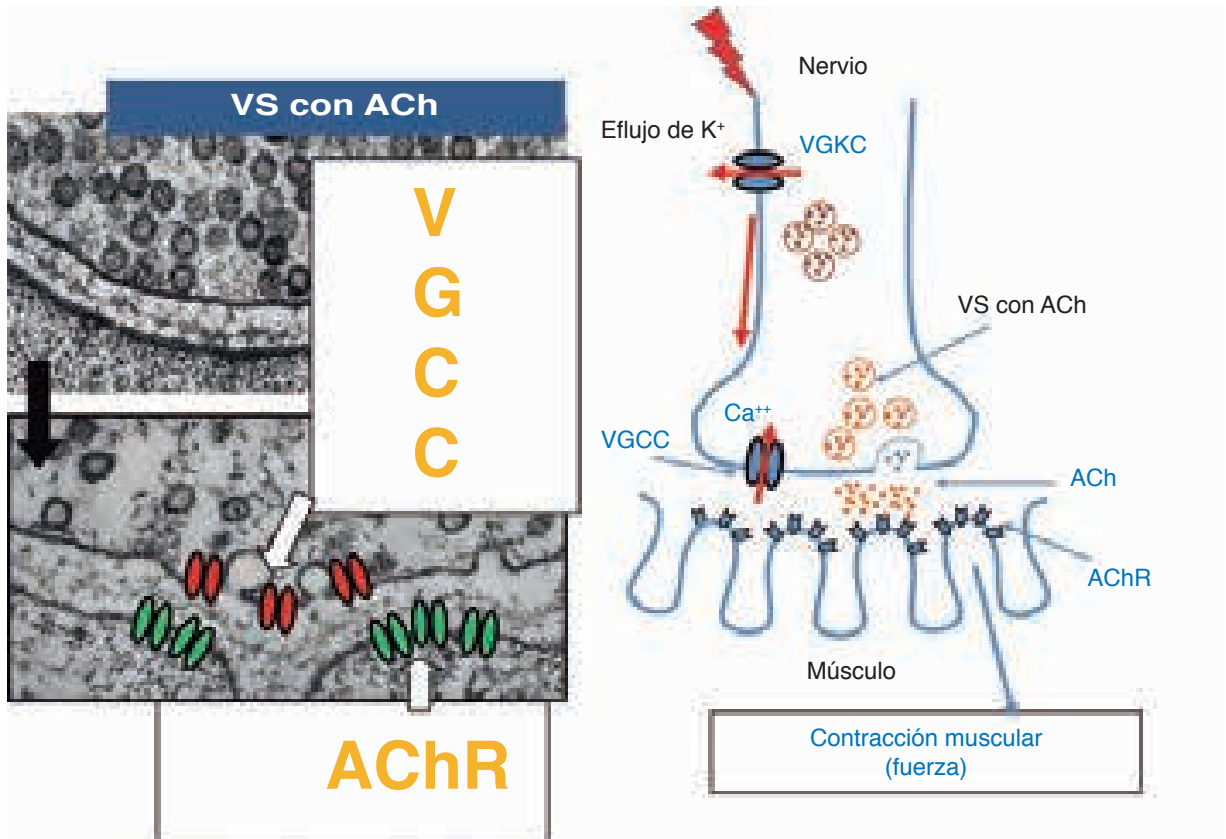


Figura 15-1. Fisiopatología del síndrome miasténico de Lambert-Eaton. La despolarización de las terminales nerviosas presinápticas resulta en la fusión de las vesículas sinápticas (VS) con la membrana y la subsiguiente liberación del neurotransmisor acetilcolina (ACh) desde esas vesículas. Luego, la ACh se une a sus receptores (AChR), lo que genera la contracción de la fibra muscular. En los pacientes con LEMS, los anticuerpos dirigidos contra los canales de calcio dependientes del voltaje (VGCC) de tipo P/Q causan la internalización de esos canales y/o el bloqueo del influjo de calcio. Esto genera una disminución de la liberación de ACh desde las VS, que en última instancia reduce el suministro de ACh a la membrana postsináptica. Los canales de potasio dependientes del voltaje (VGKC) pueden ser bloqueados por medio del tratamiento con 3,4-diaminopiridina, lo que prolonga la despolarización a nivel presináptico. Esta prolongada despolarización aumenta el influjo de calcio, incluso cuando los VGCC disponibles sean menos funcionales, lo que mejora la liberación de ACh, favorece la transmisión neuromuscular y aumenta la fuerza muscular.

con depleción de C3 mediante factor de veneno de cobra, fueron inducidas las mismas anomalías electrofisiológicas.^{30,42} Aparte de la aparente disfunción de las células T regulatorias, casi no se conoce el papel de la respuesta inmunológica celular.⁴³ Es poco probable que sea importante porque, en varios modelos, la transferencia pasiva de IgG fue suficiente para inducir la enfermedad.

Los distintos tipos de VGCC presentes en las neuronas, los músculos esqueléticos y el músculo cardíaco comparten una estructura básica, que consiste en muchas subunidades de las cuales existen múltiples isoformas.^{28,44} La isoforma de la subunidad alfa1 determina el subtipo del transportador de calcio y contiene el poro conductor de iones y el sensor de voltaje. Es probable que los autoanticuerpos de los pacientes con LEMS ataquen la subunidad alfa1A, que confiere el fenotipo a los VGCC de tipo P/Q.⁴⁵ Las regiones de

unión entre los dominios de dicha subunidad están expuestos al exterior de la célula, por lo que se piensa que son el principal blanco inmunogénico.^{46,47} Por medio de estudios citológicos y de inmunotransferencia se ha determinado que los anticuerpos también atacan otras subunidades de los VGCC, incluidas otras isoformas alfa1 y la subunidad intracelular beta.⁴⁸⁻⁵⁰ Aún se desconoce qué importancia tienen los anticuerpos que se dirigen contra esas subunidades en la fisiopatología o el desarrollo del LEMS y, quizás, simplemente sean consecuencia de la expansión epitópica que ocurre más adelante en el curso de la enfermedad.

También se ha comprobado que los anticuerpos tienen la capacidad de bloquear el influjo de calcio a través de los VGCC, en líneas celulares de CPM.¹³ La presencia de VGCC en esas células tumorales ayudaría a desencadenar o formaría parte de una respuesta inmune antitumoral, que en última

instancia generaría autoanticuerpos contra los VGCC y debilidad muscular, habida cuenta de que el mismo antígeno está presente tanto en el tumor como en la terminal nerviosa motora. El entrecruzamiento también es importante en los pacientes con CPM, ya que el flujo de calcio en las células tumorales puede verse afectado por los fragmentos divalentes de anticuerpos, pero no por los monovalentes.⁴⁰ Asimismo, es probable que esos anticuerpos generen disfunción autonómica, ya que se ha observado que la transferencia pasiva de IgG perjudica la liberación de neurotransmisores desde las neuronas simpáticas y parasimpáticas.²⁹

El factor desencadenante de la respuesta autoinmune en los pacientes con LEMS y sin tumor asociado sigue sin estar del todo claro. Dada la asociación con los HLA y la alta frecuencia de presentación de otras enfermedades autoinmunes en esos pacientes y sus familiares, puede inferirse que ellos tienen predisposición a desarrollar enfermedades autoinmunes en general.

La inmunopatogénesis del LEMS tiene varias características que se superponen con las de la MG.⁵¹ En ambas enfermedades autoinmunes, los autoanticuerpos IgG son responsables del entrecruzamiento y la internalización de complejos proteicos desde la superficie celular. Las dos pueden ocurrir en el mismo contexto inmunogenético, es decir, en asociación con el haplotipo HLA 8.1, y pueden ser fenómenos paraneoplásicos.²⁵

En el 10% de los pacientes con LEMS seronegativos, sigue sin estar claro cuál es el blanco antigénico. En individuos seropositivos y seronegativos con el síndrome, se han detectado muchos otros anticuerpos, algo que no necesariamente tiene relevancia patogénica y también podría deberse a la expansión epitópica que ocurre durante el transcurso de la enfermedad.⁵¹ En algunos pacientes, se han detectado autoanticuerpos dirigidos contra otra proteína presináptica, la sinaptotagmina I.⁵² Esta proteína se encuentra tanto en células de CPM como en zonas activas presinápticas, donde se halla implicada en la liberación rápida de ACh. En experimentos realizados con ratas, la inmunización generó anomalías electrofisiológicas comparables a las observadas en modelos de LEMS. Otro antígeno candidato contra el que se han detectado anticuerpos es el receptor M_1 , un receptor de ACh (AChR) de tipo muscarínico. También se lo encuentra extracelularmente, en la terminal motora, y podría funcionar como parte de un mecanismo que compensa el anormal flujo de calcio.⁵³ La ERC1, también conocida como ELKS, es otra proteína de la zona activa presináptica, que ha sido mencionada como antígeno; sin embargo, ésta se encuentra dentro de la célula y, por ende, es poco probable que tenga relevancia patogénica.⁵¹

Éste representa aproximadamente el 15% de los tumores pulmonares y, entre estos, pertenece al grupo de los neuroendocrinos. Es muy maligno y se asocia con una mediana de supervivencia de apenas 10 meses.⁵⁴ Además, es muy inmunogénico y se vincula con muchos síndromes neurológicos autoinmunes paraneoplásicos.⁵⁵ Muchos de los autoantígenos relacionados con el CPM están expresados en el sistema nervioso y conforman blancos de la respuesta inmune tanto en el interior como en la superficie de la célula.⁵⁶ A partir de una línea celular de esa neoplasia obtenida de un paciente con LEMS, se comprobó que en esas células tumorales pueden estar presentes muchas proteínas involucradas en la exocitosis de las terminales nerviosas, incluidos los VGCC de tipo P/Q.¹² La exocitosis de transmisores (por ej., serotonina) de las células de CPM depende, en parte, de los VGCC y de hecho puede verse afectada tras la incubación con suero de pacientes con LEMS.⁵⁷

El LEMS se ha asociado con múltiples tipos tumorales, además de con CPM, aunque esta relación no es tan clara, dado que muchos de esos tumores podrían haber surgido por azar. En casos individuales, la probabilidad de que el LEMS esté vinculado con una neoplasia aumenta cuando ésta es de tipo neuroendocrino o cuando existe una relación temporal entre la actividad tumoral y los síntomas miasténicos. En ciertos casos, la diferenciación patológica entre el CPM y el carcinoma pulmonar no microcítico es difícil, ya que se superponen la expresión de marcadores en la superficie celular y otras características.⁵⁸ Un ejemplo de esa superposición es la expresión de VGCC en dos casos de adenocarcinoma pulmonar, de lo que se infiere que el carcinoma pulmonar no microcítico podría ser el probable disparador del síndrome paraneoplásico, en algunos pacientes.^{59,60} El carcinoma prostático también puede tener características neuroendocrinas, lo que vuelve más probable su asociación directa con el LEMS.⁶¹ Por otra parte, ciertos informes vinculan el LEMS con síndromes linfoproliferativos, aunque faltan evidencias que sustenten que hay una relación temporal o se trata de una patología neuroendocrina, por lo que es más difícil establecer una relación causal cierta.^{4,62}

Detección de tumores

El diagnóstico del LEMS suele preceder al del CPM asociado (el 94% de las veces).⁸ Determinar que un tumor subyacente provoca el síndrome es de máxima importancia, porque además permite diferenciar entre el síndrome miasténico relacionado con el cáncer y el que no lo está. En los pacientes con un CPM asociado, las manifestaciones específicas no difieren de las que se presentan cuando no hay un tumor asociado; sin embargo, la enfermedad tiene un curso más progresivo y los síntomas se desarrollan en una etapa más temprana.^{6,63} El tabaquismo y la pérdida de peso también se han vinculado con el síndrome miasténico asociado con un CPM. Los anticuerpos dirigidos contra los genes SOX, que pertenecen a una familia de

ASOCIACIÓN TUMORAL

En el 50-60% de los pacientes con LEMS, se ha encontrado un tumor asociado. El más frecuente es el CPM.^{1,5,6}

proteínas de transcripción y se presentan tanto en el sistema nervioso en desarrollo como en el CPM, también son muy específicos del LEMS asociado con un CPM.⁶⁴⁻⁶⁶ Para determinar el riesgo de desarrollo de CPM en un paciente, se diseñó y convalidó el sistema de puntuación DELTA-P, que combina todos los factores de riesgo individuales (síntomas bulbares, disfunción eréctil, edad al inicio de los síntomas, tabaquismo, pérdida de peso y escala de Karnofsky), que se presentan dentro de los 3 meses a partir del inicio de la enfermedad, con una sensibilidad y especificidad muy altas.⁶⁷

Más allá de la puntuación DELTA-P obtenida, todos los pacientes deben ser sometidos a los estudios necesarios para determinar la presencia de tumores después del diagnóstico LEMS. Se ha comprobado que la tomografía computarizada del tórax es claramente superior a los rayos X para la detección de tumores.⁸ Cuando aquella arroja un resultado negativo, la tomografía por emisión de positrones (TEP) con fluorodesoxiglucosa (FDG) tiene un valor diagnóstico adicional, como en la detección de otros síndromes neurológicos paraneoplásicos.⁶⁸ Si se trata de un CPM, éste se detecta dentro de los 3 meses posteriores al diagnóstico del LEMS en el 91% de los pacientes y dentro del año en el 96%.⁸ En la bibliografía, se menciona un intervalo temporal superior a los 2 años, pero es improbable que la detección demore tanto, dada la calidad de las actuales técnicas de diagnóstico. A juicio de los autores, la búsqueda mediante una tomografía computarizada de tórax, una tomografía TEP con FDG o ambas se debería repetir al menos una vez, 6 meses después del diagnóstico del LEMS en los pacientes de bajo riesgo (puntuación DELTA-P entre 0 y 1) y cada 6 meses hasta que se cumplan 2 años del diagnóstico en el resto. En los pacientes de alto riesgo (puntuación DELTA-P entre 3 y 6), la búsqueda se debería repetir dentro de los 3 meses posteriores al diagnóstico del LEMS, ya que la detección del tumor es más probable durante ese período.⁴

Sobrevida de los pacientes con CPM

Entre los pacientes con un CPM, aquellos afectados por LEMS sobreviven mucho más, lo que podría deberse a que los anticuerpos atacan un antígeno accesible, situado en el exterior de la célula. Tres estudios han informado una mediana de sobrevida muy prolongada (17, 20 y 24 meses, respectivamente) en pacientes con ambas afecciones, en comparación con la mediana de sobrevida de 10 meses de los pacientes con un CPM y sin la enfermedad paraneoplásica.^{17,18,69} Según un estudio, los casos que sobrevivieron 3 años después del diagnóstico aumentaron de 2% a 33% (fig. 15-2).¹⁴ Es factible que la aparición del síndrome neurológico paraneoplásico provoque la evaluación y la detección tempranas del tumor, aunque en sí no altere el curso normal del cáncer (la diferencia reside en el tiempo ganado hasta el diagnóstico). Otra posibilidad es que el síndrome paraneoplásico sea parte de una respuesta inmune activa contra el tumor, realmente efectiva para retardar su crecimiento.

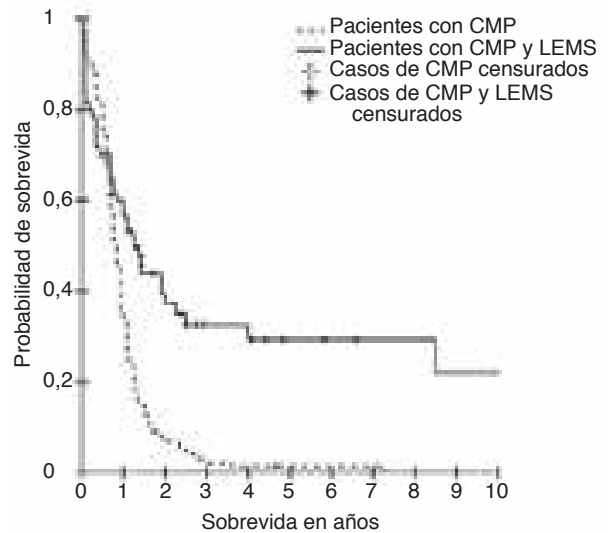


Figura 15-2. Sobrevida de pacientes con CMP. Curva de sobrevida de pacientes con CPM y LEMS, comparada con la de pacientes con el tumor, pero sin el síndrome. Los casos censurados (pacientes no contabilizados que sobrevivieron o tuvieron un seguimiento fallido) se indican con cruces. (reproducida con autorización de ref. 17.)

plásico sea parte de una respuesta inmune activa contra el tumor, realmente efectiva para retardar su crecimiento. Esta hipótesis es respaldada por los casos de pacientes con síndrome paraneoplásico con anticuerpos anti-Hu (otro trastorno neurológico paraneoplásico asociado con el CPM), en los que se registró la remisión espontánea de tumores pulmonares confirmados.^{70,71} Sin embargo, todavía falta elucidar una explicación bioquímica de esta ventaja para la supervivencia y determinar la relevancia de la respuesta inmune contra el tumor, sea ésta humoral o celular.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La tríada clínica típica de síntomas e indicios consiste en debilidad de los músculos proximales, ausencia o disminución de los reflejos tendinosos y disfunción autonómica.^{1,4} La debilidad muscular casi siempre empieza en la parte superior de las piernas y tanto la gravedad de este signo como la distribución de los grupos musculares afectados tienden a aumentar durante los primeros meses o años de la enfermedad. Como en el caso de la MG, la debilidad suele progresar hacia otros grupos musculares. Entre ellos, cabe mencionar los músculos de los brazos, los de pies, los oculares y los bulbares, cuya debilidad ocasiona ptosis, diplopía y disartría. Sin embargo, la debilidad causada por el LEMS suele expandirse en dirección caudocraneal, mientras que la debilidad secundaria a MG suele hacerlo en dirección contraria.⁷²

Independientemente del grupo muscular específico afectado, los síntomas fluctúan durante el transcurso del día y entre un día o una semana y los siguientes. Muchos pacientes informan que la debilidad empeora durante las horas diurnas, después de un ejercicio prolongado, los días calurosos o después de un baño caliente.¹ Al evaluar al paciente, se registra un aumento de la fuerza durante los primeros segundos posteriores a la contracción muscular; sin embargo, después de una contracción prolongada, el paciente empieza a sentir fatiga y la debilidad vuelve a aumentar. Además, puede haber discrepancias entre la disfunción informada y la debilidad objetiva, que contribuirían a un diagnóstico erróneo.

La tabla 15-1 especifica la frecuencia de presentación de los síntomas al inicio y durante el curso de la enfermedad.

Debilidad de las extremidades

La debilidad muscular suele empezar en los músculos de la región proximal de las piernas, por lo que el síntoma inicial en muchos pacientes es la dificultad para subir escaleras o caminar cuesta arriba.^{1,6} Como sucede en los individuos con MG, esa debilidad es fluctuante y tiende a empeorar conforme avanza el día. La debilidad de los músculos proximales de los brazos aparece durante el primer año después del diagnóstico; los músculos distales se ven afectados con menor frecuencia.⁶ La debilidad de las extremidades normalmente es simétrica, si bien es posible que haya una ligera asimetría. En la experiencia de los autores, los grupos musculares afectados con mayor frecuencia son el iliopsoas, el cuádriceps, los abductores y los glúteos de las piernas y los músculos deltoides de los brazos, aunque esto no ha sido objeto de un estudio formal. A pesar de que la sensación de fatiga es común en las extremidades afectadas, el dolor o la rigidez muscular no son síntomas frecuentes ni predominantes.

Debilidad de los músculos oculares y bulbares

El LEMS tiene un patrón de síntomas comparable al de la MG, aunque compromete los músculos extrínsecos del ojo (lo que ocasiona ptosis y diplopía) y los músculos bulbares (lo que afecta la capacidad de hablar, deglutir y masticar) en menor medida y causa debilidad en una etapa más tardía del curso de la enfermedad.^{1,72} A juicio de los autores, otra diferencia es que la ptosis de los pacientes con LEMS puede ser más simétrica que la de aquellos con MG. No obstante, la debilidad bulbar prominente debería funcionar como un llamado de alerta para el médico, dada la posible debilidad de los músculos respiratorios.

Debilidad de los músculos respiratorios

Como lo hace la MG, el LEMS puede afectar los músculos respiratorios y ocasionar desde una debilidad dia-

fragmática leve, detectable mediante mediciones de la presión respiratoria, hasta una insuficiencia respiratoria que requiere ventilación asistida.⁷³ En muchos de los pacientes que recibieron ventilación, la debilidad había sido provocada por el uso de un miorrelajante o una anestesia general.^{1,74} En muy raros casos, la insuficiencia respiratoria espontánea es el síntoma inicial, a menudo precedido de un breve período de debilidad generalizada no diagnosticada.^{75,76} La debilidad respiratoria responde bien tanto al tratamiento sintomático como a la inmunosupresión.⁷⁵⁻⁷⁷

Disfunción autonómica

Los síntomas autonómicos más frecuentes son la impotencia masculina y la sequedad bucal, que se observan en el 60 y 80% de los pacientes, respectivamente.^{1,78} Otros síntomas comunes son la sequedad ocular, el estreñimiento y los problemas de micción. Incluso cuando los síntomas no son informados de manera directa, el examen de la función autonómica revela anomalías en casi todos los pacientes.⁷⁹ Es posible que haya hipotensión ortostática, pero ésta no es tan habitual ni tan debilitante como la causada por otras enfermedades neurológicas con disfunción autonómica.

Disminución o ausencia de reflejos tendinosos

En los pacientes con LEMS, es frecuente la disminución o la ausencia de los reflejos tendinosos, que en principio suelen limitarse a los miembros inferiores.^{1,5} Después de una contracción voluntaria, los reflejos tendinosos reaparecen durante un breve período. Ese fenómeno se llama facilitación y, aunque se presenta en una minoría de los pacientes, es patognomónico del LEMS.⁸⁰ La facilitación también es relevante para el examen neurológico; por lo tanto, los reflejos deben ser evaluados después de un breve período de reposo para que su eventual disminución no quede encubierta. Si bien es algo menos estudiado, al parecer, también ocurre la disminución de los reflejos del sistema nervioso autónomo, dado que en una pequeña cantidad de pacientes se han registrado respuestas pupilares anormales a la luz.^{81,82}

Otros síntomas

La ataxia cerebelosa se observa en una pequeña proporción de pacientes con LEMS y, en especial, en los que presentan CPM asociado.^{1,6} Sin embargo, los anticuerpos dirigidos contra los VGCC de tipo P/Q pueden presentarse en pacientes que tienen el carcinoma y degeneración cerebelosa paraneoplásica, pero no LEMS, y estos anticuerpos han sido capaces de generar ataxia en un modelo murino.^{83,84} Por lo tanto, no queda claro si se trata de un síntoma específico del síndrome o si se superpone con otra enfermedad neurológica paraneoplásica.

Tabla 15-1. Frecuencia de los síntomas (expresada en %) al inicio y durante el curso de la enfermedad*

Síntoma	Al inicio de la enfermedad (<3 meses)	Durante el curso de la enfermedad
Debilidad de las extremidades		100
Pierna, proximal	93	100
Pierna, distal	32	46
Brazo, proximal	55	78-82
Brazo, distal	29	54
Dolor o rigidez muscular	5	12-36
Debilidad bulbar	39	70
Disartría	31	24-64
Deglución	24	24-46
Capacidad para masticar	20	16-32
Cuello	22	14-39
Debilidad ocular	35	57
Ptosis	24	28-46
Diplopía	26	5-50
Autonómico		80
Sequedad bucal	56	31-78
Sequedad ocular	19	29-36
Estreñimiento	14	11-30
Impotencia masculina	56	4-65
Micción dificultosa	13	29
Visión borrosa		3-10
Sudoración restringida	5	4-7
Insuficiencia respiratoria	Casos poco frecuentes	5-11
Ataxia cerebelosa	6	9

* La frecuencia de los síntomas al inicio de la enfermedad se ha calculado sobre la base de un único estudio a gran escala y la frecuencia de los síntomas durante el curso de la enfermedad se ha estimado en función de múltiples revisiones y grandes series de casos.^{1,5-7,67,78}

La pérdida de peso puede ser otro síntoma de aparición temprana, pero se presenta mayormente en los pacientes con CPM y, por ende, es menos probable que sea consecuencia del LEMS en sí mismo.⁴

Curso de la enfermedad

En la mayoría de los pacientes, la enfermedad tiene un curso fluctuante, pero progresivo, durante los primeros meses o años hasta que se establece el diagnóstico y se inicia el tratamiento. Conforme aumentan los grupos musculares afectados, la debilidad se propaga a los músculos distales de las extremidades y los músculos oculares, bulbares y respiratorios. La gravedad de la debilidad es variable, al igual que en los pacientes con MG.^{1,4} Como sucede con otras enfermedades autoinmunes, las infecciones agravan temporalmente los síntomas, en general durante unos pocos días o algunas semanas. Una vez que se inicia el tratamiento, la enfermedad tiende a estabilizarse.

Un estudio con seguimiento por largo plazo ha informado un pronóstico variable para los pacientes con LEMS y sin tumor.⁸⁵ La remisión clínica sostenida se logró en el 43% de los casos, en su mayoría mediante inmunosupre-

sión. Durante el seguimiento, alrededor de un cuarto de los pacientes dependió de la silla de ruedas, aunque fuera parcialmente y a pesar de haber recibido un tratamiento adecuado, con inmunosupresión incluida. La sobrevida de los pacientes con LEMS y un CPM asociado depende de este último, si bien el tratamiento temprano del tumor implica una gran mejoría de los síntomas miasténicos.⁸⁶

ELECTROFISIOLOGÍA

Estimulación nerviosa repetitiva

La estimulación nerviosa repetitiva de los pacientes con LEMS suele dejar en evidencia una tríada de anomalías (fig. 15-3):⁸⁷⁻⁸⁹

- Poca amplitud inicial del potencial de acción muscular compuesto (CMAP, por sigla en inglés).
- Disminución anormal (>10%) de la amplitud del CMAP, tras una baja frecuencia de estimulación.
- Aumento anormal (>60%) de la amplitud del CMAP, luego de una alta frecuencia de estimulación o inmediatamente después de una contracción voluntaria.

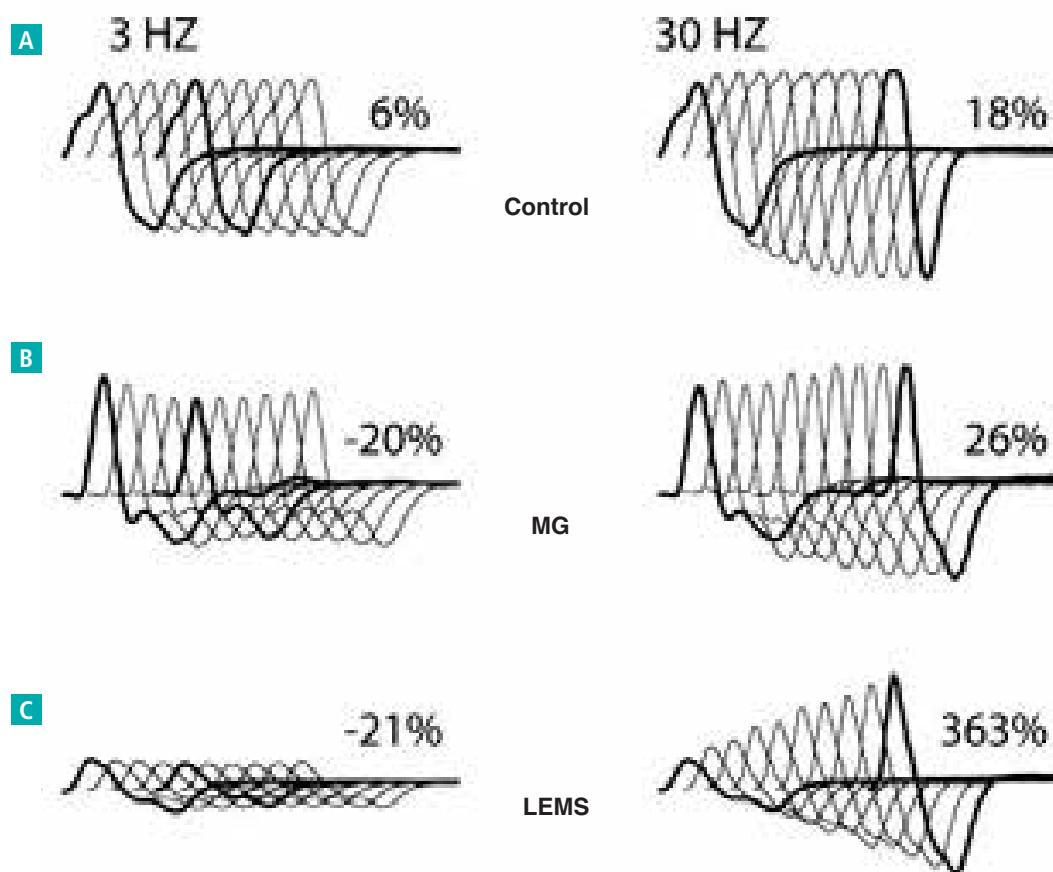


Figura 15-3. Resultados de la estimulación nerviosa repetitiva del músculo hipotenar a una frecuencia baja (3 Hz) y alta (30 Hz). Se muestran las amplitudes del CMAP representativas, después de aplicar series de 10 estímulos a un control sano, un paciente con MG y anticuerpos contra el receptor de la acetilcolina (AChR) y un paciente con LEMS. Los porcentajes indican los cambios desde la amplitud original del CMAP. La anormal disminución de la amplitud (>10%) se presenta tanto con MG como con LEMS. Sólo se observa un incremento significativo (>60%) después de la estimulación nerviosa a una frecuencia alta y tras la contracción voluntaria en los pacientes con LEMS, mientras que en los pacientes con MG y los sujetos sanos se detecta, como máximo, un porcentaje bajo de incremento (<60%). (Cortesía del profesor Gert van Dijk.)

El mecanismo subyacente de esta tríada de anomalías se infiere de la fisiopatología del síndrome. La baja amplitud inicial del CMAP en respuesta a un único estímulo nervioso supramáximo representa la menor liberación presináptica básica de ACh, debida al menor influjo de calcio a través de los VGCC. Con una baja frecuencia de estimulación nerviosa repetitiva, la amplitud del CMAP disminuye (“decremento”) y, a la vez, se reduce la liberación de ACh debido a la depleción de las vesículas presinápticas inmediatamente disponibles, lo que resulta en una menor cantidad de fibras musculares que responden al estímulo. La alta frecuencia de estimulación y la contracción voluntaria aumentan el calcio en la terminal motora y, por consiguiente, la liberación de ACh, lo que eleva la amplitud del CMAP (“incremento”).

La disminución de la amplitud del CMAP se registra en el 94-98% de los pacientes y, normalmente, se detecta en

muchos músculos.^{88,89} Dado que se puede observar hasta en músculos no afectados clínicamente, la elección del músculo para realizar la prueba no es tan esencial como en el caso de la MG y, a menudo, es suficiente la evaluación de los músculos de la región hipotenar, que pueden medirse sin que sea necesaria una pericia excesiva. La detección de un incremento de la amplitud del CMAP después de una alta frecuencia de estimulación (30-50 Hz) o una contracción voluntaria máxima durante 10-30 segundos es un hallazgo algo menos frecuente (85-96%), pero muy específico del LEMS, si se realiza de manera correcta.^{1,88,89} Históricamente, el incremento anormal ha sido definido como un aumento del 100% con respecto al valor previo.⁹⁰ Sobre la base de estudios publicados y sus propias observaciones, los autores proponen bajar ese umbral a un aumento del 60%, dado que de ese modo se acrecienta la

sensibilidad, sin perder mucha especificidad.⁸⁸ De hecho, la mayor amplitud es una recuperación de la amplitud del CMAP disminuida. Normalmente, el incremento se expresa en porcentajes del CMAP previo, por lo que un aumento de 2 a 6 mV se informa como “un incremento del 200%”. Sin embargo, el CMAP no puede exceder nunca los valores normales del músculo en estudio. De forma que un incremento del 200% implica que el CMAP original era equivalente sólo a un tercio o menos del valor normal de ese músculo.

La curva de las amplitudes consecutivas de CMAP con una baja frecuencia de estimulación repetitiva también difiere de la curva obtenida en presencia de MG, por lo que es útil para diferenciar ambas afecciones.^{91,92} En los pacientes con MG, la curva tiende a caer al valor mínimo alrededor del quinto estímulo, mientras que en los pacientes con LEMS, la amplitud sigue disminuyendo hasta el final de la secuencia (típica) de 10 estímulos (véase la fig. 15-3).⁹³ Unos pocos minutos después de la facilitación inicial por medio del ejercicio físico, para elevar la amplitud del CMAP, se observa una marcada disminución, conocida como agotamiento posterior al ejercicio.⁹⁴ En el caso del LEMS, este fenómeno tiene una importancia diagnóstica limitada, pero podría explicar parte de su electrofisiopatología. Dado que los pacientes también informan un breve aumento inicial de la fuerza, seguido minutos después de una debilidad creciente, el agotamiento posterior al ejercicio podría explicar la rápida fatigabilidad de los individuos que padecen el síndrome.

Electromiografía de fibra única

En el electromiograma de fibra única de pacientes con LEMS, se han observado valores aumentados de bloqueo y mayor variación en los potenciales de acción de descargas sucesivas, fenómeno conocido como *jitter*, con una frecuencia que en general excede la de las anomalías detectadas en los casos de MG.^{95,96} También se ha notado que varios parámetros de *jitter* mejoraron conforme lo hizo el cuadro clínico.⁹⁵ Sin embargo, muy pocos estudios han caracterizado la especificidad del método y su capacidad para distinguir entre el LEMS y otros síndromes miasténicos, lo cual es posible en teoría, pero sigue resultando difícil en la práctica.⁹⁶ Por ello, por la capacitación especial que se requiere para realizar la electromiografía de fibra única de modo correcto y por la alta sensibilidad de la estimulación nerviosa repetitiva ante las disminuciones anormales de la amplitud del CMAP, esta última prueba electrofisiológica sigue siendo la preferida.⁸⁷

Serología

Se detectan anticuerpos dirigidos contra los VGCC de tipo P/Q en el 85-90% de los pacientes; este porcentaje es aun mayor en los individuos con LEMS y un CPM asociado.^{5,27,28} La evaluación diagnóstica utilizada con ma-

yor frecuencia se basa en la inmunoprecipitación de anticuerpos de VGCC en el suero de pacientes con VGCC solubilizados, extraído de tejido cerebral de mamífero y combinado con ω -conotoxina MVIIC radiomarcada con [¹²⁵I], una toxina de los moluscos de la familia *Conidae*, específica de este tipo de VGCC.^{27,28}

Si bien los resultados son razonablemente específicos del LEMS, cuando se realiza una selección relevante de pacientes que supuestamente padecen el síndrome, también se detectan títulos más bajos de anticuerpos hasta en el 5-8% de aquellos con CPM, los que en general no manifiestan los síntomas correspondientes.^{17,97,98} También es posible que los anticuerpos se presenten en el suero y el líquido cefalorraquídeo de pacientes con degeneración cerebelosa paraneoplásica, normalmente asociada con CPM.⁸³ Es probable que la superposición en anticuerpos asociados esté relacionada con la presencia de VGCC de tipo P/Q tanto en la UNM como en el cerebelo.

La presencia de VGCC de tipo N también ha sido informada en el 30-40% de los pacientes con LEMS, los que en su mayoría también poseen VGCC de tipo P/Q.^{99,100} Los VGCC de tipo N no suelen cumplir ninguna función en la placa motora, pero son relevantes para el sistema nervioso autónomo, que también se ve afectado por el LEMS.⁷⁸ Sin embargo, hasta la fecha no se ha descrito ninguna relación patogénica específica entre los anticuerpos mencionados y los síntomas autonómicos.

En muy raras ocasiones, se identifican anticuerpos dirigidos contra los AChR. Esto ocurre en pacientes con LEMS típico (reflejos disminuidos, disfunción autonómica e incremento), posiblemente como resultado de la diseminación del epítipo.¹⁰¹ La presencia de esos anticuerpos o los resultados conflictivos de las pruebas electrofisiológicas conducen a una superposición de diagnósticos entre la MG y el LEMS, aunque a juicio de los autores y otros profesionales suele ser posible realizar un diagnóstico preferencial en función de los síntomas iniciales y predominantes.^{101,102}

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del LEMS se basa en las características clínicas típicas, es decir, debilidad de músculos fatigables, que comienza predominantemente en las piernas, disminución o ausencia de reflejos y disfunción autonómica, y el resultado de al menos una prueba adicional.⁴

- **Serología:** presencia de anticuerpos anti-VGCC.
- **Electrofisiología:** disminución de la amplitud del CMAP de al menos el 10% con una baja frecuencia de estimulación repetitiva e incremento del 60% con una alta frecuencia de estimulación repetitiva o directamente después de 10-30 segundos de una contracción voluntaria.

Debido a la rara naturaleza de la enfermedad, entre el 50 y 60% de los pacientes son erróneamente diagnosticados al principio.⁴ El diagnóstico inicial más común, en esos casos, es la MG. Desde el punto de vista clínico, el motivo de consulta ayuda a distinguir los síndromes miasténicos.⁷² En el caso del LEMS, la debilidad muscular suele empezar en las piernas y se extiende en dirección craneal, mientras que en el caso de la MG, la debilidad suele manifestarse en los músculos bulbares o los extraoculares y se propaga en dirección contraria. La ausencia de reflejos tendinosos y la disfunción autonómica tampoco son compatibles con el diagnóstico de MG. Como se describió anteriormente, la estimulación nerviosa repetitiva y la serología, en general, permiten distinguir con facilidad ambas afecciones. Por lo tanto, se debe considerar la realización de pruebas para detectar anticuerpos anti-VGCC y respuestas incrementadas en todos los pacientes con supuesta MG de las cinturas de las extremidades.

Algunas causas alternativas de debilidad de los músculos proximales son las miopatías inflamatorias, como la miositis por cuerpos de inclusión y la polimiositis. Esa debilidad también puede deberse a una miopatía caquética asociada con el cáncer, que puede resultar en una atrofia muscular marcada, en particular en los individuos con cáncer de pulmón.¹⁰³ En la mayoría de estos pacientes, se documenta atrofia muscular, si bien ésta suele ser asintomática. Cuando es un efecto aparente del cáncer de pulmón, la atrofia tiende a tener una distribución más pareja entre los grupos musculares proximales y distales. Otras posibles etiologías de la debilidad muscular son los trastornos de la UNM de origen genético o tóxico.¹⁰⁴ Los síndromes miasténicos congénitos suelen manifestarse en pacientes más jóvenes, que no tienen disfunción autonómica y presentan resultados negativos en la serología. El botulismo puede producir debilidad de distribución uniforme, disfunción autonómica y disminución de los reflejos tendinosos, pero debería sospecharse, sobre todo, si al inicio produce síntomas gastrointestinales agudos y afecta a más de un paciente a la vez.^{105,106} Cuando la debilidad es leve o los estudios solamente prueban una debilidad no objetiva, también se puede sospechar la presencia de trastornos funcionales o psicogénicos. Aunque puede ocurrir una superposición con otros trastornos paraneoplásicos asociados con el CPM, como la neuropatía sensorial con anticuerpos anti-Hu o la degeneración cerebelosa paraneoplásica, es poco probable que esto dificulte el diagnóstico.^{83,107}

TRATAMIENTO

Pese a que el LEMS es una enfermedad poco común, hay varias opciones para tratarlo, lo que probablemente se debe a la comprensión minuciosa de su fisiopatología. Con tratamiento, casi todos los síntomas son reversibles y controlables. Las opciones terapéuticas se dividen en tres

grupos: tratamiento sintomático con fármacos, tratamiento del tumor e inmunosupresión.^{37,108,109}

Tratamiento sintomático

Hay muchas opciones farmacológicas para aumentar directamente la liberación del neurotransmisor desde la terminal nerviosa o prolongar la acción de la ACh en la sinapsis neuromuscular. Entre ellas, cabe mencionar los inhibidores de la acetilcolinesterasa (AChE), la 3,4-diaminopiridina (3,4-DAP, también conocida como amifampridina cuando se prepara como sal fosfato), la 4aminopiridina (4-AP) y la guanidina.³⁷

Como tratamiento de primera línea en todos los pacientes se prefiere la 3,4DAP, en vez de la 4-AP, porque presenta un perfil de efectos secundarios más favorable. Ambas aminopiridinas bloquean los canales presinápticos de potasio, lo que prolonga la duración de los potenciales de acción y, en última instancia, aumenta la liberación del neurotransmisor. Una reciente revisión Cochrane analizó cuatro ensayos controlados y aleatorizados, en los que se compararon diferentes dosis de 3,4-DAP (10 mg por vía intravenosa hasta 100 mg/día por vía oral) y placebo.^{108,110-112} Los cuatro ensayos informaron una mejoría significativa tanto en la fuerza muscular como en las amplitudes del CMAP.¹⁰⁸ Dos ensayos en los que se usó el sistema de puntuación cuantitativa de MG como medida estandarizada de la debilidad miasténica informaron una significativa mejoría media de 2,4 puntos (escala del 0 a 39).^{111,113}

Los efectos secundarios de la 3,4-DAP suelen ser leves: la mayoría de los pacientes manifiestan parestesia distal o perioral y, con menor frecuencia, ligeros síntomas gastrointestinales.¹¹⁴ Uno de los ensayos documentó la presentación de convulsiones epilépticas en un paciente tratado con 100 mg/día, efecto que no volvió a ocurrir con una dosis menor.¹¹⁰ Los otros pacientes que tuvieron convulsiones habían recibido dosis >100 mg/día u otra medicación inductora de convulsiones o tenían metástasis cerebrales.^{111,115} Otro efecto secundario informado son las arritmias cardíacas, por lo general consistentes en palpitaciones o contracciones ventriculares prematuras, pero aparentemente son poco usuales en la práctica clínica con dosis normales (observaciones personales de los autores).¹¹⁶ Además, en un estudio observacional a gran escala de pacientes con MG, en su mayoría tratados con 3,4-DAP, no se registraron trastornos cardíacos graves con un vínculo posible o probable con la medicación.¹¹⁷

Es probable que la 4-AP tenga efectos equiparables a los de la 3,4-DAP, pero su uso está limitado por la mayor frecuencia de presentación y la gravedad de los efectos secundarios que genera.

Los inhibidores de la AChE, cuando se usan solos, no suelen mejorar los síntomas o apenas lo hacen.³⁷ Cuando se los combina con 3,4-DAP muchos pacientes infor-

man un efecto adicional sobre la fuerza o la fatigabilidad muscular (observaciones personales de los autores).¹¹⁶ Sin embargo, un estudio cruzado aleatorizado no confirmó ningún efecto significativo sobre la fuerza muscular isométrica ni la amplitud del CMAP dentro de las 3 horas posteriores a la administración intravenosa.¹¹²

La guanidina era utilizada antes, pero en general ha sido remplazada por la 3,4-DAP. Sus efectos no han sido evaluados por ningún estudio controlado y aleatorizado, pero han sido calificados como moderados en unas pocas series de casos.^{89,118} El uso de guanidina está limitado por sus efectos secundarios, los cuales incluyen síntomas gastrointestinales leves y parestesias entre los más comunes y supresión de la médula ósea e insuficiencia renal entre los de mayor gravedad.^{37,119,120}

Tratamiento del tumor

La presencia de un tumor tiene consecuencias terapéuticas importantes, dado que su tratamiento directo puede disminuir o incluso eliminar los síntomas. En la serie de casos más grande de pacientes con LEMS y CPM asociado, 7 de los 11 pacientes cuyos tumores fueron tratados presentaron una mejoría sostenida y otros 3 pacientes tuvieron una mejoría temporal.⁸⁶ Si bien los pacientes también eran tratados con distintos fármacos, la mejoría se observó en la mayoría de los que recibieron tratamiento para el tumor y no fue tan evidente con la medicación.^{86,121} Por lo tanto, la condición neurológica de estos pacientes nunca debería ser un motivo para evitar un tratamiento agresivo del CPM.

Inmunosupresión

Varios estudios han informado una marcada mejoría clínica después del tratamiento con plasmaféresis o inmunoglobulinas administradas por vía intravenosa.^{35,37,89} Un estudio controlado y aleatorizado, que comparó los efectos de las inmunoglobulinas y el placebo durante 8 semanas después de la infusión, informó un aumento significativo de la fuerza de las extremidades, así como una disminución de los títulos de anticuerpos.³⁶ Ningún estudio aleatorizado ha evaluado el efecto de los corticosteroides ni de la azatioprina.¹⁰⁸ Sin embargo, varios estudios han documentado un efecto modesto de la prednisona en dosis de hasta 60 mg/día, que se hizo evidente después de semanas o meses.^{37,122,123} La azatioprina suele administrarse junto con los corticosteroides para disminuir la dosis necesaria de estos últimos, como en los casos de MG, si bien no se ha estudiado formalmente su efecto ahorrador de esteroides.

Recomendaciones

El tratamiento de primera elección para todos los pacientes con LEMS es la 3,4-DAP a una dosis inicial de 10-15 mg/día.^{37,114,116} Al comenzar con una dosis por día, el pa-

ciente ya puede experimentar el efecto, la duración y los efectos secundarios del fármaco. La dosis se puede aumentar en función de la efectividad y los efectos secundarios, pero no debería exceder los 100 mg/día dado el riesgo de convulsiones y arritmias.¹¹⁴ La mayoría de los pacientes necesitan 3-5 dosis diarias, aunque esto también depende de la formulación que se utilice. Se le debe explicar al paciente que es un tratamiento sintomático, que no afecta la respuesta inmune subyacente a la enfermedad. Asimismo, se lo debe alentar a que diseñe su propio esquema posológico y adapte la frecuencia de la toma según sus actividades diarias. Si se inicia el tratamiento inmunosupresor y es efectivo, a veces es posible disminuir o incluso detener la administración de 3,4-DAP. En los pacientes con un CPM asociado, el tratamiento temprano del tumor, el cual tiene un poderoso efecto inmunosupresor, puede resultar en una mejoría sostenida de los síntomas y debería ser el eje del abordaje del LEMS, aparte del tratamiento sintomático.⁸⁶

Si no se detecta ningún tumor, el uso de la inmunosupresión debería basarse en la gravedad de la enfermedad. En esos casos, se debería considerar el tratamiento por largo plazo con prednisona y azatioprina, como el que se usa para la MG autoinmune. Ante una exacerbación, la administración de inmunoglobulinas por vía intravenosa y la plasmaféresis parecen ser efectivas, si bien rara vez es necesario recurrir a tales tratamientos de emergencia.

Existen ciertas dudas con respecto a si la inmunosupresión es deseable cuando hay un CPM concomitante, ya que la disminución de la respuesta inmune antitumoral bien podría tener un efecto negativo sobre el desarrollo del tumor. Todavía no se tienen registros de este efecto adverso y el único estudio que comparó la instauración o no de tratamiento inmunosupresor en pacientes con LEMS y CPM informó que la mediana de supervivencia de los pacientes tratados fue, como mínimo, igual de buena que la de los no tratados.⁸⁶ En la opinión de los autores, el tratamiento inmunosupresor no se debería evitar por la razón mencionada cuando el LEMS causa discapacidad moderada o grave y el tratamiento tumoral o sintomático no es suficiente para alcanzar un grado aceptable de mejoría para realizar las actividades diarias.

Los síntomas autonómicos también pueden reponder al tratamiento sintomático o inmunosupresor.^{110,124} El uso de gotas artificiales para la sequedad ocular y la administración de laxantes para el estreñimiento son otras opciones terapéuticas relevantes, que suelen ser pasadas por alto con facilidad, pero son muy útiles para algunos pacientes.

Se debe recomendar a los pacientes que mencionen cuál es su diagnóstico, si necesitan recibir otros tratamientos. Se ha informado que los bloqueantes de los canales de calcio de tipo L empeoran la debilidad muscular en muchos individuos con LEMS.¹²⁵ Los fármacos que empeoran la MG, como los beta-bloqueantes y los aminoglucósidos, también podrían agravar los síntomas de LEMS.¹²⁶ Para anestesi-

a estos pacientes, se debe evitar el uso de bloqueantes neuromusculares, ya que podrían generar una debilidad muscular prolongada.^{9,127} En un estudio reciente de pacientes quirúrgicos con LEMS, las complicaciones perioperatorias más relevantes fueron respiratorias (en general, necesidad de ventilación mecánica prolongada), si bien la mayoría de los que tuvieron esta complicación todavía no habían recibido tratamiento para el LEMS en el momento de la cirugía.¹²⁸

A pesar de la naturaleza poco frecuente de la enfermedad, en este momento se están estudiando múltiples opciones adicionales para su tratamiento. En líneas celulares y modelos murinos de transferencia pasiva, los agonistas del calcio al parecer ejercieron un fuerte efecto adicional al de la 3,4-DAP.¹²⁹ También se están evaluando los inhibidores de proteosomas, ya que se ha propuesto que estos fármacos podrían modular la respuesta inmune, así como también inducir la apoptosis de células tumorales humanas.¹³⁰

RESUMEN

El LEMS es una enfermedad autoinmune poco común y, probablemente, subdiagnosticada. Sin embargo, cuando un médico considera sus manifestaciones clínicas típicas (debilidad de los músculos proximales, pérdida de reflejos tendinosos y disfunción autonómica), el diagnóstico es relativamente fácil (véase el cuadro 15-1).^{1,4} Se detectan anticuerpos patógenos dirigidos contra los VGCC de tipo P/Q en aproximadamente el 90% de los pacientes y la disminución y el aumento de la amplitud del CMAP tras la estimulación nerviosa repetitiva también son evidencias diagnósticas muy sensibles. Es importante establecer el diagnóstico con rapidez debido a que la enfermedad está asociada con un CPM en el 50-60% de los pacientes y conviene emprender una búsqueda intensiva del tumor cuanto antes. Tanto el tratamiento tumoral como el sintomático (con 3,4-DAP) y el inmunosupresor controlan efectivamente los síntomas en la mayoría de los pacientes.

Tanto la respuesta inmune antitumoral como una predisposición inmunogenética parecen ser capaces de generar una respuesta autoinmune que conduce al síndrome, con idénticos resultados clínicos. De todos modos, aún queda mucho por aprender sobre la autoinmunidad y los mecanismos de la enfermedad paraneoplásica relativos a esta entidad clínica rara, pero bien definida. Entender cuáles son los factores que desencadenan la potente respuesta inmune contra los VGCC y descubrir cómo se pueden manipular los mecanismos subyacentes podría mejorar en gran medida nuestro conocimiento sobre la autoinmunidad y la inmunidad tumoral en general.

Referencias

1. O'Neill JH, Murray NM, Newsom-Davis J. The Lambert-Eaton myasthenic syndrome. A review of 50 cases. *Brain* 1988;111(Pt 3):577-596.

Cuadro 15-1. Diagnóstico del LEMS*

Cuadro clínico

- Debilidad de los músculos proximales
- Disminución o ausencia de reflejos tendinosos
- Disfunción autonómica

Serología

- Presencia de anticuerpos dirigidos contra los VGCC de tipo P/Q

Electrofisiología

- Poca amplitud inicial del CMAP
- Disminución de la amplitud luego de la estimulación repetitiva a baja frecuencia
- Aumento de la amplitud tras la estimulación repetitiva a alta frecuencia o el ejercicio voluntario

* Para el diagnóstico, se requieren las manifestaciones clínicas típicas (al menos, la debilidad en los músculos proximales) junto con las anomalías serológicas y/o electrofisiológicas.

2. Spillane J, Ermolyuk Y, Cano-Jaimez M, et al. Lambert-Eaton syndrome IgG inhibits transmitter release via P/Q Ca²⁺ channels. *Neurology* 2015 Feb 10;84(6):575-579..
3. Fukunaga H, Engel AG, Lang B, Newsom-Davis J, Vincent A. Passive transfer of Lambert-Eaton myasthenic syndrome with IgG from man to mouse depletes the presynaptic membrane active zones. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983;80(24):7636-7640.
4. Titulaer MJ, Lang B, Verschuuren JJ. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: from clinical characteristics to therapeutic strategies. *Lancet Neurol* 2011;10(12):1098-1107.
5. Nakao YK, Motomura M, Fukudome T, et al. Seronegative Lambert-Eaton myasthenic syndrome: study of 110 Japanese patients. *Neurology* 2002;59(11):1773-1775.
6. Titulaer MJ, Wirtz PW, Kuks JB, et al. The Lambert-Eaton myasthenic syndrome 1988-2008: a clinical picture in 97 patients. *J Neuroimmunol* 2008;201-202:153-158.
7. Wirtz PW, Smallegange TM, Wintzen AR, Verschuuren JJ. Differences in clinical features between the Lambert-Eaton myasthenic syndrome with and without cancer: an analysis of 227 published cases. *Clin Neurol Neurosurg* 2002;104(4):359-363.
8. Titulaer MJ, Wirtz PW, Willems LN, et al. Screening for small-cell lung cancer: a follow-up study of patients with Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J Clin Oncol* 2008;26(26):4276-4281.
9. Anderson HJ, Churchill-Davidson HC, Richardson AT. Bronchial neoplasm with myasthenia; prolonged apnoea after administration of succinylcholine. *Lancet* 1953;265(6799):1291-1293.
10. Lambert EH, Eaton LM, Rooke ED. Defect of neuromuscular conduction associated with malignant neoplasms. *American Journal of Physiology* 1956;187:612-613.
11. Eaton LM, Lambert EH. Electromyography and electric stimulation of nerves in diseases of motor unit; observations on myasthenic syndrome associated with malignant tumors. *J Am Med Assoc* 1957; 163(13):1117-1124.
12. Benatar M, Blaes F, Johnston I, et al. Presynaptic neuronal

- antigens expressed by a small cell lung carcinoma cell line. *J Neuroimmunol* 2001;113(1):153-162.
13. Roberts A, Perera S, Lang B, Vincent A, Newsom-Davis J. Paraneoplastic myasthenic syndrome IgG inhibits 45Ca^{2+} flux in a human small cell carcinoma line. *Nature* 1985;317(6039):737-739.
 14. Titulaer MJ, Verschuuren JJ. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: tumor versus nontumor forms. *Ann NY Acad Sci* 2008;1132:129-134.
 15. Wirtz PW, Nijhuis MG, Sotodeh M, et al. The epidemiology of myasthenia gravis, Lambert-Eaton myasthenic syndrome and their associated tumours in the northern part of the province of South Holland. *J Neurol* 2003;250(6):698-701.
 16. Wirtz PW, van Dijk JG, van Doorn PA, et al. The epidemiology of the Lambert-Eaton myasthenic syndrome in the Netherlands. *Neurology* 2004;63(2):397-398.
 17. Wirtz PW, Lang B, Graus F, et al. P/Q-type calcium channel antibodies, Lambert-Eaton myasthenic syndrome and survival in small cell lung cancer. *J Neuroimmunol* 2005;164(1-2):161-165.
 18. Maddison P, Lang B. Paraneoplastic neurological autoimmunity and survival in small-cell lung cancer. *J Neuroimmunol* 2008;201-202:159-162.
 19. Chelmicka-Schorr E, Bernstein LP, Zurbrugg EB, Huttenlocher PR. Eaton-Lambert syndrome in a 9-year-old girl. *Arch Neurol* 1979;36(9):572-574.
 20. Hajjar M, Markowitz J, Darras BT, et al. Lambert-Eaton syndrome, an unrecognized treatable pediatric neuromuscular disorder: three patients and literature review. *Pediatr Neurol* 2014;50(1):11-17.
 21. Wirtz PW, Bradshaw J, Wintzen AR, Verschuuren JJ. Associated autoimmune diseases in patients with the Lambert-Eaton myasthenic syndrome and their families. *J Neurol* 2004;251(10):1255-1259.
 22. Wirtz PW, Huizinga TW, Stoeken DJ, Wintzen AR, Verschuuren JJ. High innate production of interleukin-10 and tumor necrosis factor- α contributes to susceptibility for non-paraneoplastic Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J Neuroimmunol* 2003;140(1-2):194-197.
 23. Willcox N, Demaine AG, Newsom-Davis J, et al. Increased frequency of IgG heavy chain marker Gln(2) and of HLA-B8 in Lambert-Eaton myasthenic syndrome with and without associated lung carcinoma. *Hum Immunol* 1985;14(1):29-36.
 24. Wirtz PW, Willcox N, van der Slik AR, et al. HLA and smoking in prediction and prognosis of small cell lung cancer in autoimmune Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J Neuroimmunol* 2005;159(1-2):230-237.
 25. Price P, Witt C, Allcock R, et al. The genetic basis for the association of the 8.1 ancestral haplotype (A1, B8, DR3) with multiple immunopathological diseases. *Immunol Rev* 1999;167:257-274.
 26. Kiszpel P, Kovacs M, Szalai C, et al. Frequency of carriers of 8.1 ancestral haplotype and its fragments in two Caucasian populations. *Immunol Invest* 2007;36(3):307-319.
 27. Motomura M, Lang B, Johnston I, et al. Incidence of serum anti-P/O-type and anti-N-type calcium channel autoantibodies in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J Neurol Sci* 1997;147(1):35-42.
 28. Lennon VA, Kryzer TJ, Griesmann GE, et al. Calcium-channel antibodies in the Lambert-Eaton syndrome and other paraneoplastic syndromes. *N Engl J Med* 1995;332(22):1467-1474.
 29. Waterman SA, Lang B, Newsom-Davis J. Effect of Lambert-Eaton myasthenic syndrome antibodies on autonomic neurons in the mouse. *Ann Neurol* 1997;42(2):147-156.
 30. Prior C, Lang B, Wray D, Newsom-Davis J. Action of Lambert-Eaton myasthenic syndrome IgG at mouse motor nerve terminals. *Ann Neurol* 1985;17(6):587-592.
 31. Lang B, Newsom-Davis J, Wray D, Vincent A, Murray N. Autoimmune aetiology for myasthenic (Eaton-Lambert) syndrome. *Lancet* 1981;2(8240):224-226.
 32. Komai K, Iwasa K, Takamori M. Calcium channel peptide can cause an autoimmune-mediated model of Lambert-Eaton myasthenic syndrome in rats. *J Neurol Sci* 1999;166(2):126-130.
 33. Lecky BR. Transient neonatal Lambert-Eaton syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77(9):1094.
 34. Reuner U, Kamin G, Ramantani G, Reichmann H, Dinger J. Transient neonatal Lambert-Eaton syndrome. *J Neurol* 2008;255(11):1827-1828.
 35. Newsom-Davis J, Murray NM. Plasma exchange and immunosuppressive drug treatment in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology* 1984;34(4):480-485.
 36. Bain PG, Motomura M, Newsom-Davis J, et al. Effects of intravenous immunoglobulin on muscle weakness and calcium-channel autoantibodies in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology* 1996;47(3):678-683.
 37. Verschuuren JJ, Wirtz PW, Titulaer MJ, Willems LN, van GJ. Available treatment options for the management of Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Expert Opin Pharmacother* 2006;7(10):1323-1336.
 38. Elmqvist D, Lambert EH. Detailed analysis of neuromuscular transmission in a patient with the myasthenic syndrome sometimes associated with bronchogenic carcinoma. *Mayo Clin Proc* 1968;43(10):689-713.
 39. Lambert EH, Elmqvist D. Quantal components of end-plate potentials in the myasthenic syndrome. *Ann NY Acad Sci* 1971;183:183-199.
 40. Peers C, Johnston I, Lang B, Wray D. Cross-linking of pre-synaptic calcium channels: a mechanism of action for Lambert-Eaton myasthenic syndrome antibodies at the mouse neuromuscular junction. *Neurosci Lett* 1993;153(1):45-48.
 41. Viglione MP, O'Shaughnessy TJ, Kim YI. Inhibition of calcium currents and exocytosis by Lambert-Eaton syndrome antibodies in human lung cancer cells. *J Physiol* 1995;488(Pt 2):303-317.
 42. Lambert EH, Lennon VA. Selected IgG rapidly induces Lambert-Eaton myasthenic syndrome in mice: complement independence and EMG abnormalities. *Muscle Nerve* 1988;11(11):1133-1145.
 43. Tani T, Tanaka K, Idezuka J, Nishizawa M. Regulatory T cells in paraneoplastic neurological syndromes. *J Neuroimmunol* 2008;196(1-2):166-169.
 44. Varadi G, Mori Y, Mikala G, Schwartz A. Molecular determinants of Ca^{2+} channel function and drug action. *Trends Pharmacol Sci* 1995;16(2):43-49.
 45. Pinto A, Iwasa K, Newland C, Newsom-Davis J, Lang B. The action of Lambert-Eaton myasthenic syndrome immunoglobulin G on cloned human voltage-gated calcium channels. *Muscle Nerve* 2002;25(5):715-724.
 46. Takamori M, Iwasa K, Komai K. Antibodies to synthetic

- peptides of the alpha1A subunit of the voltage-gated calcium channel in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology* 1997;48(5):1261-1265.
47. Parsons KT, Kwok WW. Linear B-cell epitopes in Lambert-Eaton myasthenic syndrome defined by cell-free synthetic peptide binding. *J Neuroimmunol* 2002;126(1-2):190-195.
 48. Verschuuren JJ, Dalmau J, Tunkel R, et al. Antibodies against the calcium channel beta-subunit in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology* 1998;50(2):475-479.
 49. Hajela RK, Huntoon KM, Atchison WD. Lambert-Eaton syndrome antibodies target multiple subunits of voltage-gated Ca(2+) channels. *Muscle Nerve* 2015;51(2):176-184.
 50. Raymond C, Walker D, Bichet D, et al. Antibodies against the beta subunit of voltage-dependent calcium channels in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neuroscience* 1999;90(1):269-277.
 51. Huijbers MG, Lipka AF, Plomp JJ, et al. Pathogenic immune mechanisms at the neuromuscular synapse: the role of specific antibody-binding epitopes in myasthenia gravis. *J Intern Med* 2014;275(1):12-26.
 52. Takamori M. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: search for alternative autoimmune targets and possible compensatory mechanisms based on presynaptic calcium homeostasis. *J Neuroimmunol* 2008;201-202:145-152.
 53. Takamori M, Motomura M, Fukudome T, Yoshikawa H. Autoantibodies against M1 muscarinic acetylcholine receptor in myasthenic disorders. *Eur J Neurol* 2007;14(11):1230-1235.
 54. Paesmans M, Sculier JP, Lecomte J, et al. Prognostic factors for patients with small cell lung carcinoma: analysis of a series of 763 patients included in 4 consecutive prospective trials with a minimum follow-up of 5 years. *Cancer* 2000;89(3):523-533.
 55. Darnell RB. Onconeural antigens and the paraneoplastic neurologic disorders: at the intersection of cancer, immunity, and the brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93(10):4529-4536.
 56. Kazarian M, Laird-Offringa IA. Small-cell lung cancer-associated autoantibodies: potential applications to cancer diagnosis, early detection, and therapy. *Mol Cancer* 2011;10:33.
 57. Codignola A, Tarroni P, Clementi F, et al. Calcium channel subtypes controlling serotonin release from human small cell lung carcinoma cell lines. *J Biol Chem* 1993;268(35):26240-26247.
 58. Linnoila RI. Spectrum of neuroendocrine differentiation in lung cancer cell lines featured by cytomorphology, markers, and their corresponding tumors. *J Cell Biochem Suppl* 1996;24:92-106.
 59. Arai H, Inui K, Hashimoto K, et al. Lung adenocarcinoma with Lambert-Eaton myasthenic syndrome indicated by voltage-gated calcium channel: a case report. *J Med Case Rep* 2012; 6:281.
 60. Sher E, Comola M, Nemni R, Canal N, Clementi F. Calcium channel autoantibody and non-small-cell lung cancer in patients with Lambert-Eaton syndrome. *Lancet* 1990;335(8686):413.
 61. Delahunt B, Abernethy DA, Johnson CA, Nacey JN. Prostate carcinoma and the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J Urol* 2003;169(1):278-279.
 62. Argov Z, Shapira Y, Averbuch-Heller L, Wirguin I. Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS) in association with lymphoproliferative disorders. *Muscle Nerve* 1995;18(7):715-719.
 63. Wirtz PW, Wintzen AR, Verschuuren JJ. Lambert-Eaton myasthenic syndrome has a more progressive course in patients with lung cancer. *Muscle Nerve* 2005; 32(2):226-229.
 64. Sabater L, Titulaer M, Saiz A, et al. SOX1 antibodies are markers of paraneoplastic Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology* 2008;70(12):924-928.
 65. Titulaer MJ, Klooster R, Potman M, et al. SOX antibodies in small-cell lung cancer and Lambert-Eaton myasthenic syndrome: frequency and relation with survival. *J Clin Oncol* 2009;27(26):4260-4267.
 66. Lipka AF, Verschuuren JJ, Titulaer MJ. SOX1 antibodies in Lambert-Eaton myasthenic syndrome and screening for small cell lung carcinoma. *Ann NY Acad Sci* 2012;1275:70-77.
 67. Titulaer MJ, Maddison P, Sont JK, et al. Clinical Dutch-English Lambert-Eaton Myasthenic syndrome (LEMS) tumor association prediction score accurately predicts small-cell lung cancer in the LEMS. *J Clin Oncol* 2011;29(7):902-908.
 68. Titulaer MJ, Soffiotti R, Dalmau J, et al. Screening for tumours in paraneoplastic syndromes: report of an EFNS task force. *Eur J Neurol* 2011;18(1):19-e3.
 69. Maddison P, Newsom-Davis J, Mills KR, Souhami RL. Favourable prognosis in Lambert-Eaton myasthenic syndrome and small-cell lung carcinoma. *Lancet* 1999;353(9147):117-118.
 70. Darnell RB, DeAngelis LM. Regression of small-cell lung carcinoma in patients with paraneoplastic neuronal antibodies. *Lancet* 1993;341(8836):21-22.
 71. Zaheer W, Friedland ML, Cooper EB, et al. Spontaneous regression of small cell carcinoma of lung associated with severe neuropathy. *Cancer Invest* 1993;11(3):306-309.
 72. Wirtz PW, Sotodeh M, Nijhuis M, et al. Difference in distribution of muscle weakness between myasthenia gravis and the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73(6):766-768.
 73. Laroche CM, Mier AK, Spiro SG, et al. Respiratory muscle weakness in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Thorax* 1989; 44(11):913-918.
 74. Gracey DR, Southorn PA. Respiratory failure in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Chest* 1987;91(5):716-718.
 75. Nicolle MW, Stewart DJ, Remtulla H, Chen R, Bolton CF. Lambert-Eaton myasthenic syndrome presenting with severe respiratory failure. *Muscle Nerve* 1996;19(10):1328-1333.
 76. Barr CW, Claussen G, Thomas D, et al. Primary respiratory failure as the presenting symptom in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Muscle Nerve* 1993;16(7):712-715.
 77. Smith AG, Wald J. Acute ventilatory failure in Lambert-Eaton myasthenic syndrome and its response to 3,4-diaminopyridine. *Neurology* 1996;46(4):1143-1145.
 78. Waterman SA. Autonomic dysfunction in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Clin Auton Res* 2001;11(3):145-154.
 79. O'Suilleabhain P, Low PA, Lennon VA. Autonomic dysfunction in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome: serologic and clinical correlates. *Neurology* 1998;50(1):88-93.
 80. Odabasi Z, Demirci M, Kim DS, et al. Postexercise facilitation of reflexes is not common in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology* 2002;59(7):1085-1087.
 81. Clark CV, Newsom-Davis J, Sanders MD. Ocular autonomic nerve function in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Eye (Lond)* 1990;4(Pt 3):473-481.

82. Wirtz PW, de Keizer RJ, de VM, Wintzen AR, Verschuuren JJ. Tonic pupils in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Muscle Nerve* 2001;24(3):444-445.
83. Mason WP, Graus F, Lang B, et al. Small-cell lung cancer, paraneoplastic cerebellar degeneration and the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Brain* 1997;120(Pt 8):1279-1300.
84. Liao YJ, Safa P, Chen YR, et al. Anti-Ca²⁺ channel antibody attenuates Ca²⁺ currents and mimics cerebellar ataxia in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105(7):2705-2710.
85. Maddison P, Lang B, Mills K, Newsom-Davis J. Long term outcome in Lambert-Eaton myasthenic syndrome without lung cancer. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70(2):212-217.
86. Chalk CH, Murray NM, Newsom-Davis J, O'Neill JH, Spiro SG. Response of the Lambert-Eaton myasthenic syndrome to treatment of associated small-cell lung carcinoma. *Neurology* 1990;40(10):1552-1556.
87. AAEM Quality Assurance Committee. Literature review of the usefulness of repetitive nerve stimulation and single fiber EMG in the electrodiagnostic evaluation of patients with suspected myasthenia gravis or Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Muscle Nerve* 2001;24(9):1239-1247.
88. Oh SJ, Kurokawa K, Claussen GC, Ryan HF, Jr. Electrophysiological diagnostic criteria of Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Muscle Nerve* 2005; 32(4):515-520.
89. Tim RW, Massey JM, Sanders DB. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: electrodiagnostic findings and response to treatment. *Neurology* 2000;54(11):2176-2178.
90. Lambert EH, Rooke ED, Eaton LM, Hodgson CH. Myasthenic syndrome occasionally associated with bronchial neoplasm: neurophysiologic studies. En: Viets HR. *Myasthenia Gravis*. Springfield: Charles C. Thomas Publ., 1961, p. 362-410.
91. Baslo MB, Deymeer F, Serdaroglu P, et al. Decrement pattern in Lambert-Eaton myasthenic syndrome is different from myasthenia gravis. *Neuromuscul Disord* 2006;16(7):454-458.
92. Sanders DB, Cao L, Massey JM, et al. Is the decremental pattern in Lambert-Eaton syndrome different from that in myasthenia gravis? *Clin Neurophysiol* 2014; 125(6):1274-1277.
93. AAEM Quality Assurance Committee. Practice parameter for repetitive nerve stimulation and single fiber EMG evaluation of adults with suspected myasthenia gravis or Lambert-Eaton myasthenic syndrome: summary statement. *Muscle Nerve* 2001;24(9):1236-1238.
94. Oh SJ, Hatanaka Y, Ito E, Nagai T. Post-exercise exhaustion in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Clin Neurophysiol* 2014;125(2):411-414.
95. Oh SJ, Ohira M. Single-fiber EMG and clinical correlation in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Muscle Nerve* 2013;47(5):664-667.
96. Amato AA, Russell JA. Disorders of neuromuscular transmission. En: Amato AA, Russell JA. *Neuromuscular Disorders*. New York: McGraw-Hill Professional, 2008, p. 457-528.
97. Monstad SE, Drivsholm L, Storstein A, et al. Hu and voltage-gated calcium channel (VGCC) antibodies related to the prognosis of small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004;22(5):795-800.
98. Payne M, Bradbury P, Lang B, et al. Prospective study into the incidence of Lambert Eaton myasthenic syndrome in small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2010;5(1):34-38.
99. Johnston I, Lang B, Leys K, Newsom-Davis J. Heterogeneity of calcium channel autoantibodies detected using a small-cell lung cancer line derived from a Lambert-Eaton myasthenic syndrome patient. *Neurology* 1994;44(2):334-338.
100. Leys K, Lang B, Johnston I, Newsom-Davis J. Calcium channel autoantibodies in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Ann Neurol* 1991;29(3):307-314.
101. Katz JS, Wolfe GI, Bryan WW, Tintner R, Barohn RJ. Acetylcholine receptor antibodies in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology* 1998;50(2):470-475.
102. Sanders DB, Stalberg E. The overlap between myasthenia gravis and Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1987;505:864-865.
103. Gomm SA, Thatcher N, Barber PV, Cumming WJ. A clinicopathological study of the paraneoplastic neuromuscular syndromes associated with lung cancer. *Q J Med* 1990;75(278):577-595.
104. Cornblath DR. Disorders of neuromuscular transmission in infants and children. *Muscle Nerve* 1986;9(7):606-611.
105. Shapiro RL, Hatheway C, Swerdlow DL. Botulism in the United States: a clinical and epidemiologic review. *Ann Intern Med* 1998;129(3):221-228.
106. Sobel J. Botulism. *Clin Infect Dis* 2005;41(8):1167-1173.
107. Heidenreich F, Schober R, Brinck U, Hartung HP. Multiple paraneoplastic syndromes in a patient with antibodies to neuronal nucleoproteins (anti-Hu). *J Neurol* 1995;242(4):210-216.
108. Keogh M, Sedehizadeh S, Maddison P. Treatment for Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(2):CD003279.
109. van SA, Wirtz PW, Verschuuren JJ, Titulaer MJ. Paraneoplastic syndromes of the neuromuscular junction: therapeutic options in myasthenia gravis, lambert-eaton myasthenic syndrome, and neuromyotonia. *Curr Treat Options Neurol* 2013;15(2):224-239.
110. McEvoy KM, Windebank AJ, Daube JR, Low PA. 3,4-Diaminopyridine in the treatment of Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *N Engl J Med* 1989;321(23):1567-1571.
111. Sanders DB, Massey JM, Sanders LL, Edwards LJ. A randomized trial of 3,4-diaminopyridine in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology* 2000;54(3):603-607.
112. Wirtz PW, Verschuuren JJ, van Dijk JG, et al. Efficacy of 3,4-diaminopyridine and pyridostigmine in the treatment of Lambert-Eaton myasthenic syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Clin Pharmacol Ther* 2009;86(1):44-48.
113. Oh SJ, Claussen GG, Hatanaka Y, Morgan MB. 3,4-Diaminopyridine is more effective than placebo in a randomized, double-blind, cross-over drug study in LEMS. *Muscle Nerve* 2009;40(5):795-800.
114. Wirtz PW, Titulaer MJ, Gerven JM, Verschuuren JJ. 3,4-diaminopyridine for the treatment of Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Expert Rev Clin Immunol* 2010;6(6):867-874.
115. Sanders DB, Howard JF, Jr., Massey JM. 3,4-Diaminopyridine in Lambert-Eaton myasthenic syndrome and myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci* 1993;681:588-590.
116. Maddison P. Treatment in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Ann NY Acad Sci* 2012;1275:78-84.
117. Flet L, Polard E, Guillard O, et al. 3,4-diaminopyridine safety in clinical practice: an observational, retrospective cohort study. *J Neurol* 2010;257(6):937-946.

118. Oh SJ, Kim DS, Head TC, Claussen GC. Low-dose guanidine and pyridostigmine: relatively safe and effective long-term symptomatic therapy in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Muscle Nerve* 1997;20(9):1146-1152.
119. Blumhardt LD, Joeke AM, Marshall J, Philalithis PE. Guanidine treatment and impaired renal function in the Eaton-Lambert syndrome. *Br Med J* 1977;1(6066):946-947.
120. Silbert PL, Hankey GJ, Barr AL. Successful alternate day guanidine therapy following guanidine-induced neutropenia in the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Muscle Nerve* 1990;13(4):360-361.
121. Jenkyn LR, Brooks PL, Forcier RJ, Maurer LH, Ochoa J. Remission of the Lambert-Eaton syndrome and small cell anaplastic carcinoma of the lung induced by chemotherapy and radiotherapy. *Cancer* 1980;46(5):1123-1127.
122. Streib EW, Rothner AD. Eaton-Lambert myasthenic syndrome: long-term treatment of three patients with prednisone. *Ann Neurol* 1981; 10(5):448-453.
123. Dau PC, Denys EH. Plasmapheresis and immunosuppressive drug therapy in the Eaton-Lambert syndrome. *Ann Neurol* 1982;11(6):570-575.
124. Lundh H, Nilsson O, Rosen I. Treatment of Lambert-Eaton syndrome: 3,4-diaminopyridine and pyridostigmine. *Neurology* 1984;34(10):1324-1330.
125. Tseng A, Claussen GC, Oh SJ. Respiratory failure in Lambert-eaton myasthenic syndrome precipitated by calcium-channel blockers: report of a case and literature review. *J Clin Neuromuscul Dis* 2002;4(2):60-63.
126. Sanders DB. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: clinical diagnosis, immune-mediated mechanisms, and update on therapies. *Ann Neurol* 1995;37 Suppl 1:S63-S73.
127. Macdonell RA, Rich JM, Cros D, Shahani BT, Ali HH. The Lambert-Eaton myasthenic syndrome: a cause of delayed recovery from general anesthesia. *Arch Phys Med Rehabil* 1992;73(1):98-100.
128. Weingarten TN, Araka CN, Mogensen ME, et al. Lambert-Eaton myasthenic syndrome during anesthesia: a report of 37 patients. *J Clin Anesth* 2014;26(8):648-653.
129. Tarr TB, Lacomis D, Reddel SW, et al. Complete reversal of Lambert-Eaton myasthenic syndrome synaptic impairment by the combined use of a K⁺ channel blocker and a Ca²⁺ channel agonist. *J Physiol* 2014;592(Pt 16):3687-3696.
130. Wang C, Chen S, Feng B, Guan Y. Proteasome inhibitors for malignancy-related Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Muscle Nerve* 2014;49(3):325-328.

CAPÍTULO 16

Síndrome de hiperexcitabilidad generalizada de los nervios periféricos y síndrome de la persona rígida

Paola Pivetta, Martín Nogués, Fabio Barroso y Alberto Rivero

SÍNDROME DE HIPEREXCITABILIDAD GENERALIZADA DE LOS NERVIOS PERIFÉRICOS

Introducción

El síndrome de hiperexcitabilidad generalizada de los nervios periféricos (SHGNP) abarca un conjunto de síntomas y signos atribuibles a hiperexcitabilidad axonal de etiología diversa.^{1,2} También se lo denomina neuromiotonía adquirida, síndrome de Isaacs, síndrome del armadillo, síndrome de fasciculaciones y calambres, síndrome de Isaacs-Mertens, tetania normocalcémica, neurotonía y síndrome de actividad continua de unidades motoras.¹⁻⁴ Los síntomas y signos predominantes se relacionan con hiperactividad de los nervios motores, aunque en ocasiones adquiere relevancia la hiperactividad de los nervios autonómicos⁵ o sensitivos.^{6,7} Puede asociarse con disfunción del sistema nervioso central, particularmente

cuando existen anticuerpos dirigidos contra los canales de potasio.⁸⁻¹⁰

Etiología y patogenia

La hiperexcitabilidad generalizada de los nervios periféricos se puede clasificar en dos categorías clinicopatogénicas: inmunomediada y no inmunomediada. Las asociaciones etiológicas conocidas se resumen en los cuadros 16-1 y 16-2.

La desregulación inmunitaria es la etiopatogenia mejor estudiada del SHGNP. Numerosas observaciones experimentales y clínicas, que se enumeran más adelante, han permitido avanzar en el conocimiento de estos mecanismos:

- En animales, se puede inducir hiperexcitabilidad axonal generalizada administrándoles IgG purificada del suero de pacientes con SHGNP.¹¹
- En el 40% de los pacientes con síndromes clásicos de hiperexcitabilidad axonal, se detectan anticuerpos dirigidos contra los canales de potasio controlados por el voltaje de la membrana.^{12,13}

Cuadro 16-1. Hiperexcitabilidad de nervios periféricos inmunomediada

Aislada
Asociada con características del SNC: síndrome de Morvan
Paraneoplásica
Timoma con miastenia o sin ella
Carcinoma pulmonar de células pequeñas
Adenocarcinoma
Enfermedad de Hodgkin
Plasmocitoma con paraproteinemia por IgM
Asociada con neuropatía periférica idiopática
Asociada con otros trastornos autoinmunes
Miastenia sin timoma
Diabetes
CIDP
Síndrome de Guillain-Barré
Enfermedad de Addison con neuropatía desmielinizante
Lupus eritematoso
Esclerodermia
Hipertiroidismo, hipotiroidismo
Enfermedad celíaca
Amiloidosis
Inducida por penicilamina en enfermedades reumáticas

- El suero total y las IgG purificadas de pacientes con SHGNP reducen la conductancia de los canales de potasio, aumentando o disminuyendo su degradación.
- Se asocia con timoma, carcinoma pulmonar de células pequeñas y miastenia gravis. En este contexto, la hiperexcitabilidad axonal puede coexistir con las manifestaciones habituales de dichas enfermedades o precederlas, incluso en años.¹⁴
- Otros autoanticuerpos (anti-receptores de acetilcolina ganglionares y musculares, anti-neuronales y anti-músculo es-

Cuadro 16-2. Hiperexcitabilidad de nervios periféricos no inmunomediada

Toxinas: herbicidas, insecticidas, tolueno, alcohol, veneno de víboras
Drogas: Oro
Neuropatía periférica idiopática
Enfermedad de neuronas motoras
Defectos genéticos
Canales de potasio dependientes del voltaje (KCNA1)
Ataxia episódica familiar de tipo 1
Esporádica
Proteína de la mielina periférica (PMP22)
Neuropatía con parálisis por presión
Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth de tipo 1a
Otras hereditarias
Atrofia muscular espinal
Síndrome de Schwartz-Jampel
Heredofamiliar sin neuropatía evidente
Otras neuropatías hereditarias

triado) se detectan con mayor frecuencia que en la población general.¹⁵

- La atenuación del flujo de potasio a través de las membranas axonales reduce crónicamente el potencial de membrana en reposo, afectando su repolarización y la consecuente hiperexcitabilidad.

Manifestaciones clínicas

El SHGNP tiene una edad de inicio muy variable y puede presentarse desde la niñez.^{16,17} Las contracciones musculares involuntarias que persisten durante el sueño son su característica clínica predominante.

Síntomas y signos motores

La actividad muscular involuntaria incluye calambres, fasciculaciones, seudomiotonía y mioquimias en combinaciones variables.^{1,2,14,18,19}

Los **calambres** son contracciones musculares involuntarias, que aparecen súbitamente y duran segundos o minutos. Ocurren en reposo o son desencadenados por la contracción voluntaria. La contracción muscular es visible y palpable y puede ser abortada por el estiramiento del músculo. En los pacientes con SHGNP, los calambres son generalizados y suelen involucrar los músculos del tronco, lo que los diferencia de los calambres de los músculos de las piernas, ocasionalmente experimentados por la mayoría de las personas.²⁰

Las **mioquimias** son contracciones musculares que se aprecian como movimientos ondulantes debajo de la piel, semejantes a los que producirían gusanos dentro de una bolsa. Esta actividad puede sostenerse por períodos prolongados. Las **fasciculaciones** en cambio, aparecen y desaparecen en diferentes músculos, como si saltaran de un lugar a otro.

La **seudomiotonía** se debe al enlentecimiento de la relajación muscular posterior a la contracción y las personas afectadas la describen como rigidez. La imposibilidad de relajar los músculos después de un movimiento voluntario causa posturas seudodistónicas. La miotonía provocada por la percusión es inusual en los casos de SHGNP.

Las contracciones musculares sostenidas pueden tener las características de los espasmos carpopedales que se observan con tetania y, debido a esta similitud, en el pasado se han reportado casos de SHGNP con la denominación de tetania normocalcémica.²¹

Cuando la hiperactividad muscular es intensa y generalizada, el tono muscular también aumenta de forma generalizada. La hipertonia es más pronunciada en los músculos distales que en los proximales y suele empeorar con el ejercicio, aunque puede mejorar transitoriamente con movimientos repetitivos. Los músculos bulbares y faríngeos pueden estar afectados; cuando la lengua y el maxilar no se relajan adecuadamente, hay dificultad deglutoria y fonatoria.

La actividad muscular persiste durante el sueño y no se reduce con la anestesia general o espinal ni el bloqueo de los nervios periféricos en segmentos proximales. En cam-

bio, desaparece con la administración de bloqueantes neuromusculares y toxina botulínica.

Síntomas y signos no motores

Cuando la actividad muscular es intensa puede causar pérdida de peso. Los síntomas sensitivos pueden ser prominentes, pero su impacto funcional es limitado en relación con el de las manifestaciones motoras.²² A diferencia de las polineuropatías sensitivas, en las que predominan los síntomas y signos negativos o deficitarios, como hipo o anestesia e hipo o arreflexia, en el SHGNP prevalecen los síntomas positivos, como parestesias, alodinia y dolor.^{6,7,22}

La hiperhidrosis es la manifestación de hiperactividad autonómica más frecuente, pero puede haber manifestaciones adicionales de disautonomía, particularmente en los casos con compromiso del sistema nervioso central. El **síndrome de Morvan** se caracteriza por provocar neuromiotonía, hiperhidrosis, pérdida de peso, insomnio severo y alucinaciones. Esta combinación de manifestaciones expresa la disfunción combinada del sistema nervioso periférico, el sistema autonómico (arritmia cardíaca, severa constipación, incontinencia urinaria, hiperhidrosis, excesivo lagrimeo y salivación) y el sistema nervioso central (desorientación temporoespacial, alucinaciones, deterioro de la memoria reciente, insomnio/hipersomnia). En este contexto, se ha descrito la asociación clínica con timoma, miastenia gravis, psoriasis y dermatitis atópica.^{5,23,24}

Diagnósticos diferenciales

- Trastornos miotónicos: la miotonía es el fenómeno clínico y eléctrico que caracteriza a los trastornos con excitabilidad anormal de las membranas musculares. En presencia de estos trastornos, la relajación muscular poscontracción es más lenta que en condiciones normales. Sus manifestaciones clásicas son la imposibilidad de abrir el puño rápidamente y la contracción local del músculo al ser percutido.²⁵ El electromiograma es la mejor herramienta para diferenciar la miotonía de la neuromiotonía debida a la hiperexcitabilidad de los nervios periféricos.
- Síndrome de la persona rígida: la rigidez predomina en la musculatura axial y proximal y los espasmos son desencadenados por estímulos sensoriales, a diferencia de lo que se observa en la neuromiotonía.²⁶
- Síndrome de los músculos ondulantes (*rippling*): son contracciones musculares involuntarias e indoloras, que se trasladan transversalmente, abarcando uno o varios músculos. Este síndrome es un componente de la miopatía causada por deficiencia de caveolinas y puede estar asociado con miastenia gravis. Las personas con este trastorno notan rigidez al efectuar movimientos bruscos.²⁷
- Tetania: es el componente motor de un estado de hiperexcitabilidad axonal, que puede ser causado por hipocalcemia, hipomagnesemia o alcalosis.²¹ Es un fenó-

meno episódico que comienza con parestesias periorales y acrales y sigue con la contracción involuntaria de los músculos de las manos y piernas, las que adoptan una postura característica, conocida como espasmo carpopedal. También puede comprometer la musculatura paraespinal y laríngea, causando opistótonos y disfonía.

- Tétanos: es una toxoinfección causada por la bacteria *Clostridium tetani*. La toxina elaborada por el bacilo tetánico bloquea la actividad de las interneuronas inhibitorias medulares y del tronco encefálico, que utilizan GABA y glicina como neurotransmisores, generando un estado de hiperexcitabilidad de las motoneuronas. Se manifiesta con contracciones musculares involuntarias, dolorosas, espontáneas o desencadenadas por cualquier tipo de estímulo. Típicamente están involucrados los músculos faciales, lo cual produce trismo y risa sardónica. En los casos severos, compromete los músculos respiratorios y los músculos paraespinales, provocando opistótonos. La persona afectada está alerta durante la actividad muscular generalizada.²⁸
- Intoxicación con estriquina: la estriquina es un alcaloide derivado de las semillas de *Strychnos nux-vomica*, árbol nativo de Australia y la India. La estriquina compite con la glicina en los receptores postsinápticos de la médula espinal, el tronco encefálico y el cerebro.²⁹ En la médula espinal, el bloqueo de la inhibición polisináptica genera un estado de hiperexcitabilidad de las motoneuronas espinales. El cuadro clínico es característico. Los síntomas comienzan entre 15 y 30 minutos después de la ingestión y 5 minutos después de la inhalación e incluyen nivel de alerta aumentado, espasmos musculares, hiperreflexia e hipersensibilidad a cualquier estímulo. Los espasmos musculares frecuentemente son precipitados por los más mínimos estímulos y se manifiestan con opistótonos, trismo, risa sardónica y miembros superiores en flexión e inferiores en extensión. Es característica la preservación de la conciencia durante las crisis. En la mayoría de los casos, la muerte ocurre si se producen más de 5 episodios convulsivos, debida a paro respiratorio.

Estudios complementarios

Electrodiagnóstico

El electromiograma y la estimulación eléctrica de los nervios periféricos revelan alteraciones más o menos características que sugieren el diagnóstico de SHGNP (tabla 16-1).^{2,4} En el registro electromiográfico con electrodos intramusculares, se pueden detectar:

- Mioquimias.
- Fasciculaciones.
- Descargas neuromiotónicas.
- Fibrilaciones.
- Calambres.

Tabla 16-1. Características electromiográficas de diferentes síndromes de hiperactividad muscular

Alteración	Características
Calambres	PUM espontáneos con frecuencia de 150 Hz Fasciculaciones al inicio y fin
Mioquimias	Trenes de PUM espontáneos agrupados en dupletes, triplete o multipletes
Neuromiotonía	PUM espontáneos con frecuencia de 150-300 Hz, de inicio y terminación bruscos, pseudomiotónicos
Miotonía	Potenciales de fibra muscular Descargas de frecuencia variable, crecientes-decrescentes, desencadenadas por inserción, contracción, percusión
Tetania	Dupletes y multipletes
Tétanos	PUM espontáneos
Intoxicación con estricnina	PUM espontáneos
Distonía	Co-contracción de agonistas y antagonistas

PUM, potenciales de unidad motora.

Las **mioquimias** se presentan como trenes de dos, tres o más potenciales de unidad motora (dupletes, triplete o multipletes, respectivamente), los que son interrumpidos por silencios de duración variable. La frecuencia de los potenciales dentro de cada tren varía entre 2 y 60 Hz y el intervalo entre trenes es de 0,5 a 3 segundos (fig. 16-1).² Las mioquimias son una forma de actividad eléctrica espontánea, que no se modifica por la estimulación eléctrica, el movimiento de la aguja, la percusión o el sueño y, en ocasiones, puede ser favorecida por el ejercicio.¹²

Las **descargas neuromiotónicas** son potenciales de unidad motora repetitivos, cuya frecuencia oscila entre 150 y 300 Hz. Aparecen de manera espontánea o pueden ser desencadenadas por la percusión, la contracción muscular o el movimiento del electrodo de registro. Comienzan y terminan de forma abrupta, aunque la amplitud por lo general disminuye gradualmente. Pueden persistir durante el sueño. No se deben confundir con las descargas miotónicas. Estas últimas también pueden ser espontáneas o desencadenadas por la contracción muscular, la percusión muscular o el movimiento del electrodo explorador y tienen una configuración creciente-decrescente, tanto en amplitud como en frecuencia, pero están compuestas por potenciales de fibras musculares, en lugar de por potenciales de unidades motoras. Mientras que las mioquimias y la neuromiotonía se originan en axones

motores, las descargas miotónicas se deben a una despolarización sostenida de las fibras musculares por un defecto en los canales iónicos de la membrana muscular.

Los **calambres** se relacionan eléctricamente con descargas de alta frecuencia de potenciales de unidad motora, cuyo origen se encuentra en los axones motores.

Las **fasciculaciones** son potenciales de unidad motora

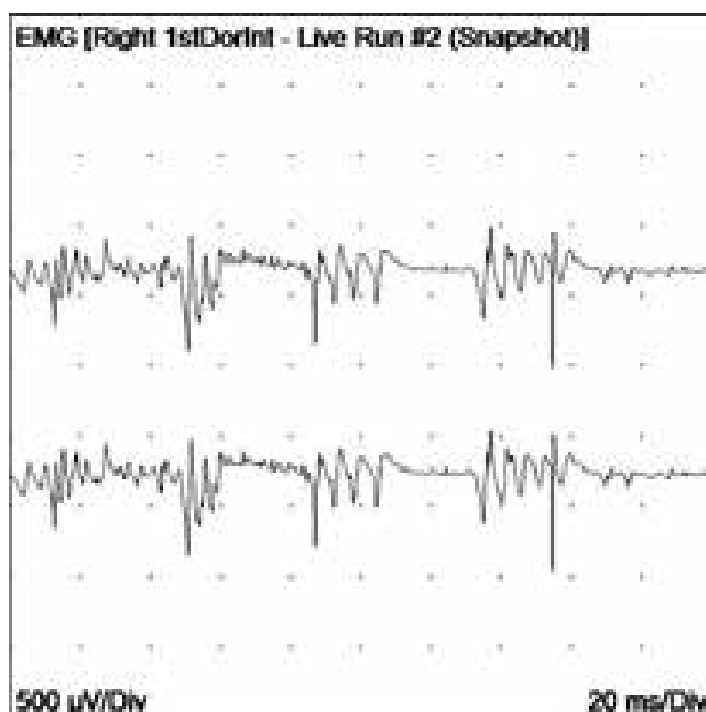


Figura 16-1. Registro electromiográfico durante el reposo. Se observan trenes de PUM agrupados (multipletes).

que se presentan con frecuencia irregular y tienen amplitud variable, lo que refleja su origen en axones de unidades motoras más o menos distantes del electrodo de registro.

La estimulación eléctrica de los nervios motores puede evocar **posdescargas**, potenciales eléctricos que siguen al potencial de acción muscular compuesto (fig. 16-2). Pueden observarse con neuropatías periféricas y enfermedades de las neuronas motoras, además de con el SHGNP primario. Se las encuentra con mayor frecuencia en los nervios de las extremidades inferiores. La evocación de posdescargas con la estimulación repetitiva a 10 Hz tiene una sensibilidad del 79% y una especificidad del 88% para diagnosticar el SHGNP.³⁰

Anticuerpos dirigidos contra los canales de potasio dependientes del voltaje

En cerca de la mitad de los casos con SHGNP, se detectan autoanticuerpos contra los canales de potasio.¹⁸ Estos autoanticuerpos se ligan a proteínas asociadas con el canal iónico y raramente con subunidades del canal mismo. Los antígenos son la proteína 1 inactivada del glioma rica en leucina (Lgi1), la proteína 2 asociada con contactina (Caspr2) y otros todavía sin definir. Los anticuerpos que reaccionan con Lgi1 se relacionan en general con síndromes neurológicos centrales, como encefalitis límbica, amnesia y trastornos de comportamiento, mientras que aquellos que reaccionan con Caspr2 suelen vincularse con neuromiotonía y SHGNP.³¹ Algunos pacientes tienen autoanticuerpos contra más de un determinante antigénico, así como autoanticuerpos que se dirigen contra los receptores de acetilcolina o antígenos neuronales, habitualmente paraneoplásicos.^{9,15}

Los títulos bajos de autoanticuerpos (100-400 pM) se asocian con neuromiotonía, pero también se pueden encontrar en pacientes con neoplasias y patologías neurodegenerativas, por lo que su especificidad es baja.^{33,34} En cambio, los títulos altos (>400 pM) se relacionan con encefalitis límbica y se encuentran con frecuencia en pacientes con el síndrome clásico de hiperexcitabilidad.³⁵ En los niños, la presencia de anticuerpos contra los canales de potasio tiene baja especificidad, ya que se los puede hallar con diversos trastornos neurológicos inflamatorios.³² En una proporción de pacientes con evidencia de hiperexcitabilidad de los nervios periféricos, no se detectan autoanticuerpos. En estos casos, es probable que existan anticuerpos contra determinantes antigénicos aún no reconocidos.

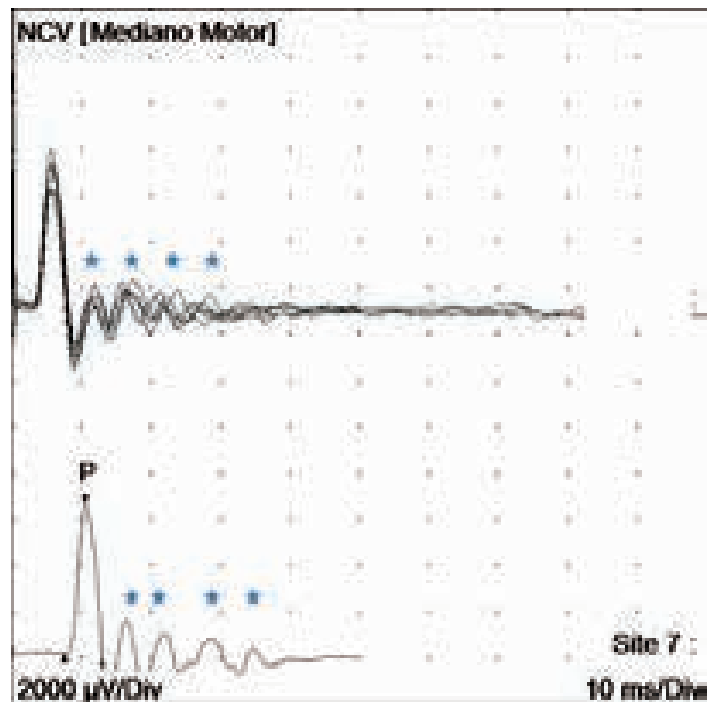


Figura 16-2. Con la estimulación eléctrica del nervio mediano se observan posdescargas (asterisco) luego del potencial de acción muscular compuesto.

Los pacientes con anticuerpos anti-canales de potasio detectables tienen mayor riesgo que la población general de padecer neoplasias.³⁵ En una casuística, el 16% de los pacientes con manifestaciones de hiperexcitabilidad tenían neoplasias.¹⁵ Las más frecuentes son el timoma y el carcinoma pulmonar de células pequeñas.

Tratamiento

Las intervenciones terapéuticas actualmente empleadas modulan la actividad de los canales iónicos o la respuesta inmunitaria. La evidencia que sustenta su uso proviene de observaciones de casos aislados o series pequeñas. No hay estudios controlados con ninguna de ellas.

El SHGNP sin manifestaciones del sistema nervioso central suele tener mínimo impacto funcional. En tales casos, no se justifica ninguna intervención, dado que los efectos indeseables del tratamiento pueden sobrepasar el beneficio relativo. Cuando un paciente presenta síntomas severos, encefalitis límbica con anticuerpos anti-canales de potasio asociada o síndrome de Morvan, la relación riesgo:beneficio de las intervenciones disponibles es positiva.

Cuando los síntomas son severos, se asocia encefalitis límbica con anticuerpos contra canales de potasio, o en el síndrome de Morvan, la relación riesgo beneficio de las intervenciones disponibles es positiva.

La carbamazepina y la fenitoína pueden reducir o eliminar los síntomas de hiperactividad motora. Otras drogas

que se han empleado con resultados positivos para el control sintomático incluyen gabapentina,³⁶ ácido valproico,³⁷ acetazolamida³⁸ y dronabinol.³⁹ Se ha reportado la remisión sostenida de los síntomas, luego de discontinuar la terapia sintomática.⁴⁰

Las terapias inmunomoduladoras se utilizan cuando los síntomas de hiperexcitabilidad periférica interfieren en la vida cotidiana o cuando el paciente no responde a los fármacos antes mencionados o no los tolera. Si el síndrome compromete el sistema nervioso central, generalmente, es necesario el uso de agentes inmunomoduladores. La tasa de respuesta al tratamiento inmunomodulador es superior al 90% cuando los títulos de anticuerpos dirigidos contra los canales de potasio son >400 pM.³⁵

La plasmaféresis y la administración intravenosa de inmunoglobulinas se han asociado con remisión parcial o completa de los síntomas del SHGPN, aunque el efecto es transitorio, como sucede con otras enfermedades inmunitarias.⁴¹ En algunos casos, se ha reportado la eficacia de una de estas modalidades, luego de que la otra no proporcionara mejoría.

Para lograr respuestas sostenidas se han utilizado varios inmunomoduladores, incluidos meprednisona, azatioprina, ciclofosfamida, rituximab y micofenolato con eficacia variable.^{7,14,41-44} Cuando existe una neoplasia asociada, y en particular si se trata de un timoma, su resección puede inducir la remisión del síndrome de hiperexcitabilidad o atenuarlo considerablemente.⁴¹

SÍNDROME DE LA PERSONA RÍGIDA

Introducción

El síndrome de la persona rígida (SPR) fue descrito en 1956 por Moersch y Woltman, quienes evaluaron a 14 individuos con un cuadro de rigidez de los músculos axiales, abdominales y de los muslos. Estos autores controlaron a sus pacientes durante un período de 32 años y documentaron por primera vez la rigidez y los espasmos musculares dolorosos, responsables del aspecto de “hombre de madera”.⁴⁵ Posteriormente, Howard reportó la utilidad del diazepam para el alivio de los síntomas asociados con el SPR. En 1988, se describió la asociación entre el síndrome y los títulos elevados de anticuerpos dirigidos contra la enzima descarboxilasa del ácido glutámico (GAD) y, en consecuencia, se empezaron a utilizar corticoides para controlar los síntomas con un resultado favorable.^{46,47} Investigaciones recientes han descubierto la presencia de anticuerpos anti-anfifisina, anti-gefrina y anti-proteína asociada con el receptor de GABA en pacientes con SPR y han comprobado la utilidad de la plasmaféresis y la administración de inmunoglobulinas humanas como tratamientos.⁴⁸

Epidemiología y variantes clínicas

La prevalencia del SPR es de 1-2 casos por millón y su incidencia es de 1 caso por millón por año. El cuadro se presenta, en general, entre los 20 y 50 años de edad. La forma clásica del SPR afecta a las mujeres 2-3 veces más a menudo que a los hombres. Se han propuesto varias clasificaciones para el SPR, según la gravedad o la distribución de la rigidez (cuadro 16-3).⁴⁹

Manifestaciones clínicas

SPR clásico

El inicio es insidioso con tensión muscular o dolor intermitente, que con el tiempo evolucionan a una clara hipertonia y rigidez muscular por co-contracción sostenida de músculos antagonistas. Esto restringe el rango de movimiento, enlentece los movimientos voluntarios (de forma similar al parkinsonismo) y genera posturas anormales, de las cuales la más característica es la hiperlordosis lumbar. La rigidez generalmente progresa desde el tronco hacia los músculos proximales de los miembros y luego hacia los distales (fig. 16-3), lo que compromete la marcha y el equilibrio y da lugar a frecuentes caídas con lesiones. Asimismo, limita la expansión del tórax y el abdomen durante la respiración, lo que ocasiona disnea e intolerancia al ejercicio.⁵⁰

Ciertos estados emocionales, los sobresaltos precipitados por estímulos táctiles, auditivos o visuales y los movimientos bruscos generados por contracciones de músculos adyacentes pueden desencadenar espasmos musculares. Éstos pueden ser precedidos por mioclonías y tienden a ceder gradualmente. Algunos pacientes pueden experimentar dolor muscular crónico, pero en general no presentan debilidad muscular ni alteraciones de la sensibilidad. En algunos casos, se manifiestan trastornos oculomotores de la mirada conjugada, horizontal y vertical, parálisis supranuclear, movimientos sacádicos hipométricos y nistagmo.⁵¹ Durante los espasmos musculares, pueden ocurrir crisis disautónomas paroxísticas, con hipertensión arterial, taquicardia, hipertermia y diaforesis.⁵² Otras alteraciones como depresión, ansiedad y abuso de alcohol son frecuentes en los pacientes con SPR.⁵³ El diagnóstico se puede confirmar en un porcentaje importante de los pacientes por la presencia de anticuerpos anti-GAD.

Cuadro 16-3. SPR: variantes clínicas

SPR clásico
SPR focal y segmentario
Sacudidas
Encefalomiелitis progresiva con rigidez y mioclonos
SPR plus (ataxia, epilepsia, ect.)
SPR paraneoplásico



Figura 16-3. Paciente con SPR. La rigidez de la columna lumbar limita la flexión.

SPR focal: síndrome de rigidez de las extremidades

El paciente se presenta con rigidez de una extremidad –por lo general, de un miembro inferior– y la presencia de autoanticuerpos anti-GAD permite inferir que se trata de una variante focal de SPR. En algunos casos, la rigidez evoluciona a la forma clásica generalizada. El cuadro también puede presentarse de forma atípica con demencia y ataxia progresivas. El compromiso focal de un miembro superior debe alertar sobre la posibilidad de un SPR paraneoplásico.⁵⁴

SPR paraneoplásico

La variante paraneoplásica representa menos del 10% de todos los casos de SPR. En general, se asocia con la presencia de anticuerpos anti-anfifisina,⁵⁵ aunque la prevalencia de estos anticuerpos en los pacientes con trastornos paraneoplásicos es baja. Es típica de mujeres con cáncer de mama, que también pueden tener bajos títulos de anticuerpos anti-GAD65⁵⁶ y rigidez con distribución rostrocaudal (cuello y extremidades superiores).

Encefalomiелitis progresiva con rigidez y mioclonos

Esta forma de SPR se presenta en individuos de entre 30 y 60 años con rigidez axial y apendicular de inicio insidioso,

mioclonías dependientes de estímulo y espasmos generalizados, que pueden ser acompañados de sudoración profusa y otras manifestaciones disautonómicas. Además, puede haber signos de compromiso del tronco cerebral, como nistagmo, trastornos de la motricidad ocular, retinopatía, sordera, disartria y disfagia.⁵⁷ El cuadro suele tener un inicio insidioso y evoluciona con recaídas y remisiones. Los pacientes en general tienen anticuerpos contra el receptor de glicina (GlyR) $\alpha 1$. La presencia anticuerpos anti-GAD ha sido interpretada como la representación de un biomarcador patógeno no específico. En el 20% de los casos, hay una neoplasia asociada.⁵⁸ La asistencia ventilatoria mecánica es requerida por una cuarta parte de los pacientes y la mortalidad llega al 40%.⁵⁹ La encefalomiелitis progresiva con rigidez y mioclonos usualmente responde a la inmunoterapia, pero recidiva con frecuencia.

Patogénesis y fisiopatología

Se considera que las manifestaciones del SPR se deben a una disfunción de los mecanismos inhibitorios del sistema nervioso central. La GAD es el paso limitante de la velocidad de la descarboxilación de L-glutamato a ácido gamma-aminobutírico (GABA). Las neuronas contienen dos isoformas de GAD, una forma citoplasmática de 67 kDa (GAD67), que proporciona una producción constante de GABA, y una forma asociada con la membrana sináptica de 65 kDa (GAD65), que suministra pulsos de GABA en determinadas circunstancias y exige rápida inhibición postsináptica.⁶⁰ Estas isoformas son codificadas por dos genes diferentes, GAD1 y GAD2, localizados en los cromosomas 2q31.1 y 10p12, respectivamente.⁶¹ Se encuentran altos títulos de anticuerpos (>1000 U/ml) contra la GAD, y principalmente contra la isoforma de 65 kDa, en el 60-80% de los pacientes con el SPR clásico y en menor medida en individuos con otros trastornos, como diabetes mellitus de tipo 1 (DM1), enfermedad de Batten, síndrome autoinmune poliendocrino de tipo 1, ataxia cerebelosa, epilepsia refractaria a los medicamentos y mioclonos palatino. La DM1 se detecta en el 30% de los pacientes con SPR, mientras que sólo 1 de 10.000 pacientes con DM1 es afectado por SPR. En los individuos con SPR, los anticuerpos anti-GAD se encuentran en la sangre y el líquido cefalorraquídeo, mientras que en los pacientes con DM1, tales anticuerpos sólo se encuentran en la sangre periférica, a menos que haya una alteración de la barrera hematoencefálica.

Las isoformas de GAD se dividen en tres dominios funcionales. En los pacientes con SPR, los anticuerpos anti-GAD reconocen segmentos discontinuos de la parte media y C-terminal de GAD65, que representa la influencia de la conformación molecular de epítopes. Los anticuerpos dirigidos contra la parte C-terminal de la GAD bloquearían la actividad de la enzima por un mecanismo no competitivo. Sin embargo, este efecto no se produce

en los pacientes con DM1 y anticuerpos anti-GAD65.⁶² Asimismo, los pacientes con SPR se distinguen de aquellos con DM1 porque poseen anticuerpos anti-GAD65 dirigidos contra un epítipo lineal en el segmento N-terminal, especialmente dentro de los primeros 100 aminoácidos de la proteína. Este segmento de la GAD está expuesto durante la transmisión sináptica, pero se desconoce si estos anticuerpos son patógenos. Algunos autores han propuesto que la desigual patogenicidad se relaciona con los mayores títulos de anticuerpos anti-GAD de los pacientes con SPR, más que con diferencias en el reconocimiento de epítipo.⁶³

En el 70% de los pacientes con SPR no paraneoplásico, se encuentran anticuerpos dirigidos contra la proteína asociada con el receptor postsináptico de GABA_A de 14 kDa. Esta proteína interactúa con la gelfrina, que permite el montaje de los receptores de GABA en la membrana plasmática. Las IgG de los pacientes con SPR inhiben la expresión superficial de los receptores de GABA_A en la membrana neuronal, por lo que tal vez interfieren en la expresión de los receptores de GABA. No se han encontrados anticuerpos dirigidos contra el receptor de GABA_B.⁶⁴

Se desconoce el papel patogénico de los anticuerpos que tienen como blanco la enzima de 80 kDa 17beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa de tipo 4 y se han identificado en el 12% de los pacientes con SPR.⁶⁵ Los anticuerpos anti-GlyR asociados con la encefalomiелitis progresiva con rigidez y mioclonos se pueden encontrar en el 10-15% de los pacientes con SPR, en los cuales son más prominentes la ansiedad y la inestabilidad emocional.⁶⁶

En los pacientes con SPR paraneoplásico asociado con cáncer de mama, es posible hallar anticuerpos dirigidos contra la proteína de 128 kDa anfifisina. La anfifisina es una proteína intracelular, que promueve la unión mediante anillos dinámicos de las vesículas de clatrina, que dan apoyo a la endocitosis.⁶⁷

El isotipo de inmunoglobulina IgG1 es el principal anticuerpo encontrado en los pacientes con DM1 y SPR. Sin embargo, en estos últimos, también han sido detectados otros isotipos, incluidos IgG2, IgG3, IgG4 e IgE, en cantidades inferiores.⁶⁸ En estos pacientes, el hallazgo de bandas oligoclonales en el líquido cefalorraquídeo es más frecuente que en suero; tales bandas están conformadas por diversos subconjuntos de anticuerpos dirigidos contra diferentes epítipos de GAD. El reconocimiento de epítipos de los anticuerpos anti-GAD65 al comparar el suero y el líquido cefalorraquídeo de un mismo paciente sugiere una fuerte producción intratecal de células B activas, aunque no son claros los mecanismos de producción de anticuerpos por parte de estas células en el sistema nervioso central.

En general, se acepta que la activación de las células T destinadas a los antígenos neuronales tiene lugar en órganos linfoides, fuera del sistema nervioso central. Aunque algunas de estas células T pueden cruzar la barrera

hematoencefálica, sólo aquellas reactivadas en el sistema nervioso central parecen permanecer a nivel intratecal.⁶⁹ Aunque no está muy claro, las infecciones producidas por virus como el del Nilo Occidental, el de Coxsackie y el citomegalovirus, que preceden al SPR, podrían ser las responsables de desencadenar la activación periférica de las células T por mimetismo molecular.⁷⁰ Tampoco están claros los mecanismos involucrados en la reactivación de las células T, una vez dentro del sistema nervioso central. Se ha propuesto que las células presentadoras de antígeno, tales como macrófagos/microglia, células dendríticas y células B, podrían apoyar la reactivación de células T, retenerlas dentro del sistema nervioso central y perpetuar la respuesta autoinmune.⁷¹

Diagnósticos diferenciales

El diagnóstico del SPR se basa en la presencia de los síntomas antes descritos, una actividad continua en el electromiograma, el hallazgo de anticuerpos y la respuesta favorable al diazepam. Los diagnósticos diferenciales incluyen distonía focal y generalizada, síndromes parkinsonianos, enfermedad de motoneurona, mielopatía, tétanos, paraparesia espástica hereditaria, neuromiotonía (síndrome de Morvan y síndrome de Isaacs), espondilitis anquilosante y varios otros desórdenes.

Tratamiento

El tratamiento del SPR está dirigido a aliviar los síntomas y modular la respuesta inmune. La rareza del cuadro ha sido la principal limitación para la realización de ensayos clínicos aleatorizados y controlados. El tratamiento de primera línea se basa en la administración de benzodiazepinas y baclofeno, seguidos de inmunoglobulinas, plasmaféresis y rituximab. En casos refractarios, se ha utilizado la combinación de inmunoglobulinas y plasmaféresis.

Relajantes musculares y otros agentes

- **Benzodiazepinas:** el diazepam sigue siendo el agente preferido para el tratamiento del SPR, pero los pacientes suelen requerir dosis cada vez mayores para el alivio de los síntomas y, en ocasiones, sufren efectos secundarios molestos.
- **Baclofeno:** es un agonista del GABA_B, utilizado con frecuencia para tratar la espasticidad, junto con benzodiazepinas. En general, se administra por vía oral. En dosis altas puede afectar el estado cognitivo del paciente e inducir depresión. Dado que tiene escasa biodisponibilidad en el líquido cefalorraquídeo, se puede aplicar por vía intratecal para tratar el SPR clásico o su variante, la encefalitis progresiva con rigidez y mioclonos.⁷² Silbert y colaboradores realizaron un estudio doble ciego controlado con placebo de prueba de baclofeno intratecal en pacientes con SPR. Si bien sólo un paciente informó mejoría subjetiva, los tres pacientes muestra-

ron significativa evidencia electrofisiológica de mejoría y una tendencia objetiva a lograr mejores puntajes en las escalas de rigidez muscular.⁷³ El baclofeno intratecal se indica cuando un paciente requiere dosis elevadas de benzodiazepinas o baclofeno por vía oral, que ocasionan efectos secundarios intolerables.⁷⁴ Las eventuales complicaciones incluyen infección del catéter, fugas del catéter, falla de la bomba y, muy rara vez, muerte por disautonomía.⁷⁵

- **Otras drogas GABAérgicas:** otros fármacos como gabapentina, tiagabina, valproato y levetiracetam se han utilizado para la reducción de los síntomas del SPR. La vigabatrina se dejó de emplear por su efecto deletéreo sobre el campo visual. En un único ensayo ciego, controlado con placebo, el levetiracetam (2000 mg) fue probado en sólo 3 pacientes y demostró aliviar los síntomas de la enfermedad.⁷⁶

Modificadores de la enfermedad, inmunomodulación/inmunosupresión

- **Inmunoglobulinas:** la administración intravenosa de inmunoglobulinas (2 g/kg durante 5 días consecutivos) es la mejor opción terapéutica de segunda línea para los pacientes con SPR severo o refractario, o sea, que no tienen alivio con diazepam y/o baclofeno, y los pacientes con discapacidad grave en el desempeño de sus actividades diarias.³⁴ Las inmunoglobulinas se han asociado con mejoría de los síntomas y una significativa disminución de la rigidez y los títulos de anticuerpos anti-GAD.⁷⁷
- **Plasmaféresis:** los resultados de la plasmaféresis han sido contradictorios. Desde que se empezó a utilizar hace 20 años, en algunos pacientes se asocia con mejoría de los síntomas y marcadores electrofisiológicos, mientras que en un número igual de individuos no tiene beneficio alguno. En general, quienes exhiben mejoría son los pacientes tratados con plasmaféresis combinada con alguna droga. No ha habido trabajos aleatorizados doble ciego sobre la efectividad de esta opción terapéutica.⁷⁸ Se la reserva para aquellos casos en los que está contraindicada la administración intravenosa de inmunoglobulinas.
- **Rituximab:** es un anticuerpo monoclonal que se une específicamente al antígeno CD20, una fosfoproteína transmembrana no glicosilada, expresada en los linfocitos pre-B y B maduros. Esta alternativa suele elegirse cuando el tratamiento con benzodiazepinas e inmunoglobulinas no tiene el efecto deseado o cuando se desea inducir remisión.⁷⁹ Se ha observado una marcada mejoría de la marcha luego de la administración de dos dosis de rituximab, cada una de 500 mg/m² con un intervalo de 14 días. Asimismo, se ha comprobado la efectividad de las dosis repetidas, en pacientes con resultado positivo de anticuerpos anti-GAD en suero o LCR, que sufrieron recaídas.⁸⁰

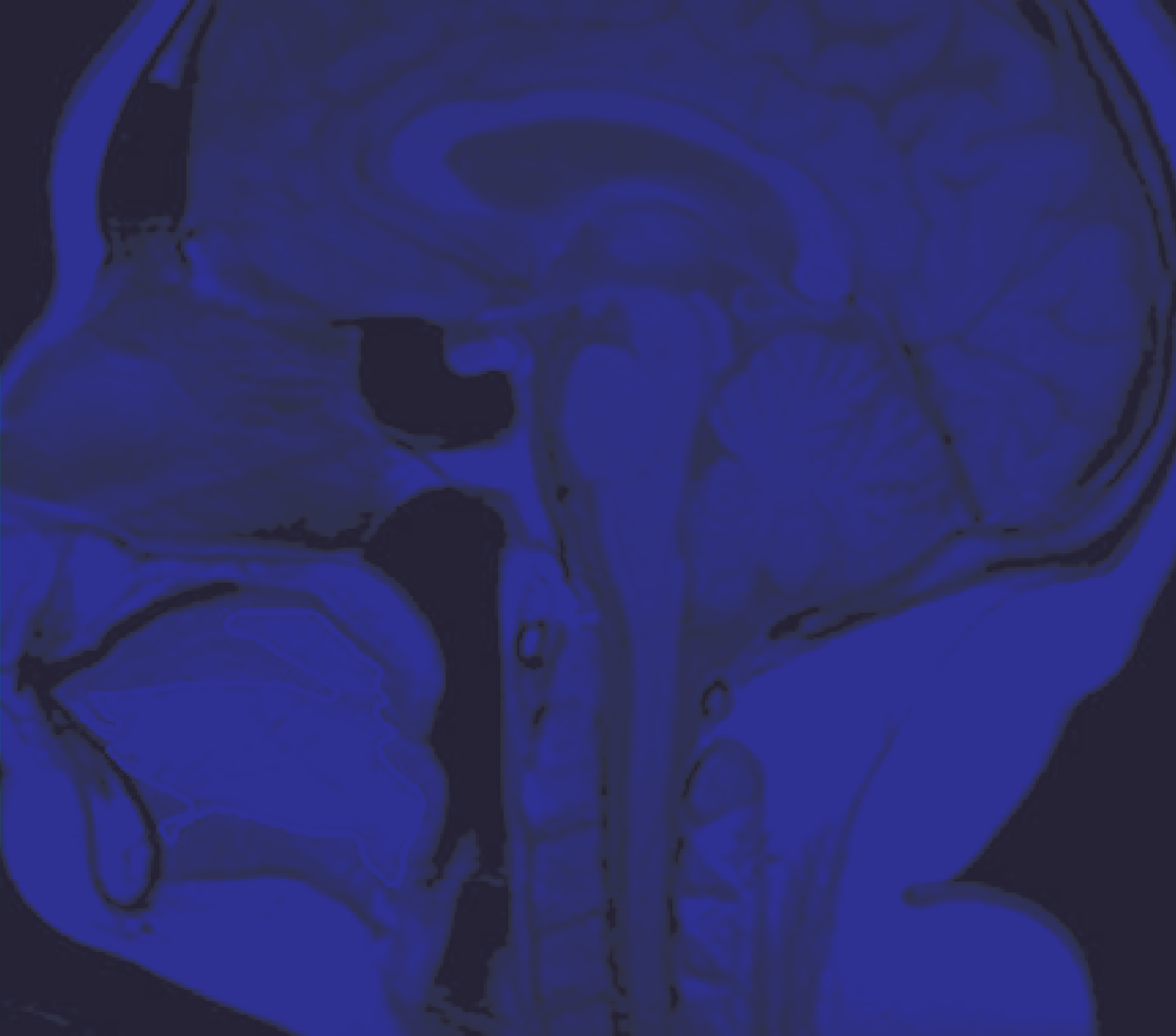
- **Otros agentes inmunomoduladores:** otros agentes moduladores que otorgan un beneficio variable incluyen micofenolato de mofetilo, azatioprina, ciclofosfamida, ciclosporina, tacrolimus y sirolimus.⁸¹ Los corticosteroides se utilizan a menudo, ya sea como monoterapia o en combinación con otros agentes, y suelen aliviar los espasmos y reducir los títulos de anticuerpos. Sin embargo, no hay ensayos clínicos con grado de evidencia para determinar su rol en los pacientes con SPR.

Referencias

1. Hart IK, Maddison P, Newsom-Davis J, Vincent A, Mills KR. Phenotypic variants of autoimmune peripheral nerve hyperexcitability. *Brain* 2002;125(Pt 8):1887-1895.
2. Auger RG. AAEM minimonograph #44: diseases associated with excess motor unit activity. *Muscle Nerve* 1994;17(11):1250-1263.
3. Isaacs H. A syndrome of continuous muscle-fibre activity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1961;24(4):319-325.
4. Auger RG. Continuous muscle fiber activity. *Semin Neurol* 1991;11(3):258-266.
5. Liguori R, Vincent A, Clover L, et al. Morvan's syndrome: peripheral and central nervous system and cardiac involvement with antibodies to voltage-gated potassium channels. *Brain* 2001;124(Pt 12):2417-2426.
6. Jamieson PW, Katirji MB. Idiopathic generalized myokymia. *Muscle Nerve* 1994;17(1):42-51.
7. Klein CJ, Lennon VA, Aston PA, McKeon A, Pittock SJ. Chronic pain as a manifestation of potassium channel-complex autoimmunity. *Neurology* 2012;79(11):1136-1144.
8. Irani SR, Alexander S, Waters P, et al. Antibodies to Kv1 potassium channel-complex proteins leucine-rich, glioma inactivated 1 protein and contactin-associated protein-2 in limbic encephalitis, Morvan's syndrome and acquired neuromyotonia. *Brain* 2010;133(9):2734-2748.
9. Klein CJ, Lennon VA, Aston PA, et al. Insights from LGI1 and CASPR2 potassium channel complex autoantibody subtyping. *JAMA Neurol* 2013;70(2):229-234.
10. Tan KM, Lennon VA, Klein CJ, Boeve BF, Pittock SJ. Clinical spectrum of voltage-gated potassium channel autoimmunity. *Neurology* 2008;70(20):1883-1890.
11. Sinha S, Newsom-Davis J, Mills K, Byrne N, Lang B, Vincent A. Autoimmune aetiology for acquired neuromyotonia (Isaacs' syndrome). *Lancet* 1991;338(8759):75-77.
12. Gutmann L. AAEM minimonograph #37: facial and limb myokymia. *Muscle Nerve* 1991;14(11):1043-1049.
13. Vincent A. Understanding neuromyotonia. *Muscle Nerve* 2000;23(5):655-657.
14. Newsom-Davis J, Mills KR. Immunological associations of acquired neuromyotonia (Isaacs' syndrome). Report of five cases and literature review. *Brain* 1993;116(Pt 2):453-469.
15. Vernino S, Lennon VA. Ion channel and striational antibodies define a continuum of autoimmune neuromuscular hyperexcitability. *Muscle Nerve* 2002;26(5):702-707.
16. Gonzalez G, Barros G, Russi ME, Nunez A, Scavone C. Acquired neuromyotonia in childhood: case report and review. *Pediatr Neurol* 2008;38(1):61-63.
17. Ardisson A, Zorzi G, Ciano C, Moroni I. Childhood onset

- of acquired neuromyotonia: association with a ganglioneuroma. *Muscle Nerve* 2015;51(4):620-621.
18. Hart IK, Waters C, Vincent A, et al. Autoantibodies detected to expressed K⁺ channels are implicated in neuromyotonia. *Ann Neurol* 1997;41(2):238-246.
 19. Tahmouh AJ, Alonso RJ, Tahmouh GP, Heiman-Patterson TD. Cramp-fasciculation syndrome: a treatable hyperexcitable peripheral nerve disorder. *Neurology* 1991;41(7):1021-1024.
 20. Miller TM, Layzer RB. Muscle cramps. *Muscle Nerve* 2005;32(4):431-442.
 21. Isgreen WP. Normocalcemic tetany. A problem of erethism. *Neurology* 1976;26(9):825-834.
 22. Herskovitz S, Song H, Cozien D, Scelsa SN. Sensory symptoms in acquired neuromyotonia. *Neurology* 2005;65(8):1330-1331.
 23. Barber PA, Anderson NE, Vincent A. Morvan's syndrome associated with voltage-gated K⁺ channel antibodies. *Neurology* 2000;54(3):771-772.
 24. Lee EK, Maselli RA, Ellis WG, Agius MA. Morvan's fibrillary chorea: a paraneoplastic manifestation of thymoma. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65(6):857-862.
 25. Barroso FA, Nogues MA. Images in clinical medicine. Percussion myotonia. *N Engl J Med* 2009;360(10):e13.
 26. Barroso F, Nogués M, Rivero A. Neuromiotonía y síndrome de la persona rígida. En: Correal J, Villa A, Garcea O. *Neurominmunología Clínica*. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 2011, p. 299-311.
 27. Torbergson T. Rippling muscle disease: a review. *Muscle Nerve Suppl* 2002;11:S103-7.
 28. Crone NE, Reder AT. Severe tetanus in immunized patients with high anti-tetanus titers. *Neurology* 1992;42(4):761-764.
 29. Smith BA. Strychnine poisoning. *J Emerg Med* 1990;8(3):321-325.
 30. Benatar M, Chapman KM, Rutkove SB. Repetitive nerve stimulation for the evaluation of peripheral nerve hyperexcitability. *J Neurol Sci* 2004;221(1-2):47-52.
 31. Irani SR, Alexander S, Waters P, et al. Antibodies to Kv1 potassium channel-complex proteins leucine-rich, glioma inactivated 1 protein and contactin-associated protein-2 in limbic encephalitis, Morvan's syndrome and acquired neuromyotonia. *Brain* 2010;133(9):2734-2748.
 32. Hacohen Y, Singh R, Rossi M, et al. Clinical relevance of voltage-gated potassium channel-complex antibodies in children. *Neurology* 2015;85(11):967-975.
 33. Paterson RW, Zandi MS, Armstrong R, Vincent A, Schott JM. Clinical relevance of positive voltage-gated potassium channel (VGKC)-complex antibodies: experience from a tertiary referral centre. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85(6):625-630.
 34. Montojo MT, Petit-Pedrol M, Graus F, Dalmau J. Clinical spectrum and diagnostic value of antibodies against the potassium channel related protein complex. *Neurol* 2015;30(5):295-301.
 35. Huda S, Wong SH, Pettingill P, O'Connell D, Vincent A, Steiger M. An 11-year retrospective experience of antibodies against the voltage-gated potassium channel (VGKC) complex from a tertiary neurological centre. *J Neurol* 2015;262(2):418-424.
 36. Dhand UK. Isaacs' syndrome: clinical and electrophysiological response to gabapentin. *Muscle Nerve* 2006;34(5):646-650.
 37. O'Brien TJ, Gates P. Isaacs' syndrome: report of a case responding to valproic acid. *Clin Exp Neurol* 1994;31:52-60.
 38. Celebisoy N, Colakoglu Z, Akbaba Y, Yüceyar N. Continuous muscle fibre activity: a case treated with acetazolamide. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64(2):256-258.
 39. Meyniel C, Ollivier Y, Hamidou M, Péréon Y, Derkinderen P. Dramatic improvement of refractory Isaacs' syndrome after treatment with dronabinol. *Clin Neurol Neurosurg* 2011;113(4):323-324.
 40. Isaacs H, Heffron JJ. The syndrome of "continuous muscle-fibre activity" cured: further studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1974;37(11):1231-1235.
 41. Abou-Zeid E, Boursoulian LJ, Metzger WS, Gundogdu B. Morvan Syndrome. *J Clin Neuromuscul Dis* 2012;13(4):214-227.
 42. Riche G, Trouillas P, Bady B. Improvement of Isaacs' syndrome after treatment with azathioprine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;59(4):448.
 43. Ishii A, Hayashi A, Ohkoshi N, et al. Clinical evaluation of plasma exchange and high dose intravenous immunoglobulin in a patient with Isaacs' syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57(7):840-842.
 44. van den Berg JS, van Engelen BG, Boerman RH, de Baets MH. Acquired neuromyotonia: superiority of plasma exchange over high-dose intravenous human immunoglobulin. *J Neurol* 1999;246(7):623-625.
 45. Moersch FB, Woltman HW. Progressive fluctuating muscular rigidity "stiff man syndrome"; report on case and some observation in 13 other cases. *Mayo Clinic Proc* 1956, 31:421-27.
 46. FM Howard Jr. A new and effective drug in the treatment of the stiff-man syndrome: preliminary report. *Mayo Clinic Proc* 1963.
 47. Solimena M, Folli F, Denis-Donini S, Comi GC, Pozza G, De Camilli P, et al. Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in a patient with stiff-man syndrome, epilepsy, and type I diabetes mellitus. *N England J Med* 1988, 318:1012-20.
 48. Piccolo G, Cosi V, Zandrini C, Moglia A. Steroid-responsive and dependant stiff-man syndrome: a clinical and electrophysiological study of two cases. *Ital J Neurol Sci* 1988;9:559-66.
 49. Barker RA, Revesz T, Thom M. Review of 23 patients affected by the stiff man syndrome: clinical subdivision into stiff trunk (man) syndrome, stiff limb syndrome, and progressive encephalomyelitis with rigidity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65:633-40.
 50. McKeon A, Robinson MT, McEvoy KM. Stiff-man syndrome and variants: clinical course, treatments, and outcomes. *Arch Neurol* 2012; 69:230-8.
 51. Economides JR, Horton JC. Eye movement abnormalities in stiff person syndrome. *Neurology* 2005;65:1462-4.
 52. Mitsumoto H, Schwartzman MJ, Estes ML. Sudden death and paroxysmal autonomic dysfunction in stiff-man syndrome. *J Neurol* 1991;238:91-6.
 53. Tinsley JA, Barth EM, Black JL. Psychiatric consultations in stiff-man syndrome. *J Clin Psychiatry* 1997;58:444-9.
 54. Rosin L, DeCamilli P, Butler M, Solimena M, Schmitt HP, Morgenthaler N, et al. Stiff-man syndrome in a woman with breast cancer: an uncommon central nervous system paraneoplastic syndrome. *Neurology* 1998;50:94-98.
 55. Murinson BB, Murinson JB. Stiff-person syndrome with amphiphysin antibodies: distinctive features of a rare disease. *Neurology* 2008;71:1955-8.

56. Pittock SJ, Lucchinetti CF, Parisi JE. Amphiphysin autoimmunity: paraneoplastic accompaniments. *Ann Neurol* 2005;58:96-107.
57. Meinck HM, Thompson PD. Stiff man syndrome and related conditions. *Mov Disord* 2002;17:853-866.
58. Mas N, Saiz A, Leite MI. Antiglycine-receptor encephalomyelitis with rigidity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:1399-401.
59. Duddy ME, Baker MR. Stiff person syndrome. *Front Neurol Neurosci* 2009;29:147-65.
60. Ali F, Rowley M, Jayakrishnan B. Stiff-person syndrome (SPS) and anti-GAD-related CNS degenerations: protean additions to the autoimmune central neuropathies. *J Autoimmun* 2011;37:79-87.
61. Erlander MG, Tillakaratne NJ, Feldblum S. Two genes encode distinct glutamate decarboxylases. *Neuron* 1991;7:91-100.
62. Butler MH, Solimena M, Dirks R Jr. Identification of a dominant epitope of glutamic acid decarboxylase (GAD-65) recognized by autoantibodies in stiff-man syndrome. *J Exp Med* 1993;178:2097-106.
63. Richter W, Shi Y, Baekkeskov S. Autoreactive epitopes defined by diabetes-associated human monoclonal antibodies are localized in the middle and C-terminal domains of the smaller form of glutamate decarboxylase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:2832-6.
64. Raju R, Rakocevic G, Chen Z. Autoimmunity to GABA_A-receptor-associated protein in stiff-person syndrome. *Brain* 2006;129:3270-6.
65. Boronat A, Sabater L, Saiz A. GABA(B) receptor antibodies in limbic encephalitis and anti-GAD-associated neurologic disorders. *Neurology* 2011;76:795-800.
66. McKeon A, Martinez-Hernandez E, Lancaster E. Glycine receptor autoimmune spectrum with stiff-man syndrome phenotype. *JAMA Neurol* 2013;70:44-50.
67. Wigge P, McMahon HT. The amphiphysin family of proteins and their role in endocytosis at the synapse. *Trends Neurosci* 1998;21:339-44.
68. Chéramy M, Hampe CS, Ludvigsson J. Characteristics of in-vitro phenotypes of glutamic acid decarboxylase 65 autoantibodies in high-titre individuals. *Clin Exp Immunol* 2013;171:247-54.
69. Jarius S, Stich O, Speck J. Qualitative and quantitative evidence of anti-glutamic acid decarboxylase-specific intrathecal antibody synthesis in patients with stiff person syndrome. *J Neuroimmunol* 2010;229:219-24.
70. Jarius S, Stich O, Speck J. Qualitative and quantitative evidence of anti-glutamic acid decarboxylase-specific intrathecal antibody synthesis in patients with stiff person syndrome. *J Neuroimmunol* 2010;229:219-24.
71. Hassin-Baer S, Kirson ED, Shulman L, et al. Stiff-person syndrome following West Nile fever. *Arch Neurol* 2004;61:938-41.
72. Hiemstra HS, Schloot NC, van Veelen PA. Cytomegalovirus in autoimmunity: T cell crossreactivity to viral antigen and autoantigen glutamic acid decarboxylase. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:3988-91.
73. Stayer C, Tronnier V, Dressnandt J. Intrathecal baclofen therapy for stiff-man syndrome and progressive encephalomyelopathy with rigidity and myoclonus. *Neurology* 1997;49:1591-7.
74. Silbert PL, Matsumoto JY, McManis PG. Intrathecal baclofen therapy in stiff-man syndrome: a double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1995;45:1893-7.
75. Stayer C, Tronnier V, Dressnandt J, Mauch E, Marquardt G, Rieke K, Müller-Schwefe G, Schumm F, Meinck HM: Intrathecal baclofen therapy for stiff-man syndrome and progressive encephalomyelopathy with rigidity and myoclonus. *Neurology* 1997;49:1591-97.
76. Meinck HM, Tronnier V, Rieke K, et al. Intrathecal baclofen treatment for stiff-man syndrome: pump failure may be fatal. *Neurology* 1994;44:2209-10.
77. Sechi G, Barrocu M, Piluzza MG, Cocco GA, Deiana GA, Sau GF. Levetiracetam in stiff-person syndrome. *J Neurol* 2008;255:1721-25.
78. Elovaara I, Apostolski S, van Doorn P, Gilhus NE, Hietaharju A, Honkaniemi J, et al; EFNS: EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases: EFNS task force on the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases. *Eur J Neurol* 2008;15:893-908.
79. Dalakas MC, Fujii M, Li M, Lutfi B, Kyhos J, McElroy B, et al: High-dose intravenous immunoglobulin for stiff-person syndrome. *N Engl J Med* 2001;345:1870-76.
80. Pagano MB, Murinson BB, Tobian AA, King KE: Efficacy of therapeutic plasma exchange for treatment of stiff-person syndrome. *Transfusion* 2014;54:1851-56.
81. Baker MR, Das M, Isaacs J, et al. Treatment of stiff person syndrome with rituximab. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2005;76:999-1001.
82. Lobo ME, Araújo ML, Tomaz CA, Allam N. Stiff-person syndrome treated with rituximab. *BMJ Case Rep* 2010.
83. Dayalu P1, Teener JW. Stiff person syndrome and other anti-GAD-associated neurologic disorders. *Semin Neurol* 2012 Nov;32(5):544-9.
84. Moersch FP, Woltman HW: Progressive fluctuating muscular rigidity"stiff man syndrome"; report on case and some observation in 13 other cases. *Mayo Clinic Proc* 1956;31:421-27.



SECCIÓN 3

Diagnóstico

CAPÍTULO 17

Electrodiagnóstico de los trastornos de la transmisión neuromuscular

James F. Howard, Jr.

INTRODUCCIÓN

La función del experto en electrodiagnóstico es confirmar o descartar la presencia de un trastorno de la transmisión neuromuscular, establecer si la anomalía es presináptica o postsináptica, determinar si existen otros trastornos neuromusculares concomitantes y monitorizar el curso de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. Para ello hace falta llevar a cabo una cuidadosa evaluación clínica y electrodiagnóstica y, a menudo, también es necesario realizar estudios genéticos, morfológicos y microfisiológicos *in vitro*.

La base de las anomalías electrodiagnósticas clínicas en los pacientes con trastornos de la transmisión neuromuscular, como miastenia gravis (MG), síndrome miasténico de Lambert-Eaton (LEMS, por su sigla en inglés) o botulismo, es la incapacidad de la fibra muscular para despolarizarse lo suficiente para que el potencial de la placa terminal alcance el umbral del potencial de acción (fig. 17-1). Esa incapacidad explica las respuestas decrecientes obtenidas en los estudios de estimulación nerviosa repetitiva y el bloqueo del impulso observado en la electromiografía de fibra única. Además, la variabilidad en cuanto al momento en que el potencial de la placa terminal alcanza el umbral del potencial de acción explica el *jitter* neuromuscular observado en la electromiografía y la variación latido a latido de los potenciales de acción de unidades motoras individuales que a veces se evidencia en los registros electromiográficos obte-

nidos con electrodos de aguja concéntrica o monopolar de pacientes con afección muscular moderada o grave.

ESTUDIOS DE CONDUCCIÓN NERVIOSA

Siempre que se sospeche la existencia de alguna enfermedad de la unión neuromuscular se deben realizar estudios neurográficos estándares. En esos pacientes, las velocidades de conducción, las latencias motoras distales y las respuestas tardías suelen ser normales. La amplitud del potencial de acción muscular compuesto (CMAP, por su sigla en inglés) o el área del pico negativo para un único estímulo se encuentran preservados en los trastornos postsinápticos (a menos que la enfermedad sea muy grave), mientras que en general son reducidos en los trastornos presinápticos (por ej., LEMS y botulismo).

En algunos síndromes miasténicos congénitos (por ej., el síndrome del canal lento o la deficiencia congénita de colinesterasa en la placa terminal), al igual que después de la exposición a fármacos o neurotoxinas inhibidores de la acetilcolinesterasa, una estimulación nerviosa única provoca más de un CMAP¹. En esa situación, el potencial de la placa terminal se prolonga anormalmente y permanece por encima del umbral de potencial de acción durante todo su período refractario. Cada respuesta es menor que la anterior y desaparece una vez que la amplitud del potencial de la placa terminal queda por debajo del umbral del potencial de acción.

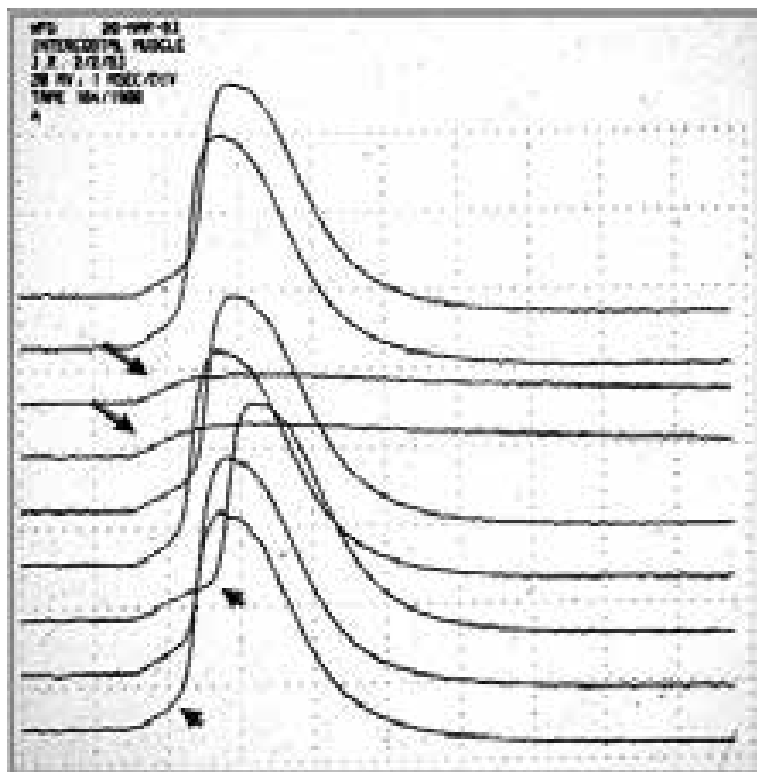


Figura 17-1. Diagrama de mapa de bits secuencial del registro intracelular de nueve potenciales de acción, tomado de una muestra de músculo intercostal correspondiente a un paciente miasténico, en el que se observan el *jitter* neuromuscular y el bloqueo del impulso. Nótese la variación en el ascenso hasta el pico del potencial de la placa terminal y su relación con el *jitter* neuromuscular (flechas cortas). El bloqueo del impulso (trazos 3 y 4; flechas largas) ocurre cuando el potencial de la placa terminal no alcanza el umbral crítico necesario para generar un potencial de acción. (Copyright JF Howard, Jr.)

ELECTROMIOGRAFÍA INTRAMUSCULAR

En los pacientes con presunta MG u otros trastornos de la transmisión sináptica, se realizan electromiografías intramusculares con electrodos de agujas convencionales con la finalidad de descartar enfermedades concomitantes o que puedan asemejarse a la MG (y el LEMS), tales como afecciones de las neuronas motoras, neuropatías periféricas o miopatías inflamatorias u oculares. Cuando existe un trastorno de la transmisión neuromuscular pre-sináptico o postsináptico y no hay ningún trastorno neuromuscular concomitante, la electromiografía demuestra

una variación en la configuración de los potenciales de acción de las unidades motoras con las descargas consecutivas (fig. 17-2). Este patrón es consecuencia de la falla intermitente de la transmisión sináptica (bloqueo del impulso) de algunas de las fibras musculares que componen el potencial de acción de la unidad motora. La manera más sencilla de reconocerlo es identificando una variación en la amplitud de un potencial de acción de la unidad motora aislado con una velocidad de barrido baja. Esa anomalía se puede revertir parcial o completamente en los pacientes con MG mediante la administración de edrofonio. No se debe confundir con el hallazgo propio de los casos de reinervación, en los que la causa

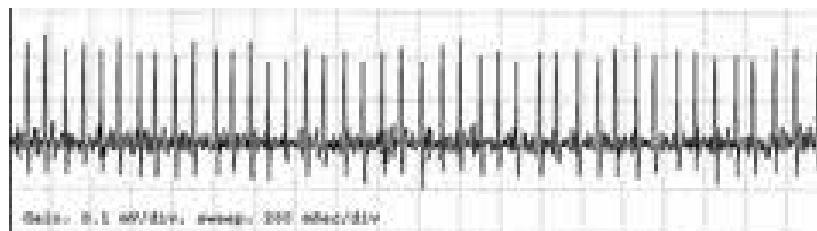


Figura 17-2. Electromiografía con electrodo de aguja concéntrica del músculo bíceps braquial de un paciente miasténico. Nótese la marcada variación en la amplitud del potencial de acción con descargas consecutivas, debida a la falla intermitente de la transmisión neuromuscular en las placas terminales de la unidad motora. Calibración: 0,1 mV y 200 microsegundos por segmento. (Copyright JF Howard, Jr.)

de la inestabilidad de la unidad motora es la presencia de placas motoras inmaduras. Los pacientes con reinervación presentan potenciales de acción de la unidad motora prolongados y grandes. En los individuos con LEMS, y en menor medida en aquellos con botulismo, es posible observar un aumento progresivo de la amplitud de la envolvente electromiográfica durante una contracción sostenida, debido a la facilitación de la liberación de acetilcolina en la terminal nerviosa.

En los infrecuentes casos de MG aguda o grave, cabe la posibilidad de encontrar potenciales de fibrilación, por lo general en los músculos paravertebrales.² También es posible que haya potenciales de fibrilación, debidos a un déficit de plectina, en los pacientes con LEMS grave, botulismo y síndromes miasténicos congénitos.³⁻⁵ Sin embargo, hasta que se demuestre lo contrario, el electromiografista debe leer esos potenciales como un indicio de la existencia de un posible proceso de desfiguración asociado. El patrón de interferencia en los pacientes con MG en general es completo, si bien con la contracción sostenida es posible que se reduzca la amplitud de la envolvente, a medida que se fatiga el músculo y se bloquea el impulso.

La electromiografía intramuscular o de aguja es de gran ayuda cuando se sospecha que el paciente tiene MG con anticuerpos dirigidos contra la quinasa específica de músculo (MuSK, por su sigla en inglés), dado que registra cambios en los potenciales de la unidad motora (tanto miopáticos como neuropáticos) en los músculos clínicamente afectados, y en particular en los que se encuentran atrofiados.^{6,7} Se debe considerar que los pacientes con miopatía aislada de los extensores del cuello o insuficiencia respiratoria podrían presentar resultados electrodiagnósticos normales en las extremidades. Por lo tanto, es importante examinar los músculos afectados clínicamente.

ESTIMULACIÓN NERVIOSA REPETITIVA

La estimulación repetitiva de nervios motores es útil en una amplia variedad de trastornos clínicos de la unión neuromuscular y es la prueba electrodiagnóstica más utilizada para la evaluación de la transmisión neuromuscular. La obtención de resultados anormales, sin embargo, no permite diagnosticar trastornos clínicos específicos, ya que se pueden presentar en pacientes con esclerosis múltiple, afección de las neuronas motoras, neuropatías periféricas, radiculopatía o enfermedad primaria de la membrana muscular, así como en aquellos con trastornos primarios de la unión neuromuscular, tales como MG, LEMS, envenenamiento causado por artrópodos, botulismo, síndromes miasténicos congénitos o alteración de la transmisión neuromuscular causada por medicamentos de uso común (por ej., antibióticos) o neurotoxinas (por ej., organofosforados).⁸⁻²⁰

Principios generales

La técnica de estimulación nerviosa repetitiva sólo difiere de la utilizada en las neurografías convencionales en la aplicación de trenes de estímulos o estímulos pareados, el uso de ejercicio de acondicionamiento y la inmovilización cuidadosa de la extremidad para reducir los artefactos por movimiento. La metodología consiste en estimular un nervio periférico con un estímulo supramáximo (aproximadamente un 50% mayor que la intensidad de la estimulación máxima necesaria para activar todas las fibras nerviosas) y registrar la respuesta del CMAP con un electrodo activo de superficie (E1) ubicado sobre el vientre del músculo y un electrodo de referencia (E2) colocado sobre su tendón. La amplitud del pico negativo y el área de respuesta del CMAP es una medida de la cantidad de fibras musculares activadas por el estímulo nervioso y, por lo tanto, un indicador de la efectividad sináptica. Es importante que la amplitud y el área sean concordantes, ya que una discrepancia entre ambas implica que existe un problema técnico. En la experiencia del autor, hay muchos factores técnicos (por ej., cancelación de la fase variable, repolarización, fatiga de la fibra muscular y configuración del filtro) que generan registros de mala calidad. No se debe usar el área del pico negativo para evaluar la facilitación, como han sugerido algunos autores.²¹

El decremento se define como el cambio porcentual que surge de comparar la amplitud o área del pico negativo entre el quinto potencial (o el cuarto, o el más bajo) y el primer potencial. Se puede calcular por medio de la siguiente fórmula:²²⁻²⁴

$$\% \text{ de decremento}_n = (1 - (\text{potencial}_n / \text{potencial}_1)) \times 100\%$$

Se debe utilizar la estimulación supramáxima porque de lo contrario se obtendrá un resultado falso positivo debido a un seudodecremento.

La facilitación se calcula mediante la siguiente fórmula:

$$\% \text{ de facilitación}_n = ([\text{potencial}_n / \text{potencial}_1] - 1) \times 100\%$$

en la que n es el número de potencial con el que se compara el primer potencial.

Hay una cierta variación de criterios entre laboratorios para determinar cuándo existe una anomalía.²⁴ La mayoría de los electromiografistas aceptan un decremento mayor que 10% o una facilitación mayor que 100% con respecto a la respuesta inicial del CMAP. Oh propuso que para el LEMS se utilizara un valor $\geq 60\%$ como criterio de facilitación posterior al ejercicio.²⁵

Selección del músculo

Idealmente, deberían ser evaluados los músculos con compromiso clínico, pero esto a veces se torna complicado. Los músculos más grandes son más difíciles de inmo-

vilizar y, por lo tanto, cabe la posibilidad de que el movimiento genere artefactos debidos al desplazamiento de los electrodos de estimulación o de registro. Los músculos más pequeños (por ej., los de la mano) se pueden inmovilizar con más facilidad, pero no suelen estar implicados clínicamente y a menudo no presentan ninguna anomalía, a menos que se encuentren bastante débiles. La bibliografía sobre las pruebas de estimulación nerviosa repetitiva es heterogénea y, dado que no permite trazar estimaciones específicas de sensibilidad y especificidad, se debe interpretar con cautela. De todos modos, se pueden hacer generalizaciones que ayudarán al electromiografista en el desarrollo de una estrategia de diagnóstico (tabla 17-1).

El músculo abductor del meñique se puede inmovilizar y examinar fácilmente. Los pacientes toleran bien los estudios en ese músculo. El abductor corto del pulgar es más difícil de inmovilizar debido al movimiento secundario a la contracción tenar. La estimulación de nervios profundos requiere un estímulo de alta intensidad, que para el paciente puede ser incómodo y poco tolerable. El malestar causado por la estimulación se puede reducir con el uso de electrodos de aguja monopolar (por ej., estimulación del nervio musculocutáneo con registro del bíceps braquial). No obstante, estas técnicas a menudo producen artefactos por movimiento cuando son examinados grandes músculos. Del mismo modo, la estimulación del plexo braquial provoca la contracción de varios músculos e induce un artefacto por movimiento en el registro. En cambio, la estimulación selectiva del nervio accesorio con registro del músculo trapecio superior suele ser bien

tolerada, es fácil de realizar, requiere un estímulo de baja intensidad y es una excelente opción para un músculo proximal.^{14,26} Este estudio se puede realizar con el paciente sentado o acostado. Si se lo practica en los músculos faciales (nasal u orbicular de los ojos) tiende a ser incómodo; sin embargo, la ventaja de estos músculos es que ofrecen un mayor rendimiento diagnóstico para enfermedades bulbares y, quizás, oculares.²⁷⁻³⁰ Para registrar la actividad desde el vientre del músculo masetero, se puede utilizar un electrodo de aguja monopolar, el cual se inserta entre el arco cigomático y la incisura mandibular, unos 2 cm por delante de la oreja.^{31,32} A pesar de que la MG en general se asocia con anomalías en los músculos proximales, los electromiografistas suelen comenzar la evaluación en un músculo distal de la mano para que el paciente experimente mayor comodidad. Es poco frecuente que se presente una anomalía en un músculo distal de una extremidad si el estudio tuvo resultados normales en una ubicación más proximal.²⁸

Es escasa la bibliografía basada en evidencia con respecto a la sensibilidad y la especificidad de la estimulación nerviosa repetitiva en el diagnóstico de la MG. No hay datos suficientes para correlacionar las anomalías de combinaciones específicas de músculos y nervios y la gravedad clínica de la enfermedad, ni se conoce la cantidad de combinaciones que hace falta examinar a fin de lograr una exactitud diagnóstica máxima.²⁷ En general, la especificidad de la estimulación nerviosa repetitiva es muy alta (aproximadamente 95%) tanto para la MG ocular como para la generalizada, mientras que su sensibilidad, cuando

Tabla 17-1. Comparación de las características de las alteraciones presinápticas y postsinápticas con estimulación nerviosa repetitiva

Ubicación del trastorno	Tren de estimulación	Frecuencia de estimulación	Hallazgos	Duración del ejercicio	Hallazgos esperados
Presináptico	5-10 estímulos	2-5 Hz	>10% de decremento Amplitud del CMAP reducida	10 segundos	Facilitación postactivación >100% inmediatamente después del ejercicio
	Estimulación durante 5-10 segundos	20-50 Hz	>60% de aumento en la amplitud del CMAP dentro del tren		
Postsináptico	5-10 estímulos	2-5 Hz	>10% de decremento Amplitud del CMAP normal	60 segundos	Agotamiento postactivación 3-4 minutos después del ejercicio
				10 segundos	Recuperación del decremento inmediatamente después del ejercicio

se examinan músculos afectados clínicamente, es inferior al 30% en el primer caso y se aproxima a 80% en el segundo.²⁷

Inmovilización

Es de vital importancia inmovilizar no sólo el músculo que se va a examinar, sino también los electrodos utilizados para estimular el nervio. La manera más frecuente de distinguir los artefactos por movimiento del músculo de los artefactos por movimiento de los electrodos es la ocurrencia de un cambio abrupto en la configuración de la onda durante un tren de estímulos. La falta de inmovilización del músculo estudiado también puede derivar en una respuesta pseudodecreciente debida a la estimulación submáxima del nervio.²² Los artefactos por movimiento no son tan probables con frecuencias de estimulación más bajas, ya que el músculo vuelve a su estado de relajación antes de la siguiente contracción. Una frecuencia de estimulación mayor tiene más probabilidades de inducir esos artefactos, principalmente porque el paciente contrae el músculo a causa del malestar. Es posible que la estimulación tetánica, además de producir incomodidad, altere la configuración de la onda debido a un cambio en el volumen de conducción a través del músculo, originada por el cambio de su forma. El uso de férulas comerciales para restringir el movimiento puede ser bastante útil, pero en la mayoría de los casos, para las frecuencias de estimulación utilizadas en gran parte de los laboratorios, es suficiente que el examinador preste la atención que corresponde a la posición y la inmovilización de la extremidad. A menudo, el electromiografista sólo tiene que sostener suavemente la mano del paciente en su lugar durante el registro de músculos de la mano; al obtener un registro del músculo trapecio, el paciente debe poner los dedos debajo de la cadera, si está en posición supina, o tocar la parte inferior de la silla, sin agarrarla, si está sentado.

Temperatura

Es sabido que el aumento de la temperatura empeora la debilidad de los pacientes con MG, por lo que es importante controlar la temperatura intramuscular al realizar pruebas electrodiagnósticas de la transmisión neuromuscular.^{33,34} Antes de llevar a cabo la estimulación nerviosa repetitiva, se deben calentar las extremidades del paciente hasta por lo menos 32 °C (piernas) y 34 °C (brazos). Hay autores que sugieren que la temperatura se debe aumentar aun más (42 °C) para lograr un resultado óptimo, pero esto no está confirmado.^{35,36} En la mayoría de las situaciones, no es neces-

sario calentar los músculos de los hombros y la cara. Para el calentamiento muscular, se puede sumergir la extremidad que se va a estudiar en un recipiente con agua caliente o utilizar un calentador infrarrojo o un radiador con termostato. Si la extremidad no entra en calor adecuadamente, se podría generar un enmascaramiento del decremento de la respuesta en los pacientes con trastornos de la transmisión neuromuscular, ya que los cambios de temperatura, aunque sólo sean de unos pocos grados centígrados, pueden revertir las disminuciones leves (fig. 17-3).^{37,38} Si el músculo está frío, se corre el riesgo de diagnosticar mal los trastornos presinápticos, dado que la amplitud del CMAP será grande y la respuesta facilitadora estará enmascarada (fig. 17-4). No se comprende cabalmente el mecanismo por el cual esto ocurre. Algunos autores postulan que es consecuencia de un incremento en la amplitud del potencial de la placa terminal y la prolongación de la duración de ese potencial, presumiblemente debidos a una alteración en la conductancia del canal iónico.³⁷ Otros sugieren que el enfriamiento potencia la transmisión neuromuscular ya que mejora el envío de transmisores y la presentación del neurotransmisor en el sitio de liberación de la terminal nerviosa, reduce la hidrólisis de la acetilcolina (ACh) y aumenta la sensibilidad del receptor del neurotransmisor.³⁹⁻⁴¹

Frecuencias de estimulación

Normalmente, las tasas de estimulación utilizadas son 1, 2, 3 o 5 Hz. Según Desmedt, con tasas de entre 3 y 5 Hz es más probable que se produzca un decremento de la respuesta en los casos de MG, por la menor liberación cuántica de ACh con un tren de estímulos.⁴² Ningún autor ha encontrado diferencias entre la estimulación a 2 y a 3 Hz.⁴³ Otros creen que las tasas de estimulación inferiores a 7 Hz pueden pasar por alto las respuestas decrecientes.⁴⁴ Las tasas de estimulación superiores a 10 Hz suelen producir artefactos y se deben evitar, a menos que se utilice estimulación de corta duración

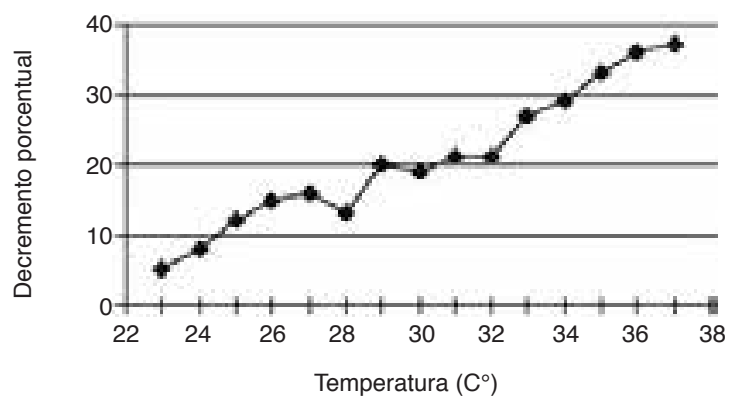


Figura 17-3. Cambio en el decremento porcentual, en un paciente con MG generalizada, al variar la temperatura intramuscular de 23 °C a 37 °C. El decremento porcentual es mayor conforme aumenta la temperatura. (Copyright JF Howard, Jr.)

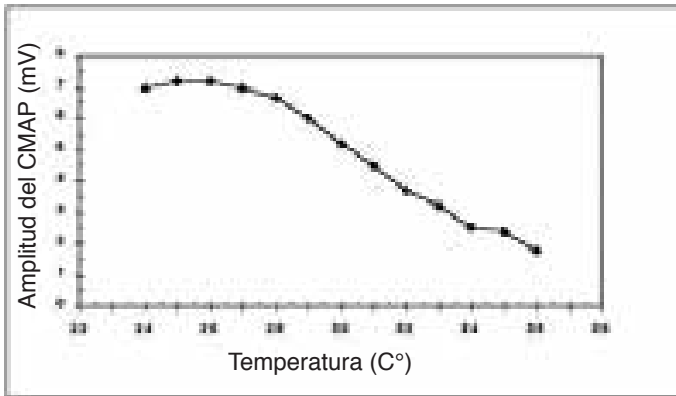


Figura 17-4. Reducción de la amplitud del CMAP (de 7 mV a 2 mV) en el abductor del meñique de un paciente con LEMS al variar la temperatura de 24 °C a 26 °C. La amplitud normal es mayor que 4,5 mV. No se observa ninguna respuesta anormal hasta que la temperatura intramuscular llega a 32 °C. (Copyright JF Howard, Jr.)

y alta frecuencia para demostrar la presencia de un trastorno presináptico de la transmisión neuromuscular, como LEMS o botulismo. Las tasas de estimulación excesivamente rápidas o la coexistencia de contracciones musculares voluntarias pueden producir un aumento de la amplitud del CMAP con una reducción de la duración del potencial, sin modificar el área del pico negativo. Este fenómeno denominado “seudofacilitación” ocurre como consecuencia de una mayor sincronización de la velocidad de propagación de las fibras musculares.⁴⁵ En individuos normales, la amplitud del CMAP no experimenta ningún cambio con tasas de estimulación bajas y podría tener un mínimo aumento (seudofacilitación) con tasas de estimulación de 5 Hz o más.

Con mayores frecuencias de estímulos (40-50 por segundo), ocurre una leve facilitación de la amplitud del CMAP durante los primeros 10 estímulos y, luego, se observa una respuesta constante (fig. 17-5).

En el pasado, se utilizaban estimulaciones supramáximas pareadas con intervalos variables entre estímulos para evaluar la transmisión neuromuscular.⁴⁶ Esta técnica implica un gran esfuerzo y no ofrece ninguna ventaja, si se la compara con la estimulación nerviosa repetitiva.

Técnicas de activación y medidas utilizadas para provocar estímulos

El rendimiento diagnóstico de la estimulación nerviosa repetitiva se

puede aumentar mediante una serie de técnicas de activación u otras medidas de provocación de estímulos. Esto es necesario, ya que no todos los músculos muestran el mismo grado de anormalidad. No obstante, estas técnicas pueden generar artefactos, ya que muchas requieren el movimiento de las extremidades, frecuencias rápidas de estimulación o procedimientos nocivos. El desarrollo de la electromiografía de fibra única volvió obsoletas algunas técnicas (por ej., producir una isquemia en las extremidades o administrar curare), por lo que no se describirán aquí.^{47,48}

El procedimiento de activación muscular más utilizado consiste en pedirle al paciente que contraiga el músculo al máximo durante 10-60 segundos, o aplicar un tren de estímulos de alta frecuencia. Tales esfuerzos producen acumulación de calcio en la terminal nerviosa, lo cual moviliza

la liberación de ACh. Si existe un trastorno presináptico, ocurre un marcado aumento de la amplitud del CMAP. Este fenómeno se denomina “facilitación posactivación” o “facilitación posejercicio”. Después de una contracción voluntaria máxima o una estimulación tetánica, se produce una depresión de la excitabilidad de la placa terminal. Esa respuesta se observa con mayor frecuencia entre 2 y 4 minutos después del ejercicio y se conoce como “agotamiento posactivación” o “agotamiento posejercicio”. En términos electrofisiológicos, el fenómeno está acompañado por un empeoramiento del decremento de la respuesta, en comparación con los valores previos al ejercicio. En al-

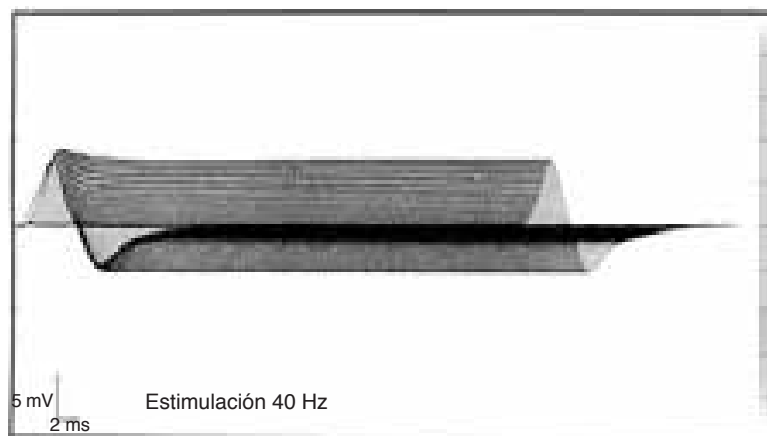


Figura 17-5. Tren de 189 estímulos a 40 Hz en el músculo abductor del meñique de un sujeto normal. Nótese la amplitud inicial normal del CMAP (7,5 mV), el ligero aumento de dicha amplitud durante los primeros 10 estímulos (seudofacilitación) y la posterior respuesta constante. (Reproducida con autorización de la ref. 80.)

gunos pacientes, y en particular aquellos con enfermedad leve, el decremento anormal se podría observar sólo durante la etapa de agotamiento. Oh ha demostrado que el esfuerzo voluntario máximo durante 60 segundos es el mejor ejercicio para alcanzar el agotamiento posactivación.⁴⁹ Una recomendación constante de la American Association of Electrodiagnostic Medicine es dejar pasar al menos 5 minutos después del ejercicio, para asegurarse de que no haya ninguna anomalía en la unión neuromuscular.⁵⁰⁻⁵²

Respuesta al edrofonio

En la mayoría de los casos, el decremento de la respuesta observado con la estimulación nerviosa repetitiva mejora después de la administración intravenosa de edrofonio o la administración intramuscular de neostigmina. Sin embargo, con este último medicamento es mucho más difícil predecir el curso cronológico del efecto. De todas maneras, hay casos en los que la mejora no ocurre y el electromiografista debe tener cuidado al interpretar el resultado. Scopetta informó un caso paradójico, en el que la administración de edrofonio desenmascaró las respuestas decrecientes.⁵³ En pacientes con síndromes miasténicos congénitos (véase más adelante), la falta de respuesta o el empeoramiento permiten inferir que hay algún trastorno específico, como el relacionado con el gen Dok7, o alguna mutación de la subunidad épsilon.⁵⁴

Control de calidad de los estudios de estimulación nerviosa repetitiva

Como sucede con otras técnicas electrofisiológicas, el control de calidad es de suma importancia. El electromiografista debe ser capaz de revisar la forma de las ondas obtenidas en cada tren de estímulos, para garantizar que sean similares entre sí. Los movimientos de los electrodos, la estimulación submáxima y la contracción muscular producen cambios únicos en la configuración de la onda, que se pueden confundir con una respuesta creciente o decreciente (fig. 17-6). La revisión de un solo diagrama de trazos no otorga pistas sobre alteraciones en la forma de onda, por lo que tales diagramas no se deben tomar como única referencia para una evaluación precisa del estudio. Los decrementos aceptables o los

incrementos se caracterizan por la presentación de cambios similares o graduales en la amplitud del CMAP o la localización del área con mayor cambio entre el primer y segundo potencial (fig. 17-7). Los decrementos deberían ser reproducibles al repetir la prueba una vez transcurrido un período de descanso adecuado. Según la experiencia del autor, el error más frecuente que torna inútil este estudio es la falta de atención a los requisitos de temperatura. Éstos son fundamentales cuando se consideran los trastornos presinápticos de la transmisión neuromuscular.

ELECTROMIOGRAFÍA DE FIBRA ÚNICA

La electromiografía de fibra única es una técnica de registro muy selectiva, en la que se usa un electrodo de aguja concéntrica para identificar y registrar los potenciales de acción extracelulares de fibras musculares individuales.⁵⁵ La selectividad de la técnica es consecuencia de la pequeña superficie de registro (25 micrones de diámetro) que se expone en un puerto del lado del electrodo de registro, a 3 mm de la punta. La amplitud de las señales registradas con esta superficie disminuye rápidamente a medida que aumenta la distancia entre el electrodo y la fuente de se-

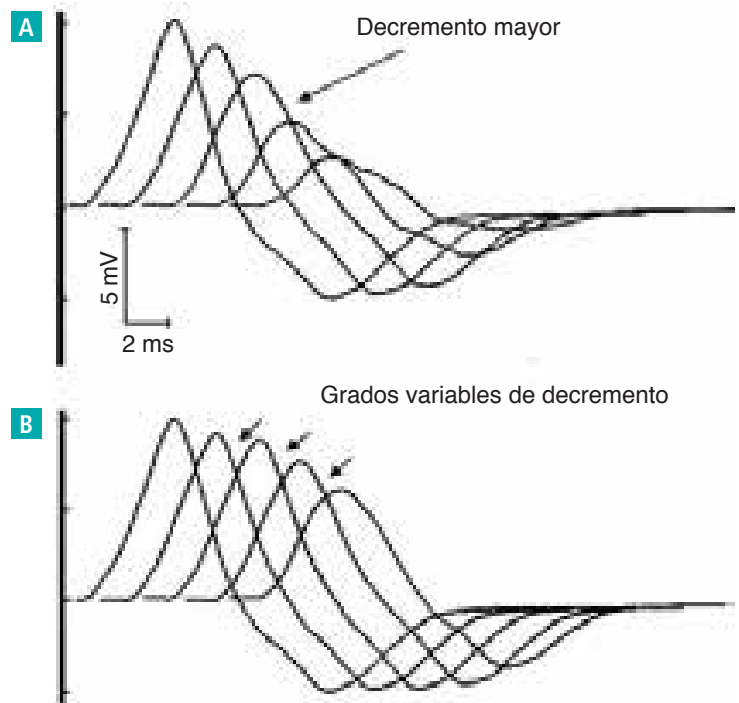


Figura 17-6. Artefactos frecuentes en la forma de la onda durante la estimulación nerviosa repetitiva, que se confunden con una verdadera anomalía. A) El mayor cambio no se produce entre el primer y el segundo potencial. B) Hay un cambio variable entre los potenciales sucesivos y no se observa el típico patrón envolvente (véase la fig 17-7). (Copyright JF Howard, Jr.)

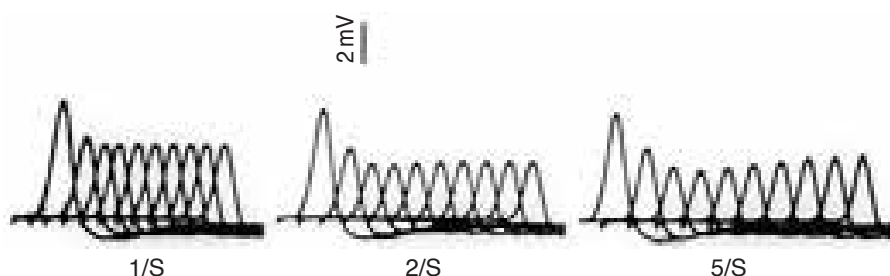


Figura 17-7. Decremento de las respuestas dependiente de la frecuencia, en un paciente con MG. Nótese que el cambio más grande siempre ocurre entre el primer y el segundo potencial y los intervalos posteriores son sucesivamente más pequeños, lo que crea un patrón envolvente gradual.

ñal. Por lo tanto, los potenciales de acción de las fibras musculares distantes son mucho más pequeños que los de las fibras cercanas. Las señales se registran con un filtro de “paso alto” (baja frecuencia) de 500 Hz, que incrementa la selectividad del registro, ya que los componentes de alta frecuencia de las señales electromiográficas son atenuados por la distancia en un grado mucho mayor que los componentes de baja frecuencia. Por lo tanto, el filtrado de los componentes de baja frecuencia excluye predominantemente las señales procedentes de fibras distantes y también ayuda a garantizar que haya señales iniciales estables. En Internet se encuentran disponibles excelentes videos sobre esta técnica (<http://www.sfemg.info/VideosIndex.aspx>).

En muchos países, está prohibido el uso de electrodos reutilizables, debido al presunto riesgo de transmisión de infecciones. Esto derivó en el desarrollo de técnicas para medir el *jitter* usando un electrodo de aguja concéntrica (véase más adelante).

Cuando el electrodo es posicionado para obtener el registro de dos o más fibras musculares en una unidad motora activada voluntariamente, puede haber variaciones en los intervalos de tiempo que transcurren entre los pares de potenciales de acción de esas fibras. Esa variación es el *jitter* neuromuscular, que en gran medida es producido por fluctuaciones en el tiempo que tardan los potenciales de la placa terminal de las uniones neuromusculares en alcanzar el umbral de generación del potencial de acción (véase la fig. 17-1).

El *jitter* es la medición electrofisiológica clínica más sensible del factor de seguridad de la transmisión neuromuscular.⁵⁶ Aumenta siempre que la relación entre el umbral del potencial de acción y el potencial de la placa terminal sea mayor que lo normal. Cuando la transmisión neuromuscular alcanza un determinado grado de alteración, los potenciales de acción del nervio no logran generar potenciales de acción en el músculo y la electromiografía de fibra única muestra un bloqueo intermitente del impulso. Cuando ese bloqueo ocurre en muchas placas terminales de un músculo, se manifiesta la debilidad clínica. La electromiografía de fi-

bra única puede demostrar la existencia de una transmisión neuromuscular anormal (expresada como un *jitter* aumentado) en músculos que son clínicamente normales y no presentan decremento con la estimulación nerviosa repetitiva. Por esta razón, es mayor su sensibilidad diagnóstica para detectar trastornos de la transmisión neuromuscular. El *jitter* varía entre las distintas placas terminales tanto de un mismo músculo como de músculos diferentes (observación personal del autor). A fin de obtener una muestra adecuada de la distribución del *jitter* dentro de un músculo, se deben medir al menos 20 pares de potenciales. En individuos normales, se observa un pequeño incremento del *jitter* conforme aumenta la edad.⁵⁷

Análisis del *jitter* neuromuscular

El *jitter* neuromuscular se puede medir a partir de registros electromiográficos de fibra única durante la activación voluntaria del músculo estudiado o durante la estimulación eléctrica del nervio. En el primer caso, el electrodo debe ubicarse de manera tal que se puedan registrar los potenciales de acción de dos o más fibras musculares de la misma unidad motora. Luego, se mide el *jitter* como la variación en la duración del intervalo entre los dos potenciales de acción del par (intervalo interpotencial). El *jitter* del par representa el *jitter* combinado de dos placas terminales. El *jitter* registrado durante la estimulación nerviosa se calcula como la variación en los intervalos entre el estímulo y los potenciales de acción de fibras musculares aisladas. Este *jitter* proviene de placas terminales únicas. Los valores de *jitter* calculados con estas dos técnicas difieren entre sí y se han desarrollado rangos de normalidad para cada una de ellas (véase más adelante).

La variación en los intervalos se puede expresar como el desvío estándar de una serie de intervalos interpotenciales. Sin embargo, es posible que los intervalos aumenten o disminuyan lentamente debido al movimiento del electrodo, el enfriamiento del músculo u otros factores, en cuyo caso el desvío estándar no es una medida exacta de la transmisión neuromuscular. A fin de minimizar los efectos

de estas tendencias, se puede calcular la diferencia consecutiva media (MCD, por su sigla en inglés) de intervalos interpotenciales sucesivos mediante la siguiente fórmula:

$$\text{MCD} = \frac{|IPI_1 - IPI_2| + \dots + |IPI_{n-1} - IPI_n|}{n - 1}$$

en la que IPI es el intervalo interpotencial (o el intervalo entre el estímulo y la respuesta, cuando se utiliza la estimulación nerviosa). Cuando esas tendencias están ausentes y los datos tienen una distribución gaussiana, la MCD equivale a 1,13 desvíos estándares.

En algunas situaciones, el intervalo interpotencial puede ser afectado por variaciones en la frecuencia de descarga de los estímulos. Es posible minimizar este efecto ordenando los intervalos interpotenciales según el intervalo interdescarga previo y, luego, calculando la media de las diferencias consecutivas en una nueva secuencia. Esto se denomina diferencia media de datos ordenados (MSD, por su sigla en inglés). Si el cociente entre la MCD y la MSD es superior a 1,25, cabe concluir que las variaciones en la frecuencia de descarga han contribuido al *jitter* y se debe usar la MSD para representar el *jitter* neuromuscular. Por el contrario, si el cociente oscila entre 0,8 y 1,25, se utiliza la MCD. Un cociente menor que 0,8 indica que hay tendencias en los datos, por lo que se debe utilizar la MCD. El efecto de la frecuencia de descarga de los estímulos sobre el *jitter* es más marcado cuando el intervalo interpotencial es extenso. Si no se puede calcular la MSD, el efecto se puede minimizar haciendo que el paciente mantenga una frecuencia de descarga constante durante la activación voluntaria, midiendo el *jitter* durante la estimulación nerviosa a una frecuencia constante, o excluyendo del análisis todo intervalo interpotencial superior a 4 milisegundos.

El *jitter* puede ser calculado con mayor precisión si los intervalos interpotenciales se miden directamente con un

contador de intervalos o un reloj. Prácticamente todos los electromiógrafos comerciales pueden medir los intervalos interpotenciales y calcular la MCD y la MSD. En la mayoría de los casos, es necesario que el electromiografista programe el umbral para detectar los potenciales de acción de interés y descartar toda señal indeseable. Algunos sistemas utilizan un algoritmo de detección de picos (por ej., Keypoint®) para identificar los potenciales de acción para el análisis del *jitter*. Sin embargo, ningún sistema puede distinguir automáticamente los falsos potenciales de descarga de los bloqueos reales, por lo que le corresponde al electromiografista realizar esa distinción e ingresarla en el registro. En casi ningún caso debería ocurrir un bloqueo del impulso con un *jitter* inferior a 100 microsegundos.

La gravedad de la anomalía de cada músculo estudiado se puede cuantificar mediante el cálculo individual de los siguientes parámetros:

- El *jitter* promedio de todos los pares de potenciales estudiados.
- El porcentaje de pares de potenciales en los que se observa un bloqueo.
- El porcentaje de pares de potenciales en los que el *jitter* es normal.

Se aprecian mejor la distribución y la gravedad del *jitter* y el bloqueo entre pares de potenciales dentro de un mismo músculo cuando los resultados se disponen en un gráfico (fig. 17-8).

Control de calidad de la electromiografía de fibra única

Para garantizar que se estén tomando las señales correctas, el electromiografista necesita corroborar que los datos obtenidos son los adecuados. Algunos sistemas almacenan las formas de

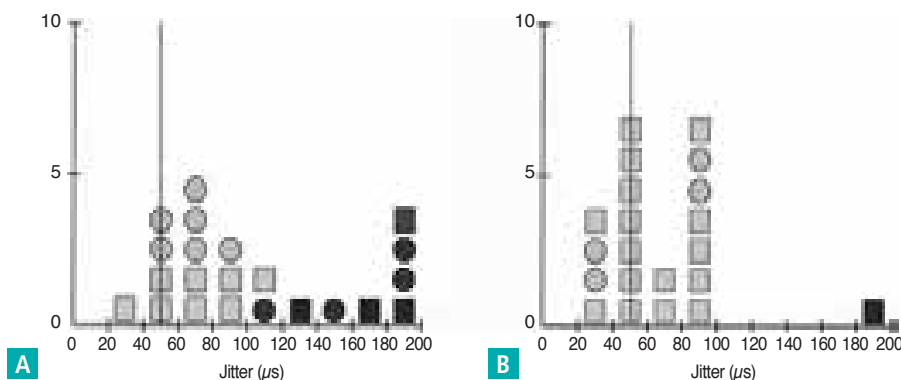


Figura 17-8. Histogramas del *jitter* del extensor común de los dedos de un paciente de 54 años con MG generalizada severa de inicio reciente. Cada símbolo representa el *jitter* medido en un par de potenciales. Los símbolos oscuros representan los potenciales con bloqueo del impulso. **A)** Histograma en el momento del diagnóstico, antes del tratamiento de la enfermedad. **B)** Histograma obtenido tras 8 meses de tratamiento con micofenolato de mofetilo y prednisona. (Copyright JF Howard, Jr.)

la onda y las vuelven a mostrar en una pantalla electrónica para que se las pueda revisar. Esto permite seleccionar y descartar las ondas que no resultan aceptables antes de hacer los cálculos finales. Algunos aparatos también muestran los intervalos interpotenciales mediante gráficos, que ayudan a ver la distribución de los datos e identificar posibles tendencias. También facilitan la detección de cualquier extremo que se aleje de la distribución esperada. Sin embargo, ningún sistema mide el *jitter* de forma totalmente automática, porque el electromiografista elige la señal que quiere analizar y determina su calidad. Para asegurarse de obtener datos válidos, el evaluador debe hacer un control de calidad durante toda la electromiografía.

Valores normales de *jitter*

Para muchos músculos, se han establecido los valores normales de *jitter* entre pares de potenciales y el *jitter* promedio de una población de pares de potenciales.^{57,58} A fin de determinar si un músculo es normal, hay que medir el *jitter* en 20 pares de potenciales. Se considera que el estudio es anómalo, si se cumple alguno de los siguientes criterios:

- La mediana de los *jitters* de todos los pares de potenciales registrados supera el límite superior del *jitter* promedio para ese músculo
- o
- el 10% o más de los pares de potenciales tiene un *jitter* que supera el límite superior de normalidad del *jitter* pareado en ese músculo.

En la mayoría de los estudios con resultados anormales, se cumplen ambos criterios. Por ejemplo, en una evaluación de 409 electromiografías de fibra única del músculo extensor común de los dedos de pacientes con MG, el 78% cumplió ambos criterios de anormalidad y sólo el 8% cumplió un solo criterio.⁵⁹

En algunos registros, el *jitter* es inferior a 10 microsegundos. Esto es infrecuente en pacientes con músculos normales y más frecuente en aquellos con miopatías. Estos valores bajos probablemente representan registros obtenidos de fibras musculares escindidas, cuyas dos ramas son activadas por una única unión neuromuscular. Tales registros no deben ser incluidos en el análisis.

Electromiografía de fibra única durante la microestimulación axonal

La manera más frecuente de investigar las fibras individuales es haciéndolo durante la activación voluntaria de los músculos. De vez en cuando es útil, y a veces es necesario, utilizar una segunda técnica denominada microestimulación axonal eléctrica.⁶⁰ Una de las ventajas de la estimulación eléctrica es que los estudios se pueden realizar en pacientes no cooperativos (bebés, niños pequeños, pacientes con temores y pacientes inconscientes) o en animales.⁶¹ Sin embargo, las dificultades técnicas de este

método son considerables, por lo que el electromiografista debe ser riguroso al momento de aplicarlo.

Para la estimulación, se inserta en el músculo, cerca de la zona de la placa motora terminal, un electrodo de aguja monopolar aislado y con la punta pelada. Cerca de allí, se coloca otro electrodo de aguja o de superficie que se utiliza como ánodo. La intensidad del estímulo se ajusta para producir una contracción pequeña, pero visible, en una parte del músculo. Por lo general, se requieren menos de 5 mA. A menudo se utiliza una frecuencia de estimulación de 2-10 Hz. El electrodo de la electromiografía de fibra única se inserta aproximadamente 2 cm hacia distal del cátodo en la parte espasmódica del músculo. A medida que aumenta la fuerza del estímulo, aparece una cantidad creciente de potenciales de acción de fibras individuales, al principio con un bloqueo intermitente y un *jitter* alto. Este aumento del *jitter* se debe a la estimulación subliminal. La medición se realiza cuando los posteriores aumentos de la intensidad del estímulo ya no disminuyen el *jitter* de un potencial de acción de una sola fibra particular. El *jitter* se mide entre el artefacto del estímulo y el potencial de acción.

El *jitter* valorado durante la estimulación axonal es menor que el que se mide durante la activación voluntaria del músculo, ya que sólo se calcula el aporte de placas terminales únicas. La relación teórica entre estos dos valores se expresa mediante la siguiente fórmula:⁶²

$$\text{MCD media (estimulación axonal)} = \text{MCD media (activación voluntaria)} / \sqrt{2}$$

El *jitter* normal determinado en el músculo extensor común de los dedos durante la estimulación axonal es de 40 microsegundos (para fibras musculares individuales) y 25 microsegundos (promedio de 30 fibras musculares).⁶⁰

Jitter obtenido con electrodos de aguja concéntrica

El riesgo de transmisión de infecciones vinculado con la reutilización de dispositivos médicos invasivos ha acrecentado el interés en los electrodos descartables de aguja concéntrica o monopolar para medir el *jitter*. El uso de agujas monopolares no es viable por la amplitud de su área de registro y porque incluyen en el registro otras actividades extrínsecas, al estar el electrodo de referencia fuera del área de registro. Hoy por hoy, los más adecuados son los electrodos pequeños de aguja concéntrica, con una superficie de registro elíptica de 0,019 μm^2 .⁶³ Debido a su mayor superficie de registro, el electrodo de aguja concéntrica tiene mayor probabilidad de producir una serie de errores técnicos, de lo cual no ha dado cuenta hasta ahora la bibliografía especializada. Esa misma característica también provoca un mayor efecto de desvío del campo eléctrico, con lo cual los potenciales registrados son menores que los obtenidos con un electrodo estándar para electromiografía

de fibra única. Además, la superficie de registro más grande “ve” más potenciales de acción de fibra única, lo que da como resultado una señal “sumatoria”. Este fenómeno es la mayor desventaja de la técnica. Entonces, la mayor amplitud de la superficie de registro, el registro de múltiples potenciales de acción de fibra única y la consecuente señal sumatoria conducen a una subestimación del *jitter*.⁶³ Es fundamental prestar atención a la separación de señales y la ausencia de variación de la forma para estar seguros de que se están registrando potenciales de acción de fibras únicas y no señales sumatorias o compuestas. Stålberg ha descrito los detalles de este procedimiento técnico.⁶³

Existen diferencias en las metodologías y los valores normales y, muchas veces, las propuestas están plagadas de errores técnicos. A partir de un estudio multicéntrico de amplio alcance y bien diseñado se han establecido los valores normales determinados por la electromiografía de fibra única con electrodo de aguja concéntrica mediante activación voluntaria o estimulación del músculo extensor común de los dedos, el occipitofrontal y el orbicular de los ojos.⁶⁴ Se han publicado pocos estudios acerca de la electromiografía de fibra única con electrodo de aguja concéntrica en presencia de algún trastorno de la unión neuromuscular. En general, todos los autores observaron que los valores arrojados por la electromiografía de fibra única con electrodo de aguja concéntrica aumentan en presencia de MG.⁶⁵⁻⁶⁸ Sólo se dispone de un estudio en el que se aplicaron ambas técnicas sobre un mismo músculo. Se comprobó que la electromiografía de fibra única con electrodo de aguja concéntrica obtuvo un valor 5,6 microsegundos más bajo que el medido por la electromiografía de fibra única con electrodo de aguja estándar.⁶³

Consideraciones técnicas

La mayoría de los pacientes adultos cooperan y permiten que las electromiografías de fibra única se lleven a cabo adecuadamente. Las molestias casi nunca son una limitación para la realización de esta prueba, ni siquiera cuando se evalúan varios músculos. Las posibles complicaciones

son las típicas de la electromiografía intramuscular, es decir, hemorragias menores e infecciones. Más allá de algún pequeño hematoma ocasional, el autor no ha tenido ninguna complicación con este procedimiento.

Si el paciente presenta temores, quizás no sea posible obtener registros apropiados de los músculos distales del brazo con activación voluntaria. En esos casos, suelen realizarse registros de los músculos faciales o músculos más proximales del brazo, y en especial del bíceps braquial. Como alternativa, también se puede registrar el *jitter* durante la estimulación nerviosa.

Los niños de más de 8-10 años también suelen cooperar y facilitan la realización del estudio. Si el paciente es un bebé o un niño que no coopera, se lo puede sedar o anestesiarse para evaluar el *jitter* durante la estimulación nerviosa, como se describió anteriormente. En la experiencia del autor, la anestesia con propofol da buenos resultados.

HALLAZGOS ELECTROMIOGRÁFICOS EN PACIENTES CON TRASTORNOS DE LA TRANSMISIÓN SINÁPTICA

MG autoinmune

Por lo general, en los individuos con MG, la amplitud del CMAP es normal, aunque puede estar un poco disminuida en los músculos muy debilitados. La estimulación con trenes de 2-7 Hz produce un decremento de la respuesta dependiente de la frecuencia, que se corrige parcialmente luego de la tercera o cuarta respuesta del tren, produciendo una curva en forma de U (véase la fig. 17-7). La facilitación posactivación puede aparecer tras períodos de 30-60 segundos de activación, pero en general está en el rango de 10 a 25% y rara vez supera el 50%. El agotamiento posactivación habitualmente se ve 3-4 minutos después de realizar ejercicio voluntario máximo durante 1 minuto (fig. 17-9). Es mucho más probable observar anor-

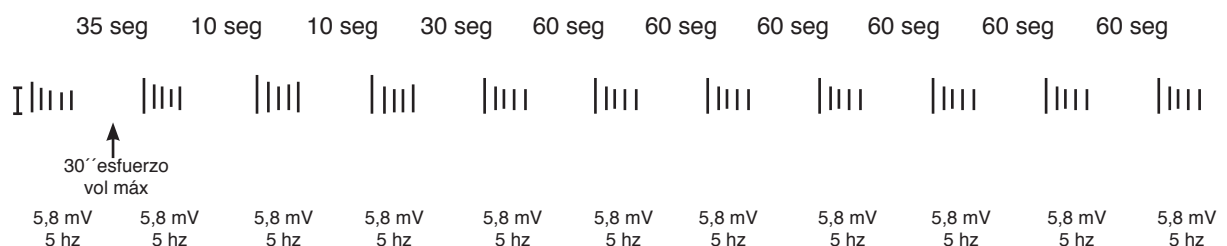


Figura 17-9. Ejemplo de estimulación nerviosa repetitiva en un paciente con MG, que deja en evidencia las características electrodiagnósticas de este trastorno. Se aplican trenes de 5 estímulos de 5 Hz a intervalos variables. Después del tren inicial hay 30 segundos de activación (contracción voluntaria máxima); luego, siguen trenes de 5 estímulos de 5 Hz durante 7 minutos. Nótese el decremento inicial de la respuesta (60%), la facilitación posactivación mínima (13%, al comparando la respuesta inicial del primer tren y la respuesta inicial del segundo) y el agotamiento posactivación, que se ve en los trenes séptimo y octavo (68% de decremento). Calibración: 5 mV por segmento. (Reproducida con autorización de la ref. 80.)

malidades en los músculos proximales, como el trapecio, o los faciales (por ej., nasal y orbicular de los ojos) que en los músculos distales de la mano o el pie.

Los registros de la electromiografía con aguja estándar demuestran una variabilidad latido a latido en la amplitud de los potenciales de acción de unidades motoras individuales (véase la fig. 17-2). La completitud del patrón de interferencia puede declinar tras la contracción continua de los músculos con debilidad moderada o grave debida a la falla dinámica de la transmisión sináptica en placas terminales individuales.

En los pacientes con MG, el hallazgo electromiográfico típico es que, en un mismo músculo, haya algunas placas motoras con *jitter* normal, otras con *jitter* alto y otras con *jitter* alto y bloqueo del impulso (fig. 17-10). Tal diversidad puede ocurrir incluso en las placas terminales de una misma unidad motora. La electromiografía de fibra única demuestra la alteración del *jitter* en casi todos los casos de MG (98%). La evaluación del músculo extensor común de los dedos deja en evidencia anomalías en la mayoría de los pacientes miasténicos, pero para alcanzar una sensibilidad diagnóstica máxima puede ser necesario el examen de otros músculos y, en particular, los que tienen mayor compromiso clínico.

No hay ningún músculo específico que presente una anomalía mayor y sistemática en todos los pacientes con MG. Los músculos evaluados se deben elegir en función de la distribución de la debilidad en el paciente. En presencia de síntomas o signos de debilidad de cualquier músculo de las extremidades, suele evaluarse primero el extensor común de los dedos. Su activación es fácil de lograr y no presenta gran variabilidad en relación con la edad. Se ha encontrado un *jitter* anormal en este músculo en el 89% de los pacientes miasténicos con debilidad de cualquier músculo de las extremidades y el 63% de aquellos con debilidad limitada a los músculos oculares.⁵⁹ Si el primer músculo evaluado es normal, debe examinarse otro músculo, seleccionado de acuerdo con la distribución clínica de la debilidad. De esta manera, se puede demostrar un aumento del *jitter* en el 98% de los pacientes con MG ocular y el 99% de los pacientes con debilidad de cualquier músculo de las extremidades.⁵⁹

En los pacientes cuyos síntomas se limitan a los músculos oculares, se deben examinar primero el

músculo occipitofrontal, el orbicular de los ojos o el orbicular de la boca. En más de 60% de los pacientes con MG ocular, se observa un *jitter* anormal en el extensor común de los dedos, lo que confirma que la anomalía fisiológica está más extendida de lo que puede determinar la evaluación clínica por sí sola. Aunque el estudio de los músculos del antebrazo arroje resultados normales, al examinar los músculos occipitofrontal y orbicular de los ojos aparecerán anomalías en el 98% de los casos.

No se puede concluir que el *jitter* es normal si antes no se examina algún músculo con compromiso clínico o, si la debilidad es puramente ocular, el músculo orbicular de los ojos o el orbicular de la boca. En los pacientes en los que la enfermedad es más grave, es más frecuente que el *jitter* sea anormal en cualquier músculo. Sin embargo, existe una marcada variabilidad de la anomalía dentro de cada grupo clínico, por lo que no se pueden realizar conclusiones sobre la gravedad de la enfermedad tomando en cuenta solamente la magnitud del *jitter*. En general, en los pacientes miasténicos, el *jitter* está elevado en los músculos con fuerza normal y reducido en los débiles. Asimismo, suele ser peor en los músculos faciales que en los de las extremidades, aunque en algunos pacientes ocurre lo contrario.

En la mayoría de los individuos miasténicos, los cambios en la gravedad de la enfermedad se correlacionan con cambios en el *jitter*. En dos tercios de los pacientes que empeoran entre dos electromiografías de fibra única consecutivas, la MCD aumenta por lo menos un 10% en el músculo evaluado. Por el contrario, en más de 80% de

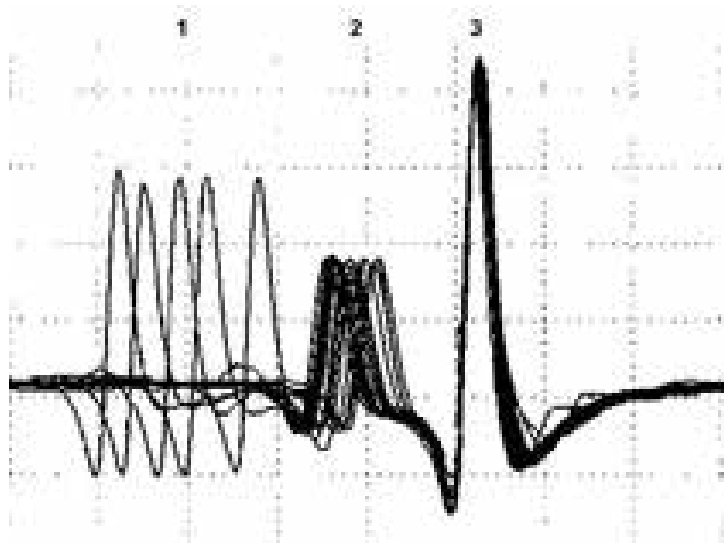


Figura 17-10. Electromiografía de fibra única del músculo extensor común de los dedos del antebrazo, en la que se ven 3 potenciales de acción de fibras musculares controladas por la misma neurona motora. El primer potencial muestra un *jitter* elevado y bloqueo del impulso; el segundo, un *jitter* elevado sin bloqueo del impulso; y el tercero, es el potencial de descarga. El decremento de la respuesta que se observa en el estudio de estimulación nerviosa repetitiva es equivalente al primer potencial (bloqueo del impulso). (Copyright JF Howard, Jr.)

los casos en los que la MCD cae al menos un 10%, se observa una mejoría clínica certera.⁵⁹ Por lo tanto, realizar electromiografías de fibra única en serie puede ser útil para predecir cambios en la gravedad de la enfermedad en determinadas circunstancias.⁶⁹ Aunque las decisiones terapéuticas siempre se deben basar en consideraciones clínicas, la valoración del *jitter* puede ser útil para conocer una parte del cuadro clínico.

En la opinión de este autor, los estudios de electromiografía de fibra única con aguja concéntrica se deben interpretar con cautela, porque suelen subestimar la gravedad de la anomalía. Por ese motivo, su utilidad es limitada en los casos de enfermedad leve. Además, para obtener estudios de alta calidad, hay que prestar atención a muchos aspectos técnicos; de lo contrario, es probable que los registros no sean de fibras únicas sino de señales compuestas, lo que causa un falso aumento del *jitter*.

MG con anticuerpos anti-MuSK

Para no pasar por alto las anomalías relevantes de esta enfermedad, es necesario examinar los músculos clínicamente afectados. En los pacientes miasténicos con anticuerpos anti-MuSK, los estudios neurográficos de las extremidades suelen arrojar resultados normales, pero el examen de los músculos axiales o faciales puede demostrar una reducción de la amplitud de los CMAP secundaria a atrofia. Realizar una electromiografía intramuscular es de suma importancia cuando se sospecha la existencia de MG con anticuerpos anti-MuSK, ya que permite registrar potenciales de unidad motora breves y de amplitud pequeña en los músculos atrofiados y clínicamente comprometidos.⁶ Es posible que en algunos pacientes se observen potenciales de fibrilación.⁵

Hay que tener en cuenta que pueden obtenerse resultados electrodiagnósticos normales al evaluar los músculos de las extremidades de los individuos con afección aislada de los extensores del cuello o insuficiencia respiratoria. Los hallazgos de la estimulación nerviosa repetitiva en los pacientes con MG con anticuerpos anti-MuSK siempre tienen su correlato en el fenotipo de la enfermedad.⁷⁰ A menudo, los estudios realizados en las extremidades indican que no existe decremento de la respuesta o, si lo hay, es desproporcionadamente más pequeño que el grado de debilidad muscular presente. Si se examinan múltiples músculos, los estudios arrojan resultados anormales en el 52% de los casos de MG con anticuerpos anti-MuSK versus el 69% de los casos de MG con anticuerpos anti-receptores de ACh.⁷⁰ Los músculos proximales y los faciales son los que presentan anomalías con mayor frecuencia.⁷¹ La electromiografía de fibra única es la mejor fuente de información, sobre todo cuando la estimulación nerviosa repetitiva tiene un resultado normal. Si se realiza una selección cuidadosa de los músculos involucrados, incluidos los de la región paravertebral, provee los resultados anormales esperados.^{5,72,73}

Síndromes miasténicos congénitos

Los síndromes miasténicos congénitos conforman un grupo heterogéneo de desórdenes estructurales genéticamente determinados de los componentes presinápticos, sinápticos y postsinápticos de la unión neuromuscular. La mayoría de ellos han sido muy bien dilucidados y resumidos por el profesor Andrew Engel.¹⁸ Las anomalías electrofisiológicas reflejan el fenotipo de estos trastornos, que en general comparten muchas características con los desórdenes presinápticos y postsinápticos prototípicos, es decir, el LEMS y la MG. Para diferenciar específicamente estos trastornos es necesario efectuar un estudio microfisiológico de la transmisión sináptica, un examen de la química molecular de las proteínas de la membrana y/o un análisis genético. Algunos tienen características electrodiagnósticas propias. La prolongación del potencial de la placa terminal, tal como la que ocurre en el síndrome del canal lento y la deficiencia congénita de acetilcolinesterasa, provoca un CMAP repetitivo después de una estimulación única; esto se debe a que el potencial de la placa terminal dura más que el período refractario del potencial de acción. Esas posdescargas suelen observarse en los músculos pequeños de la mano y el pie y son eliminadas por la estimulación repetitiva, a diferencia del artefacto, que persiste.

En los casos de deficiencia congénita de acetiltransferasa de colina (ChAT), se observa un decremento de la respuesta a frecuencias bajas de estimulación, que empeora con un estímulo continuo y prolongado de 5 o 10 Hz y 5 minutos de duración. Aunque la MG autoinmune severa y la deficiencia congénita de receptores de ACh pueden tener características similares, en el caso de la deficiencia de ChAT, el patrón de recuperación es muy prolongado y dura hasta 30 minutos.⁷⁴ Los resultados de la electromiografía de fibra única son parecidos a los obtenidos en presencia de otros trastornos de la unión neuromuscular. Los estudios neurográficos resultan normales y en la electromiografía intramuscular a menudo se ven potenciales de unidad motora normales o con pequeñas variaciones en su amplitud.

A veces, no es posible revertir el decremento de la respuesta con inhibidores de la acetilcolinesterasa. En tales situaciones, se debe considerar la existencia de síndromes congénitos tales como el síndrome del canal lento o el relacionado con el gen Dok7, o ciertas mutaciones de la subunidad épsilon.⁵⁴

Síndrome miasténico de Lambert-Eaton

La primera sospecha de LEMS aparece con la tríada clínica de debilidad, disfunción autonómica y falta o disminución del reflejo de estiramiento muscular. Excepto por una menor amplitud de los CMAP, los estudios neurográficos motores y sensoriales arrojan resultados normales. En la electromiografía intramuscular, muchas veces se observan

pequeños potenciales de acción de unidad motora, por lo que la enfermedad se puede confundir con una miopatía.⁷⁵ Para confirmar el diagnóstico del LEMS, la prueba más específica es la estimulación nerviosa repetitiva. La tríada electrofisiológica característica de los desórdenes presinápticos de la transmisión neuromuscular que se observa con la estimulación nerviosa repetitiva es: 1) una reducción de la amplitud del CMAP inicial; 2) un decremento de la respuesta a bajas frecuencias de estimulación (1 a 5 Hz); y 3) una marcada facilitación posactivación, luego de un breve período de contracción voluntaria máxima o una estimulación tetánica, y ausencia o casi ausencia de agotamiento posactivación (fig. 17-11). El decremento de las respuestas se ve mayormente con 3 estímulos por segundo y tiende a ser menor con frecuencias más altas (por ej., 5 estímulos por segundo). La facilitación posactivación ocurre típicamente cuando la amplitud del CMAP es mayor al doble de la inicial y es mucho más pronunciada que la observada en los desórdenes postsinápticos, aunque puede tener un aumento de sólo el 60%. Es importante que el músculo no sea ejercitado durante demasiado tiempo, ya que de esa manera se agota el neurotransmisor disponible para su liberación, lo que enmascara el efecto de facilitación. Mientras que para el estudio de los desórdenes postsinápticos es mejor realizar 1 minuto de ejercicio intenso, para este tipo de trastornos se necesitan a lo sumo 10 segundos. Con frecuencias de estimulación veloces se logra una respuesta facilitadora notoria, de más del 60%, y a veces mucho mayor (fig. 17-12).

En casi todos los pacientes con LEMS, la electromiografía de fibra única muestra *jitters* anormales. Asimismo, el *jitter* y el bloqueo, cualquiera sea el grado de debilidad muscular, suelen ser mayores que en los pacientes con MG. En presencia de anomalías neuromusculares presinápticas, como el LEMS y el botulismo, es común

que el *jitter* disminuya a medida que aumenta la frecuencia de descarga.⁷⁶ Sin embargo, no siempre es posible ver este efecto de la frecuencia de descarga en los pacientes con estas enfermedades; por otra parte, hay individuos con neuropatías o MG en los que el *jitter* y el bloqueo disminuyen con altas frecuencias de descarga en algunos pares de potenciales.⁷⁷ El efecto de la frecuencia de descarga se puede evaluar midiendo el *jitter* de un par de potenciales, mientras el paciente mantiene una frecuencia de activación baja y luego mientras mantiene una frecuencia mayor, o con técnicas de microestimulación axonal.

Botulismo

Las anomalías electrodiagnósticas que se observan en los pacientes con botulismo son muy parecidas a las que presentan aquellos con LEMS. Más allá de una disminución de la amplitud del CMAP, los estudios neurográficos son normales. La amplitud del CMAP en reposo se encuentra reducida prácticamente en todos los casos. En la electromiografía intramuscular, se observan potenciales de fibrilación, dado que hay denervación funcional en torno al músculo. Con frecuencias de estimulación bajas se ve un decremento de la una respuesta, pero esto puede estar enmascarado si la amplitud del CMAP está muy reducida. Con frecuencias de estimulación altas, o luego de una contracción isométrica máxima muy breve (si el paciente es capaz de realizarla), se observa un efecto de facilitación moderado. Ese efecto es más probable en los niños y puede estar ausente cuando la enfermedad se desarrolla en la adultez. En los adultos, la facilitación puede requerir una estimulación a alta frecuencia más prolongada (10-20 segundos). Además, es posible que la facilitación dure más (30-5 minutos) que con otros trastornos presinápticos. En general, el grado de la facilitación posactivación, que os-

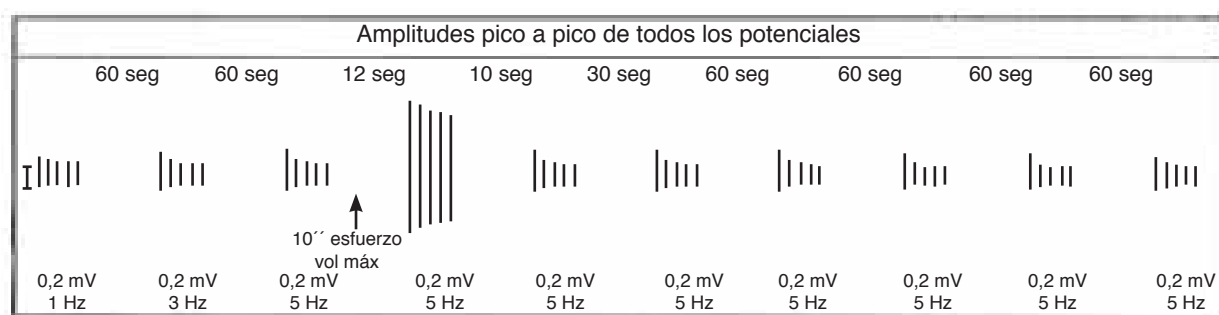


Figura 17-11. Ejemplo de estimulación nerviosa repetitiva en un paciente con LEMS, en el que se observan las características electrodiagnósticas de esta enfermedad. Se aplican trenes de 5 estímulos de 1, 3 y 5 Hz, seguidos de 10 segundos de activación (contracción voluntaria máxima), y luego trenes intermitentes de 5 estímulos de 5 Hz como máximo, durante 4,5 minutos. Nótese la baja amplitud inicial del CMAP (primer a tercer trenes), el decremento de la respuesta a bajas frecuencias de estimulación (primer a tercer trenes: 20, 40 y 40%) y la marcada facilitación posactivación después de la realización de ejercicio durante 10 segundos (167%, al comparar las respuestas iniciales del cuarto tren y el tercer tren). El agotamiento posactivación no se ve fácilmente, debido a las pequeñas respuestas de los CMAP. Calibración: 0,2 mV por segmento. (Reproducida con autorización de la ref. 80.)

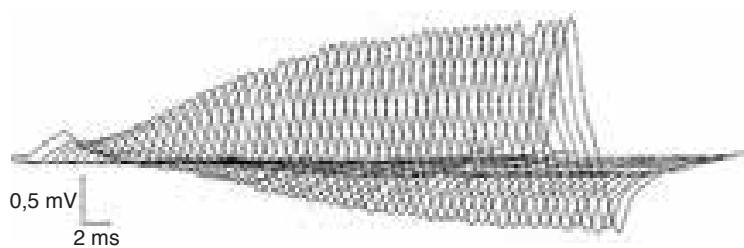


Figura 17-12. Respuestas a un tren de 50 estímulos de 50 Hz en un paciente con LEMS. Nótese la baja amplitud inicial del CMAP (0,3 mV) y la marcada facilitación (a 1,5 mV, 400%). Calibración: 0,5 mV y 2 milisegundos por segmento. (Reproducida con autorización de la ref. 80.)

cila entre 40 y 200%, es menor que el que se observa con el LEMS.⁷⁸ En los pacientes con botulismo no se detecta agotamiento posactivación.⁷⁹ En los registros de electromiografía de fibra única, se ven un *jitter* y un bloqueo del impulso desproporcionadamente más graves que los correspondientes a la MG y similares a los del LEMS.

COMPARACIÓN DE LAS TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO DE LA MG

Aproximadamente el 75% de los pacientes con MG generalizada y menos del 50% de los que padecen MG ocular presentan una disminución anormal de la respuesta en algún músculo de la mano o el hombro, en los estudios de estimulación nerviosa repetitiva.⁸⁰ La electromiografía de fibra única es la prueba más sensible para medir la transmisión neuromuscular; en efecto, arroja resultados anormales hasta en el 95% de los pacientes miasténicos.²⁷ Debido a su alta sensibilidad, puede identificar anomalías de la transmisión neuromuscular asociadas con enfermedades distintas de la MG o el LEMS, las cuales luego deben descartarse usando técnicas de electrodiagnóstico más convencionales. Asimismo, la electromiografía de fibra única es de gran utilidad para detectar anomalías de la transmisión neuromuscular en pacientes con MG leve o puramente ocular y sirve para descartar trastornos de la transmisión neuromuscular en general: la existencia de un *jitter* normal en presencia de debilidad muscular indica que no hay ningún trastorno de la transmisión sináptica.⁵⁹ Alrededor del 25% de los pacientes miasténicos no presentan niveles elevados de anticuerpos dirigidos contra el receptor de ACh, la MuSK ni la proteína 4 asociada con el receptor de lipoproteínas de baja densidad (LRP4), por lo que, en esos casos, este tipo de electromiografía puede ser de gran ayuda para confirmar o descartar el diagnóstico.

ESTRATEGIAS DE DIAGNÓSTICO

Cuando se sospecha que un paciente tiene un trastorno de la transmisión sináptica, el examen electrofisiológico debe ser un complemento del examen físico y la historia clínica. Por las razones mencionadas anteriormente, primero se deben realizar los análisis estándares de la conducción nerviosa y la electromiografía intramuscular. En un músculo ya precalentado, la respuesta del CMAP a un único estímulo brinda pistas sobre la naturaleza presináptica o postsináptica del problema.

La administración de inhibidores de la acetilcolinesterasa se debe suspender 72 horas antes del estudio (siempre que sea seguro), para reducir al mínimo el riesgo de enmascarar una anomalía de la transmisión neuromuscular.⁸¹

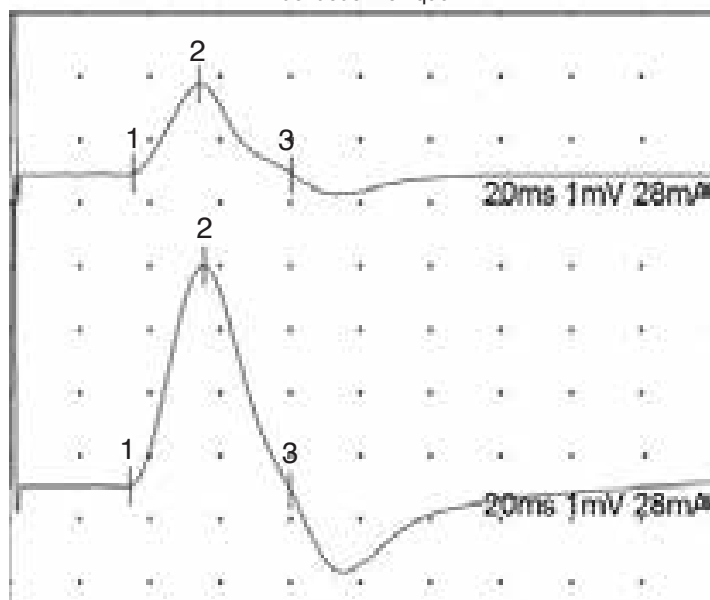
Cuando se sospecha que un paciente tiene MG, se deben realizar estudios de estimulación nerviosa repetitiva en un músculo afectado clínicamente, por lo que normalmente se eligen el trapecio, el orbicular de los ojos o el nasal. Si fuese necesario, se puede empezar con algún músculo distal de la mano (como el abductor del meñique) para que el paciente se acostumbre al procedimiento. Hay que tener en cuenta todas las advertencias anteriores, dado que es fundamental prestar cuidadosa atención a la técnica para lograr resultados óptimos. Si el resultado de esta prueba es normal, se debe realizar una electromiografía de fibra única con aguja monopolar o concéntrica. Los registros iniciales de los músculos del antebrazo casi siempre son anormales, pero si fuese necesario se debe evaluar un segundo músculo, seleccionado según la distribución clínica de la debilidad. Los resultados de un estudio no pueden ser considerados completamente normales hasta que se haya examinado un músculo clínicamente afectado o, si hay sospecha de MG ocular, el orbicular de los ojos.

El *jitter* también es anormal en presencia de enfermedades del nervio y el músculo, por lo que éstas se deben descartar mediante otros exámenes clínicos y electrofisiológicos antes de diagnosticar MG. Si existe alguna enfermedad neuronal o miopatía, un *jitter* elevado no es indicio de que también hay MG. Aunque infrecuentes, algunos casos de MG tienen resultados normales en la electromiografía de fibra única. No obstante, si el *jitter* es normal en un músculo con debilidad, la causa de ésta no es una anomalía de la transmisión neuromuscular.

Si mediante la estimulación nerviosa repetitiva se comprueba que existen anomalías en la transmisión neuromuscular, el hallazgo de un *jitter* anormal ya no agrega información útil para el diagnóstico, aunque proporciona valores de referencia que pueden ser comparados con los

Figura 17-13. Ejemplo de evaluación de un trastorno presináptico de la transmisión neuromuscular. El CMAP responde inicialmente con una disminución de su amplitud (1,4 mV) a un único estímulo supramáximo (trazo superior). Inmediatamente después de 10 segundos de ejercicio intenso, se observa una marcada facilitación en la amplitud del CMAP (3,5 mV, 150%), compatible con una anomalía presináptica de la transmisión neuromuscular (trazo inferior). En este caso, se podrían indicar más estudios formales de la transmisión neuromuscular. (Copyright JF Howard, Jr.)

Estudio de conducción motora del nervio cubital – Músculo abductor del dedo meñique



resultados de estudios posteriores. La electromiografía de fibra única es de gran ayuda clínica en los pacientes con presunta MG y niveles normales de anticuerpos contra el receptor de ACh, la MuSK o la LRP4, en los que otros estudios de transmisión neuromuscular resultan normales.

Las mediciones en serie del *jitter* pueden servir para controlar el curso de la enfermedad y evaluar el efecto del tratamiento, pero los resultados siempre deben ser interpretados teniendo en cuenta el cuadro clínico general.

Para confirmar el diagnóstico de la MG con anticuerpos anti-MuSK, en ocasiones es necesario realizar una electromiografía de fibra única con aguja monopolar o concéntrica en los músculos faciales o axiales. Ante la presunta presencia de LEMS, una forma sencilla de establecer el diagnóstico es dejar en reposo una extremidad precalentada y estimular el nervio una vez: si la amplitud del CMAP es baja, se realiza la activación voluntaria máxima del músculo durante 10 segundos, antes de estimular el nervio por segunda vez. En la mayoría de los casos, habrá una notoria facilitación, expresada en la amplitud del CMAP (fig. 17-13). A continuación se pueden realizar estudios más formales para corroborar que haya un decremento de la respuesta a frecuencias bajas de estimulación y una facilitación posterior al ejercicio o la estimulación tetánica.

Agradecimientos

Fuentes de financiación: Alexion Pharmaceuticals Inc. Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos. Institutos Nacionales de Salud (NIH) de Estados Unidos: Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos y Accidentes Cerebrovasculares (NINDS); Instituto Nacional de Artritis y Enfermedades Musculares y de la Piel (NIAMS).

Centro de Medicina Ambiental, Asma y Biología Pulmonar. UCB Biosciences.

Referencias

- Harper CM. Congenital myasthenic syndromes. *Semin Neurol* 2004;24(1):111-123.
- Barbieri S, Weiss GM, Daube JR. Fibrillation potentials in myasthenia gravis. *Muscle & Nerve* 1982;5S:50.
- Cruz MA, Anciones B, Ferrer MT, Diez TE, Perez Conde MC, Bescansa E. Electrophysiologic study in benign human botulism type B. *Muscle Nerve* 1985;8(7):580-585.
- Banwell BL, Russel J, Fukudome T, Shen XM, Stilling G, Engel AG. Myopathy, myasthenic syndrome, and epidermolysis bullosa simplex due to plectin deficiency. *J Neuro-pathol Exp Neurol* 1999;58(8):832-846.
- Sanders DB, El-Salem K, Massey JM, McConville J, Vincent A. Clinical aspects of MuSK antibody positive seronegative MG. *Neurology* 2003;60(12):1978-1980.
- Farrugia ME, Kennett RP, Hilton-Jones D, Newsom-Davis J, Vincent A. Quantitative EMG of facial muscles in myasthenia patients with MuSK antibodies. *Clin Neurophysiol* 2007;118(2):269-277.
- Padua L, Tonali P, Aprile I, Caliandro P, Bartocioni E, Evoli A. Seronegative myasthenia gravis: comparison of neurophysiological picture in MuSK+ and MuSK- patients. *Eur J Neurol* 2006;13(3):273-276.
- Patten BM, Hart A, Lovelace R. Multiple sclerosis associated with defects in neuromuscular transmission. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1972;35:385-394.
- Bernstein LP, Antel JP. Motor neuron disease: Decremental responses to repetitive nerve stimulation. *Neurology* 1981;31:202-204.
- Lambert EH. Defects of neuromuscular transmission in syndromes other than myasthenia gravis. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1966;135:367-384.

11. Subramony SH, Mitsumoto H, Mishra SK. Motor neuropathy associated with a facilitating myasthenic syndrome. *Muscle & Nerve* 1986;9:64-68.
12. Gilchrist JM, Sanders DB. Myasthenic U-shaped decrement in multifocal cervical radiculopathy. *Muscle & Nerve* 1989;12(1):64-66.
13. Dyken ML, Smith DM. An electromyographic diagnostic screening test in McArdle's disease and a case report. *Neurology* 1967;17:45-50.
14. Ma DM, Wasserman EJJ, Giebfried J. Repetitive stimulation of the trapezius muscle: Its value in myasthenic testing. *Muscle & Nerve* 1980;3:439-440.
15. Vroom FW, Jarrell MA, Maren TH. Acetazolamide treatment of hypokalemic periodic paralysis. Probable mechanism of action. *Archives of Neurology* 1938;32(6):385-392.
16. Swift TR, Greenberg MK. Miscellaneous neuromuscular transmission disorders. En: Brumback RA, Gerst J. *The Neuromuscular Junction*. New York: Futura, 1984, p. 295-340.
17. Gutmann L, Bodensteiner J, Gutierrez A. Electrodiagnosis of botulism. *Journal of Pediatrics* 1992;121:835.
18. Engel AG, Shen XM, Ohno K., Sine S.M. Congenital myasthenic syndromes. En: Engel AG. *Myasthenia Gravis and Myasthenic Syndromes*, 2nd edition. New York: Oxford University Press, 2012, p. 173-230.
19. Wright EA, McQuillen MP. Antibiotic-induced neuromuscular blockade. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1971;182:358-368.
20. Maselli RA, Soliven BC. Analysis of the organophosphate-induced electromyographic response to repetitive nerve stimulation: Paradoxical response to edrophonium and D-tubocurarine. *Muscle & Nerve* 1991;14:1182-1188.
21. Aiello I, Sau GF, Bissakou M, Patraskakis S, Tracis S. Standardization of changes in M-wave area to repetitive nerve stimulation. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1986;26(7):529-532.
22. Borenstein S, Desmedt JE. New diagnostic procedures in myasthenia gravis. En: Desmedt JE. *New Developments in Electromyography and Clinical Neurophysiology*. Basilea: Karger, 1973, p. 350-74.
23. Stålberg EV, Sanders DB. Electrophysiological tests of neuromuscular transmission. En: Stalberg E, Young RR. *Clinical Neurophysiology*. Severoaks, Kent: Butterworth and Co., 1981, p. 88-116.
24. Oh SJ. *Electromyography Neuromuscular Transmission Studies*. Baltimore: William & Wilkins, 1988, p. 1-304.
25. Oh SJ, Kurokawa K, Claussen GC, Ryan HF, Jr. Electrophysiological diagnostic criteria of Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Muscle Nerve* 2005;32(4):515-520.
26. Schumm F, Stohr M. Accessory nerve stimulation in the assessment of myasthenia gravis. *Muscle & Nerve* 1984;7:147-151.
27. Benatar M. A systematic review of diagnostic studies in myasthenia gravis. *Neuromuscul Disord* 2006;16(7):459-467.
28. Zambelis T, Kokotis P, Karandreas N. Repetitive nerve stimulation of facial and hypothenar muscles: relative sensitivity in different myasthenia gravis subgroups. *Eur Neurol* 2011;65(4):203-207.
29. Zinman LH, O'Connor PW, Dadson KE, Leung RC, Ngo M, Bril V. Sensitivity of repetitive facial-nerve stimulation in patients with myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2006;33(5):694-696.
30. Niks EH, Badrising UA, Verschuuren JJ, Van Dijk JG. Decremental response of the nasalis and hypothenar muscles in myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2003;28(2):236-238.
31. Rubin DI, Harper CM, Auger RG. Trigeminal nerve repetitive stimulation in myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2004;29(4):591-596.
32. Pavesi G, Cattaneo L, Tinchelli S, Mancina D. Masseteric repetitive nerve stimulation in the diagnosis of myasthenia gravis. *Clin Neurophysiol* 2001;112(6):1064-1069.
33. Rutkove SB. Effects of temperature on neuromuscular electrophysiology. *Muscle Nerve* 2001;24(7):867-882.
34. Schumm F, Stohr M. Accessory nerve stimulation in the assessment of myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 1984;7(2):147-151.
35. Rutkove SB, Shefner JM, Wang AK, Ronthal M, Raynor EM. High-temperature repetitive nerve stimulation in myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 1998;21(11):1414-1418.
36. Sener HO, Yaman A. Effect of high temperature on neuromuscular jitter in myasthenia gravis. *Eur Neurol* 2008;59(3-4):179-182.
37. Ricker K, Hertel G, Stodieck S. Influence of temperature on neuromuscular transmission in myasthenia gravis. *Journal of Neurology* 1977;216:273-282.
38. Howard JF. The diagnosis of myasthenia gravis and other disorders of neuromuscular transmission. En: Engel AG editor. *Myasthenia Gravis and Myasthenic Disorders*, 2nd edition. New York: Oxford University Press, 2012, p. 108-129.
39. Hubbard JI, Jones SF, Landau EM. The effect of temperature change upon transmitter release, facilitation and post-tetanic potentiation. *Journal of Physiology* 1971;216:591-608.
40. Foldes FF, Kuze S, Vizi ES, Deery A. The influence of temperature on neuromuscular performance. *Journal of Neural Transmission* 1978;43:27-45.
41. Harris JB, Leach GDH. The effect of temperature on endplate depolarization of the rat diaphragm produced by suxamethonium and acetylcholine. *J Pharm Pharmacol* 1968;20:194-198.
42. Desmedt JE. The neuromuscular disorder in myasthenia gravis 1. Electrical and mechanical response to nerve stimulation in hand muscles. En: Desmedt JE. *New Developments in Electromyography and Clinical Neurophysiology*. Basilea: Karger, 1973, p. 241-304.
43. Phillips LH. *Electromyography in myasthenia gravis*. Seminars in Neurology 1982;2:239-249.
44. Sun YT, Lin TS. Is the stimulation frequency of the repetitive nerve stimulation test that you choose appropriate? *Acta Neurol Taiwan* 2004;13(4):186-191.
45. Trontelj JV. Muscle fiber conduction velocity changes with length. *Muscle Nerve* 1993;16(5):506-512.
46. Gilchrist JM, Sanders DB. Double-step repetitive stimulation in myasthenia gravis. *Muscle & Nerve* 1987;10:233-237.
47. Temucin CM, Arsava EM, Nurlu G, Demirci M. Diagnostic value of double-step nerve stimulation test in patients with myasthenia gravis. *Clin Neurophysiol* 2010;121(4):556-560.
48. Ricker KW, Hertel G, Reuther P, Mertens HG. Repetitive proximal nerve stimulation and systemic curare test in myasthenia gravis. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1981;377:877-878.
49. Oh SJ, Nagai T, Kizilay F, Kurt S. One-minute exercise is

- best for evaluation of postexercise exhaustion in myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2014;50(3):413-416.
50. American Association of Electrodiagnostic Medicine Quality Assurance Committee. Practice parameter for repetitive nerve stimulation and single fiber EMG evaluation of adults with suspected myasthenia gravis or Lambert-Eaton myasthenic syndrome: summary statement. *Muscle Nerve* 2001;24(9):1236-1238.
 51. American Association of Electrodiagnostic Medicine Quality Assurance Committee. Literature review of the usefulness of repetitive nerve stimulation and single fiber EMG in the electrodiagnostic evaluation of patients with suspected myasthenia gravis or Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Muscle Nerve* 2001;24(9):1239-1247.
 52. Chiou-Tan FY, Gilchrist JM. Repetitive nerve stimulation and single-fiber electromyography in the evaluation of patients with suspected myasthenia gravis or Lambert-Eaton myasthenic syndrome: Review of recent literature. *Muscle Nerve* 2015 Sep;52(3):455-62.
 53. Scoppetta C, Casali C, D'Agostini S, La C, I, Parisi L. Repetitive stimulation in myasthenia gravis: decrementing response revealed by anticholinesterase drugs. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1990;75(2):122-124.
 54. Klein A, Pitt MC, McHugh JC, Niks EH, Sewry CA, Phadke R et al. DOK7 congenital myasthenic syndrome in childhood: early diagnostic clues in 23 children. *Neuromuscul Disord* 2013;23(11):883-891.
 55. Stålberg EV, Trontelj JV, Sanders DB. Single Fiber EMG. Fiskensbäcksil, Sweden: Edshagen Publishing House, 2010, p. 1-400.
 56. Sanders DB. Clinical impact of single-fiber electromyography. *Muscle Nerve* 2002;Suppl 11:S15-S20.
 57. Bromberg MB, Scott DM. Single fiber EMG reference values: reformatted in tabular form. AD HOC Committee of the AAEM Single Fiber Special Interest Group. *Muscle Nerve* 1994;17(7):820-821.
 58. Ad Hoc Committee of the AAEM SFEMG Special Interest Group. Single fiber EMG reference values: A collaborative effort. *Muscle & Nerve* 1992;15:151-161.
 59. Sanders DB, Howard JF. AAEE minimonograph #25: Single-fiber electromyography in myasthenia gravis. *Muscle & Nerve* 1986;9:809-819.
 60. Trontelj JV, Stålberg EV. Jitter measurement by axonal micro-stimulation. Guidelines and technical notes. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1992;85:30-37.
 61. Hopkins AL, Howard JF, Wheeler SJ, Korneay JN. Stimulated single fibre electromyography in normal dogs. *J Small Anim Pract* 1993;34:271-276.
 62. Trontelj JV, Stålberg EV, Mihelin M, Khuraibet A. Jitter of the stimulated motor axon. *Muscle Nerve* 1992;15:449-454.
 63. Stalberg EV, Sanders DB. Jitter recordings with concentric needle electrodes. *Muscle Nerve* 2009;40(3):331-339.
 64. Stalberg E, Sanders DB, Ali S, Cooray G, Leonardis L, Loseth S et al. Reference values for jitter recorded by concentric needle electrodes in healthy controls: A multicenter study. *Muscle Nerve* 2016 March;53(3):351-362.
 65. Ertas M, Baslo MB, Yildiz N, Yazici J, Oge AE. Concentric needle electrode for neuromuscular jitter analysis. *Muscle Nerve* 2000;23(5):715-719.
 66. Sarrigiannis PG, Kennett RP, Read S, Farrugia ME. Single-fiber EMG with a concentric needle electrode: validation in myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2006;33(1):61-65.
 67. Farrugia ME, Weir AI, Cleary M, Cooper S, Metcalfe R, Mallik A. Concentric and single fiber needle electrodes yield comparable jitter results in myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2009;39(5):579-585.
 68. Kouyoumdjian JA, Fanani AC, Stalberg EV. Concentric needle jitter on stimulated frontalis and extensor digitorum in 20 myasthenia gravis patients. *Muscle Nerve* 2011;44(6):912-918.
 69. Howard JF, Sanders DB. Serial single-fiber EMG studies in myasthenic patients treated with corticosteroids and plasma exchange. *Muscle & Nerve* 1981;4:254.
 70. Stickler DE, Massey JM, Sanders DB. MuSK-antibody positive myasthenia gravis: clinical and electrodiagnostic patterns. *Clin Neurophysiol* 2005;116(9):2065-2068.
 71. Oh SJ, Hatanaka Y, Hemmi S, Young AM, Scheufe ML, Nations SP et al. Repetitive nerve stimulation of facial muscles in MuSK antibody-positive myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2006;33(4):500-504.
 72. Nemoto Y, Kuwabara S, Misawa S, Kawaguchi N, Hattori T, Takamori M et al. Patterns and severity of neuromuscular transmission failure in seronegative myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76(5):714-718.
 73. Evoli A, Tonali PA, Padua L, Monaco ML, Scuderi F, Battocchi AP et al. Clinical correlates with anti-MuSK antibodies in generalized seronegative myasthenia gravis. *Brain* 2003;126(Pt 10):2304-2311.
 74. Kraner S, Laufenberg I, Strassburg HM, Sieb JP, Steinlein OK. Congenital myasthenic syndrome with episodic apnea in patients homozygous for a CHAT missense mutation. *Arch Neurol* 2003;60(5):761-763.
 75. Komatsu T, Bokuda K, Shimizu T, Komori T, Koide R. Pseudomyopathic changes in needle electromyography in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Case Rep Neurol Med* 2013;2013:369278 Epub Jul 18.
 76. Schwartz MS, Stalberg E. Myasthenic syndrome studied with single fiber electromyography. *Arch Neurol* 1975;32(12):815-817.
 77. Sanders DB. The effect of firing rate on neuromuscular jitter in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Muscle & Nerve* 1992;15:256-258.
 78. Cornblath DR, Sladky JT, Sumner AJ. Clinical electrophysiology of infantile botulism. *Muscle Nerve* 1983;6(6):448-452.
 79. Cherington M. Electrophysiologic methods as an aid in diagnosis of botulism: a review. *Muscle Nerve* 1982;5(9S):S28-S29.
 80. Howard JF, Jr., Sanders DB, Massey JM. The electrodiagnosis of myasthenia gravis and the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurol Clin* 1994;12(2):305-330.
 81. Massey JM, Sanders DB, Howard JF. The effect of cholinesterase inhibitors on SFEMG in myasthenia gravis. *Muscle & Nerve* 1989;12:154-155.

CAPÍTULO 18

Ensayos para la detección de anticuerpos en pacientes con miastenia gravis

Safi Huda y Angela Vincent

RESUMEN

La detección de anticuerpos es una herramienta fundamental para el diagnóstico de la miastenia gravis (MG), en particular en aquellos centros de salud que no incluyen expertos en neurofisiología en su planta de personal. Durante más de 40 años, los anticuerpos dirigidos contra los receptores de acetilcolina (AChR) han sido detectados mediante radioinmunoensayo (RIA). A pesar de que en la actualidad se dispone de otros métodos, el RIA es aún el pilar fundamental de las pruebas serológicas. Además, durante los últimos 15 años, se han identificado nuevos antígenos contra los que se dirigen los anticuerpos, entre los que se encuentran la quinasa específica de músculo (MuSK, por su sigla en inglés), la proteína 4 asociada con el receptor de lipoproteínas de baja densidad (LRP4, por su sigla en inglés) y otras proteínas de la unión neuromuscular. Las metodologías de identificación ahora incluyen ensayos celulares, en los cuales el antígeno se presenta sobre una superficie celular, en lugar de estar en solución. Este capítulo resume las técnicas de diagnóstico serológico que están actualmente en uso y presenta una breve revisión de la incidencia y la importancia de los diferentes anticuerpos (tabla 18-1).

ANTECEDENTES

En 1960, Simpson planteó por primera vez que los anticuerpos desempeñarían un rol en la insuficiencia de la

unión neuromuscular.¹ El autor se basó en estudios clínicos que había llevado a cabo y en la detección de pasaje transplacentario de anticuerpos de madres a niños, fenómeno que es causante de la MG neonatal. Sin embargo, recién en 1973, después que Lindstrom y Patrick identificaron el rol de los anticuerpos en la MG experimental,² se inició la búsqueda de anticuerpos dirigidos contra los AChR en pacientes miasténicos.³ Drachman y colaboradores comprobaron una disminución en el número de AChR de la unión neuromuscular, en individuos con esta enfermedad.⁴ Muchos de estos hallazgos se hicieron gracias a las altas afinidad y especificidad de la bugarotoxina alfa y otras neurotoxinas de la serpiente Krait para unirse con los AChR.⁵ El método que se empleó para la detección de los anticuerpos fue el RIA, que marca los AChR con ¹²⁵I- α -BuTx en extractos musculares solubilizados con detergentes. Este método fue útil para identificar los anticuerpos tanto en animales inmunizados como en pacientes con MG.^{2,3}

La patogenicidad de los anticuerpos fue demostrada mediante experimentos de transferencia pasiva a ratones y gracias a la excelente respuesta clínica que se observó luego de someter a los pacientes a plasmaféresis.^{6,7} Durante los siguientes 25 años, se intentó sin éxito la identificación de otros anticuerpos en pacientes sin anticuerpos anti-AChR, a pesar de que en ratones se había comprobado que los anticuerpos IgG inducían la transferencia pasiva de alteraciones en la transmisión neuromuscular, lo cual confirmaba que incluso los pacientes seronegativos tenían anticuerpos séricos patogénicos.^{8,9}

Tabla 18-1. Anticuerpos en las distintas formas de MG

MG	RIA	Ensayo celular	% de pacientes negativos en los ensayos actuales
Ocular	AChR ≈50% MuSK <50%	AChR agrupados: ≈15% MuSK: muy poco frecuentes LRP4: ¿5%?	30%
Juvenil	AChR 85% MuSK 1-10%	AChR agrupados MuSK: vale la pena probar LRP4: aún poco claros	5-10%
De inicio tardío	AChR 80% MuSK <5%	MuSK: no estudiados	¿15%?
Asociada con un timoma	AChR 95% MuSK muy poco frecuentes	No estudiada	<5%

Mediante abordajes experimentales similares, se descubrieron otras enfermedades de la unión neuromuscular, como el síndrome de Lambert-Eaton y la neuromiotonía adquirida. El lector debería consultar la referencia 9 y la Introducción de este libro para conocer otros aspectos históricos de la caracterización de la MG.

ANTICUERPOS ANTI-AChR

Los AChR nicotínicos son canales iónicos pentaméricos localizados en la membrana postsináptica. En el adulto, cada AChR consta de 5 subunidades diferentes, pero homólogas, denominadas alfa, beta, epsilon y delta y dispuestas alrededor del poro central y en una estequiometría 2:1:1:1. Cuando se libera la ACh de la terminal nerviosa

motora, este neurotransmisor se une a un sitio formado por las dos subunidades alfa del AChR. Las subunidades adyacentes estabilizan esta unión (fig. 18-1). Este proceso induce la apertura del poro iónico central del AChR y es responsable del cambio en el potencial de la membrana muscular, que produce la contracción muscular. La pérdida de los AChR es responsable de la alteración de la transmisión neuromuscular y la debilidad y la fatigabilidad musculares características de la MG. La importancia de los anticuerpos en la patogénesis de la enfermedad ha sido demostrada en muchos estudios (véanse los caps. 4, 8 y 9).

En el músculo fetal, la subunidad gamma reemplaza a la subunidad epsilon y los AChR se expresan en toda la superficie de la célula muscular (véase la fig. 18-1). A medida que el proceso de inervación avanza, la distribución de los

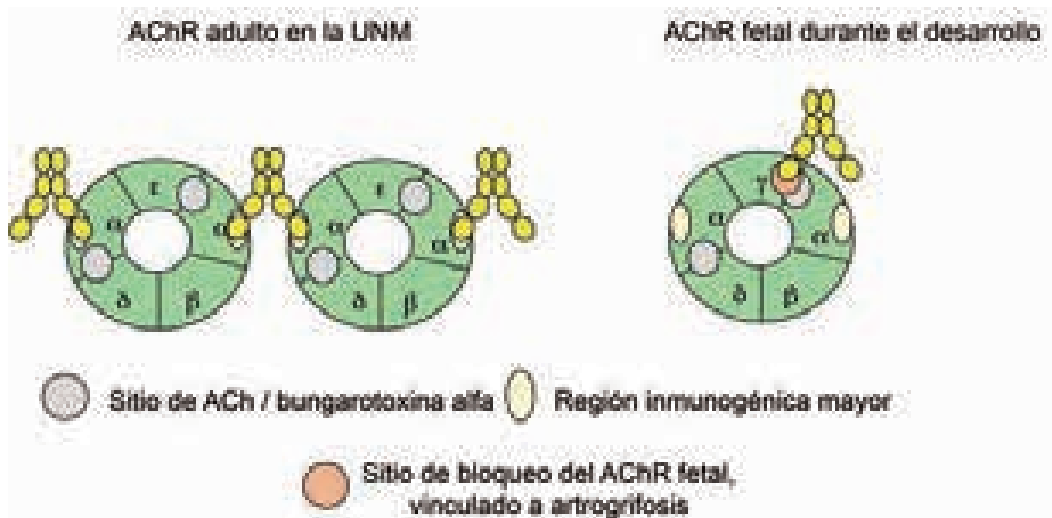


Figura 18-1. Estructura del AChR.

AChR comienza a restringirse a la unión neuromuscular y la isoforma adulta sustituye a la isoforma fetal. En el ser humano, este proceso ocurre alrededor de la semana 33 de gestación, aunque no en todos los músculos. En los roedores, esto sucede durante las primeras 2 semanas de vida, aproximadamente. Por lo tanto, los AChR fetales son muy importantes durante el desarrollo temprano.

Métodos de detección

Radioinmunoensayo

La detección de los anticuerpos anti-AChR aún se lleva a cabo como rutina mediante RIA. En un principio, se utilizaba músculo humano denervado como fuente de AChR,^{3,11} sin embargo, en la actualidad existen métodos comerciales que proveen una mezcla de AChR fetal y adulto. Esa mezcla se obtiene a partir de distintas líneas celulares de tipo muscular, y en especial la línea TE671, que expresa grandes cantidades de AChR fetal. A fin de garantizar la inclusión de AChR adulto para la detección de los anticuerpos correspondientes, la línea celular se transfecta con el ADN que codifica la subunidad épsilon del AChR. Dependiendo de los niveles de expresión de la subunidad

épsilon, las células proporcionarán una mezcla de AChR fetal y adulto.¹² Como se menciona más adelante, la inclusión de la isoforma fetal tiene beneficios.

El RIA depende de las altas afinidad y especificidad de la bungarotoxina alfa, uno de los componentes del veneno de la serpiente Krait rayada de Taiwán, para unirse con los AChR.⁵ La toxina se marca de manera radiactiva con ¹²⁵I y se usa en cantidades que saturan (o casi saturan) los sitios de unión en los AChR presentes en los extractos de células musculares. Se agrega el suero del paciente y, después de su incubación durante toda una noche, se añade un segundo anticuerpo anti-IgG humana que inmunoprecipita los anticuerpos, permitiendo su detección. La presencia de radiactividad en el precipitado indica que los anticuerpos IgG del paciente se encuentran unidos a AChR (fig. 18-2).

El RIA es una prueba que ha perdurado en el tiempo.^{3,11} Tiene una alta sensibilidad, ya que su resultado es positivo en aproximadamente el 85% de los pacientes con MG generalizada. Su especificidad es buena, pues la prevalencia de estos anticuerpos es baja en la población sana, aunque probablemente sea más común en los ancianos, en los cuales la MG se identifica cada vez con más frecuencia,¹³ y en los pacientes susceptibles de desarrollar esta enfermedad,

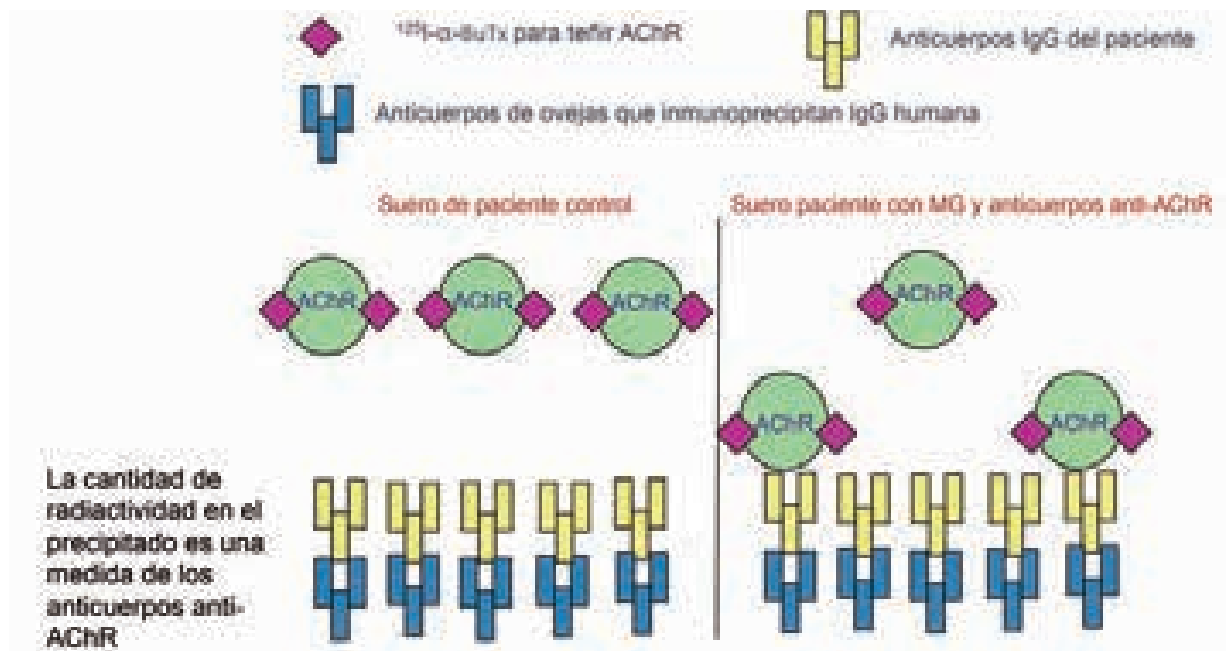


Figura 18-2. Radioinmunoensayo. Los AChR son radiomarcados con bungarotoxina alfa y luego se incuban, habitualmente durante toda la noche, con una dilución del suero (en general, 5 µl). Al día siguiente, se agrega un anticuerpo anti-IgG humana (aproximadamente, 50 µl) y, tras la formación del precipitado, se agrega solución amortiguadora y se centrifuga. Posteriormente, se aspira el sobrenadante, se realiza un breve lavado del sedimento con solución amortiguadora y se mide en un contador gamma. La radiactividad indica la cantidad de AChR marcados con bungarotoxina alfa y unidos a las IgG del paciente. Los anticuerpos dirigidos contra los canales de calcio dependientes de voltaje (presentes en los individuos con síndrome miasténico de Lambert-Eaton) y los canales de potasio dependientes del voltaje (presentes en los individuos con neuromiotonía y algunas otras enfermedades del sistema nervioso central) se miden de manera similar en extractos de cerebro, junto con neurotoxinas específicas de cada tipo de canal. Los anticuerpos anti-MuSK también se miden mediante RIA, pero en este caso, la MuSK es radiomarcada directamente.

como aquellos que tienen timomas o están en tratamiento con penicilamina.

Para el RIA se usan AChR fetal y adulto.¹² La presencia de la isoforma fetal no constituye un problema, ya que la mayoría de los anticuerpos de la MG se unen a las dos subunidades alfa, que están presentes en ambas isoformas. Algunos pocos pacientes sólo tienen anticuerpos que se dirigen contra el AChR adulto, que debe ser incluido.¹² También puede ser una ventaja el agregado de la isoforma fetal. Ésta se expresa en el timo y muchos de los pacientes con MG de inicio temprano poseen algunos anticuerpos que se dirigen específicamente contra ella. En unos pocos casos, sólo se detectan anticuerpos contra la isoforma fetal, tal vez porque los anticuerpos dirigidos contra las subunidades alfa compartidas por ambas isoformas se unen a los AChR adultos en las uniones neuromusculares y sólo quedan en la circulación los anticuerpos dirigidos contra la isoforma fetal. En muy raras circunstancias, la presencia de anticuerpos dirigidos contra los AChR fetales en una mujer embarazada es un indicio de que el niño está en riesgo de desarrollar artrogrifosis múltiple congénita, una patología causada por la falta de movimientos in utero (véase el cap. 12).¹⁴

Dado que los métodos radiactivos de diagnóstico no se encuentran disponibles en todos los centros de salud, se han desarrollado otras pruebas para la detección de anticuerpos, tales como un ensayo de inmunoabsorción ligada a enzimas (ELISA) competitivo. Éste es sensible y en general específico,¹⁴ aunque como sucede con todos los ELISA, la sensibilidad y la especificidad de las reacciones positivas

débiles pueden ser un problema. En caso de que existan dudas acerca del resultado, se puede solicitar la determinación mediante RIA o ensayo celular (véase a continuación) en otro laboratorio.

Ensayo celular

Si bien el RIA es una herramienta de diagnóstico fundamental, resulta negativo en un porcentaje de pacientes miasténicos –hasta el 50% de los que padecen MG ocular pura y el 20% de los que tienen MG generalizada–.^{5,10} Se ha pensado que esto ocurre porque el RIA detecta los anticuerpos dirigidos contra los AChR en solución, es decir, contra receptores que no están firmemente agrupados en la superficie celular, como ocurre in vivo en la unión neuromuscular, o porque los lípidos y las proteínas de la membrana que se encuentran próximos a los AChR son fundamentales para su conformación natural (su forma). También se ha considerado la posibilidad de que la bungarotoxina alfa impida la unión de algunos anticuerpos.¹¹ Por todas estas razones, se desarrolló una prueba celular que detecta anticuerpos dirigidos contra AChR “agrupados”.¹⁴ El ADN que codifica las subunidades del AChR fetal y/o el adulto se expresa en células de riñón embrionarias humanas y estas células vivas se incuban en el suero del paciente (generalmente, la dilución es de 1:20). La unión de anticuerpos se identifica mediante inmunofluorescencia empleando un anticuerpo anti-IgG humana conjugado a Alexa Fluor (fig. 18-3).



Figura 18-3. Ensayo celular. Las células de riñón embrionarias humanas se transfectan con ADN que codifica las subunidades requeridas de AChR y proteína verde fluorescente enriquecida con rapsina. Luego, las células se dejan crecer durante 2 días sobre cubreobjetos. Para llevar a cabo el ensayo, los cubreobjetos se incuban en suero del paciente (en general, la dilución es de 1:20) durante 1 hora y luego se lavan. La unión de los anticuerpos se detecta mediante el agregado de un anticuerpo secundario anti-IgG humana (fluorescencia roja). Después del lavado y montaje sobre portaobjetos, se detecta la unión de las IgG del paciente a las células mediante inmunofluorescencia.

Mediante este ensayo celular se detectaron anticuerpos dirigidos contra los AChR agrupados en aproximadamente el 50% de los individuos miasténicos con RIA negativo. Esta prueba mejoró la sensibilidad del diagnóstico hasta en un 5% de toda la población de pacientes con MG y sería particularmente útil en los niños con síntomas de MG, en los que el RIA da resultado negativo, para distinguir esta enfermedad autoinmune de los síndromes miasténicos congénitos.¹⁷ Sin embargo, su disponibilidad es limitada, probablemente porque los AChR son sensibles a los métodos de conservación y esto dificulta la comercialización de las células que expresan AChR agrupados. De todas maneras, en los estudios de investigación clínica, el ensayo celular ha remplazado en gran medida a otros métodos, ya que se puede aplicar a otros antígenos de la membrana (véase más adelante).

Caracterización de los anticuerpos anti-AChR

Los anticuerpos que se dirigen contra los AChR son, en general, IgG policlonales de las subclases IgG1 e IgG3 que activan el complemento. Estos anticuerpos son de alta afinidad (aproximadamente, 10^{-10} M), heterogéneos en idiotipo y variables en su especificidad antigénica entre pacientes.¹⁸ Sin embargo, en las dos subunidades alfa del AChR, existe un sitio de unión de estos anticuerpos, denominado región inmunogénica principal.¹⁸ Los anticuerpos monoclonales dirigidos contra dicha región inhiben un porcentaje variable, pero relativamente alto, de anticuerpos anti-AChR.¹⁹ Como se mencionó antes, existen otros epítopes tales como el específico de la subunidad fetal y los sitios de unión de la bungarotoxina alfa.

ANTICUERPOS ANTI-MuSK

La MuSK es una proteína de membrana de 110 kDa, con un gran dominio extracelular, que actúa como tirosina quinasa receptora. Tiene un rol fundamental en el desarrollo de la unión neuromuscular y su posterior mantenimiento. Durante el desarrollo, el factor de crecimiento agrina liberado desde el nervio motor se une a la LRP4, la que a su vez interactúa con la MuSK. Ésta participa a través de su forma fosforilada en la cascada de señalización intracelular, que da por resultado la co-agregación de rapsina con los AChR. Esta proteína ha sido expresada y radiomarcada para su uso en ensayos de radioinmunoprecipitación.²¹ La frecuencia de identificación de anticuerpos anti-MuSK es variable: en algunos centros es muy baja, mientras que en otros da cuenta de una proporción considerable de las muestras negativas para anticuerpos anti-AChR. En unos pocos laboratorios, ahora se emplea para su detección una prueba celular, que podría ser un poco más sensible.

En el ser humano, los anticuerpos anti-MuSK son predominantemente del isotipo IgG4,^{21,22,23} bloquean la unión

entre la LRP4 y la MuSK^{22,23} e inhiben *in vitro* la agregación de los AChR inducida por agrina.^{20,22} Experimentos de transferencia pasiva e inmunización activa han demostrado que estos anticuerpos son patogénicos.²⁴

ANTICUERPOS ANTI-LRP4

La función de la LRP4 como receptor de agrina constituyó un descubrimiento importante, ya que la agrina no se une directamente a la MuSK. La LRP4 tiene –al igual que la MuSK– un dominio intracelular, uno transmembrana y uno extracelular. Como se ha mencionado, luego de unirse a la agrina, la LRP4 forma un complejo con la MuSK, que induce la activación de la vía de agregación. También se cree que la LRP4 es importante en la señalización retrógrada desde el músculo hacia el nervio, aunque los detalles de este proceso todavía no están claros.

La detección de anticuerpos dirigidos contra la LRP4 suele llevarse a cabo mediante ensayos celulares o un ELISA celular, pero estas pruebas sólo están disponibles en algunos centros y aún no se comercializan. El porcentaje de pacientes con resultados negativos en las pruebas de detección de anticuerpos anti-AChR y anti-MuSK, que tienen anticuerpos anti-LRP4, es variable y depende en parte de las metodologías de identificación empleadas. Los resultados de algunos estudios experimentales sugieren que los anticuerpos inhiben la interacción entre la LRP4 y la agrina.²⁵ El conocimiento del fenotipo clínico está en evolución.

Para finalizar, otros posibles antígenos de la unión neuromuscular han sido propuestos y evaluados mediante ensayos celulares.²⁶ Hay informes sobre la existencia de anticuerpos dirigidos contra la agrina o el COLQ (colágeno que actúa como anclaje de la colinesterasa a la unión neuromuscular), aunque su frecuencia de presentación y su importancia clínica aún están en estudio.

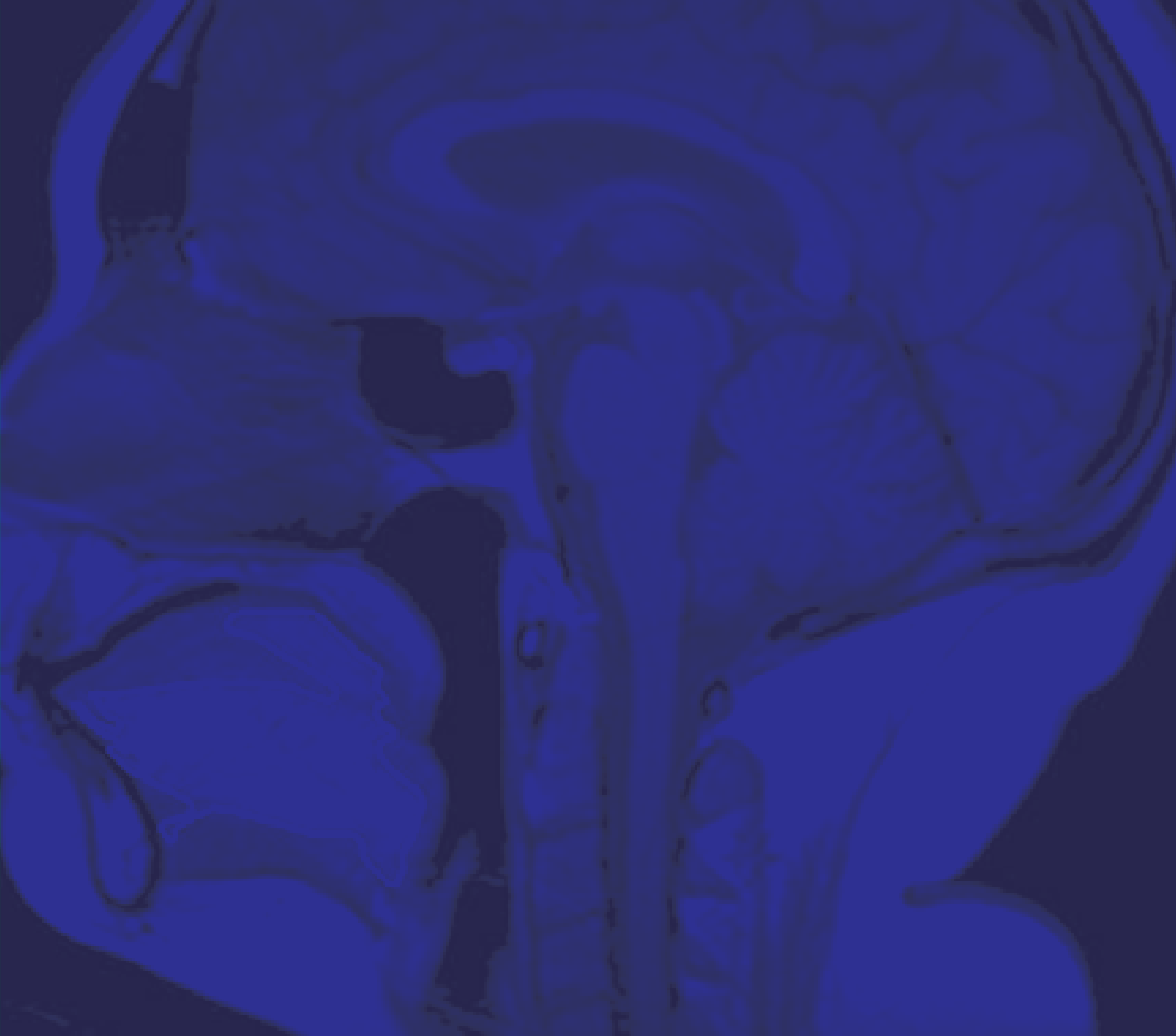
CONCLUSIONES

La serología de la MG está en lento desarrollo y existen varios antígenos que son “candidatos”. En la práctica de rutina, la búsqueda de anticuerpos todavía depende en gran medida del RIA y el ELISA. Sin embargo, debería difundirse el uso de los nuevos ensayos celulares y deberían realizarse estudios multicéntricos para determinar la sensibilidad, la especificidad y la importancia clínica de sus resultados.

Referencias

1. Simpson JA. Myasthenia gravis- validation of a hypothesis. *Scottish Medical Journal* 1977 Jul;22(3):201-10.
2. Patrick J, Lindstrom J. Autoimmune response to acetylcholine receptor. *Science* 1973;180:871-872.
3. Lindstrom JM, Seybold ME, Lennon VA, Whittingham S, Duane DD. Antibody to acetylcholine receptor in myasthe-

- nia gravis. Prevalence, clinical correlates and diagnostic value. *Neurology* 1976;26:1054-1059.
4. Drachman DB, Fambrough DM, Satyamurti S. Reduced acetylcholine receptors in myasthenia gravis. *Transactions of the American Neurological Association* 1973;98:93-5.
 5. Chang CC, Lee CY. Isolation of neurotoxins from the venom of bungarus multicinctus and their modes of neuromuscular blocking action. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 1963 Jul 1;144:241-57.
 6. Tokya KV, Drachman DB, Pestronk A, Kao I. Myasthenia gravis: passive transfer from man to mouse. *Science* 1975;190:397-399.
 7. Newsom-Davis J, Pinching AJ, Vincent A, Wilson SG. Function of circulating antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis: investigation by plasma exchange. *Neurology* 1978 Mar;28(3):266-72.
 8. Mossman S, Vincent A, Newsom-Davis J. Myasthenia gravis without acetylcholine-receptor antibody: a distinct disease entity. *Lancet* 1986 Jan 18;1(8473):116-9.
 9. Hoch W, McConville J, Helms S, Newsom-Davis J, Melms A, Vincent A. Auto-antibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. *Nat Med* 2001; 7: 365-8
 10. Vincent A. Unravelling the pathogenesis of myasthenia gravis. *Nat Rev Immunol* 2002; 2:797-804
 11. Vincent A, Newsom-Davis J. Acetylcholine receptor antibody as a diagnostic test for myasthenia gravis: results in 153 validated cases and 2967 diagnostic assays. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1985 Dec;48(12):1246-52.
 12. Shi QW, Wang ZH, et al. Clinical significance of detection of antibodies to fetal and adult acetylcholine receptors in myasthenia gravis. *Neurosci Bull* 2012 Oct;28(5):469-474.
 13. Vincent A, Clover L, Buckley C, Grimley Evans J, Rothwell PM, Survey UKMG. Evidence of underdiagnosis of myasthenia gravis in older people. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 2003 Aug;74(8):1105-8.
 14. Dalton P, Clover L, Wallerstein R, Stewart H, Genzel-Boroviczeny O, Dean A, Vincent A. Fetal arthrogryposis and maternal serum antibodies. *Neuromuscul Disord* 2006;16:481-91.
 15. Hewer R, Matthews I, Chen S, McGrath V, Evans M, Roberts E, et al. A sensitive non-isotopic assay for acetylcholine receptor autoantibodies. *Clinica Chimica Acta; International Journal Of Clinical Chemistry* 2006 Feb;364(1-2):159-66.
 16. Leite MI, Jacob S, Viegas S, Cossins J, Clover L, Morgan PB, Beeson D, Willcox D, Vincent A. IgG1 antibodies to acetylcholine receptors in 'seronegative' myasthenia gravis. *Brain* 2008;131:1940-1952.
 17. Rodriguez Cruz PM, Al-Hajjar M, Huda S, Jacobson L, Woodhall M, Jayawant S, et al. Clinical features and diagnostic usefulness of antibodies to clustered acetylcholine receptors in the diagnosis of seronegative myasthenia gravis. *JAMA Neurology* 2015 Jun;72(6):642-9.
 18. Vincent A, Wilcox N, Hill M, Curnow J, MacLennan C, Beeson D. Determinant spreading and immune responses to acetylcholine receptors in myasthenia gravis. *Immunol Rev* 1998;164:157-68.
 19. Tzartos SJ, Cung MT, Demange P, Loutrari H, Mamalaki A, Marraud M, et al. The main immunogenic region (MIR) of the nicotinic acetylcholine receptor and the anti-MIR antibodies. *Molecular Neurobiology* 1991 Spring;5(1):1-29.
 20. Hoch W, McConville J, Helms S, Newsom-Davis J, Melms A, Vincent A. Auto-antibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. *Nat Med* 2001 Mar;7(3):365-8.
 21. McConville J, Farrugia ME, Beeson D, Kishore U, Metcalfe R, Newsom-Davis J, Vincent A. Detection and characterization of MuSK antibodies in seronegative myasthenia gravis. *Ann Neurol* 2004 Apr;55(4):580-4.
 22. Konecny I, Cossins J, Waters P, Beeson D, Vincent A. MuSK myasthenia gravis IgG4 disrupts the interaction of LRP4 with MuSK but both IgG4 and IgG1-3 can disperse preformed agrin-independent AChR clusters. *PloSone* 2013;8(11):e80695.
 23. Klooster R, Plomp JJ, Huijbers MG, Niks EH, Straasheijm KR, Detmers FJ, Hermans PW, Sleijpen K, Verrips A, Losen M, Martinez-Martinez P, De Baets MH, van der Maarel SM, Verschuuren JJ. Muscle-specific kinase myasthenia gravis IgG4 autoantibodies cause severe neuromuscular junction dysfunction in mice. *Brain* 2012;135:1081-1101
 24. Viegas S, Jacobson L, Waters P, Cossins J, Jacob S, Leite MI, et al. Passive and active immunization models of MuSK-Ab positive myasthenia: electrophysiological evidence for pre and postsynaptic defects. *Experimental Neurology* 2012 Apr;234(2):506-12.
 25. Zhang B, Tzartos JS, Belimezi M, Ragheb S, Bealmear B, Lewis RA, Xiong W, Lisak RP, Tzartos SJ, Mei L. Autoantibodies to lipoprotein-related protein 4 in patients with double seronegative myasthenia gravis. *Archives of Neurology* 2012;69:445-451.
 26. Cossins J, Belaya K, Zoltowska K, Konecny I, Maxwell S, Jacobson L, et al. The search for new antigenic targets in myasthenia gravis. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2012 Dec;1275:123-8.



SECCIÓN 4

Tratamiento

CAPÍTULO 19

Tratamiento sintomático de la miastenia gravis

Claudio G. Mazia

INTRODUCCIÓN

La miastenia gravis (MG) es una enfermedad autoinmune crónica de la unión neuromuscular, mediada por anticuerpos dirigidos contra diferentes blancos antigénicos localizados en la postsinapsis. Pese a los enormes avances en relación con su tratamiento, el conocimiento de su fisiopatología y la identificación de diferentes subtipos de MG, ésta continúa siendo una enfermedad severa con una alta tasa de mortalidad, cuando se la compara con la de la población normal.²

La remisión completa y estable, entendida como la ausencia de signos y síntomas durante al menos 1 año, sin medicación, sólo se consigue en unos pocos pacientes. El resto requiere tratamiento por largo plazo. No obstante, los recursos ahora disponibles contribuyen a lograr una sustancial mejoría de los síntomas y la calidad de vida de los individuos con MG, según permiten constatar las escalas específicas especialmente convalidadas para evaluar esta condición.^{3,4}

En los últimos años, los principales esfuerzos en materia de desarrollo de nuevas terapias se han centrado en la búsqueda de opciones para modificar la generalización de enfermedad⁵⁻⁷ o medicamentos contra blancos específicos,⁸ los que son tratados en otros capítulos.

El término terapia sintomática se refiere a toda intervención destinada a revertir total o parcialmente los síntomas, mediante la utilización de medicamentos, dispositivos, maniobras específicas o intervenciones quirúrgicas reparadoras, sin abordar la etiología de la enfermedad. Aunque la

mayoría de las guías de tratamiento de la MG publicadas hasta la fecha se limitan a sugerir como terapia sintomática la administración de drogas anticolinesterásicas, el propósito de este capítulo es desarrollar este concepto en toda su amplitud y, por ello, se incluyen otras modalidades terapéuticas, como las mencionadas.

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

Jolly en 1895⁹ y Murri en 1896¹⁰ sugirieron la utilidad de la fisostigmina para el tratamiento de la MG. Este compuesto obtenido de la planta *Physostigma venenosum* (fig. 19-1) o nuez de Eseré ya se utilizaba para el tratamiento del glaucoma desde 1837 y para revertir los efectos del curare en pacientes tratados por tétanos.

No fue sino hasta 1934 cuando la Dra. Mary Walker reportó, en una carta publicada en *The Lancet* con el título “Tratamiento de la miastenia gravis con fisostigmina”,¹¹ el caso de una mujer de 56 años con diagnóstico de MG de 14 años de evolución, que había llegado a su consultorio con exacerbación de los síntomas de varias semanas. Esa paciente recibió una inyección subcutánea de fisostigmina (1/60 g) y, al cabo de 30 minutos, evidenció una marcada mejoría de los síntomas. Este efecto persistió durante 2-4 horas. El tratamiento fue continuado por 26 días.

Antes que se conocieran los trabajos de Dale y Feldberg (1934) acerca de rol de la acetilcolina (ACh) en la unión neuromuscular, la Dra. Walker postuló que la MG podía



Figura 19-1. *Physostigma venenosum*.

deberse a un “envenenamiento de la terminal nerviosa” y el efecto de la fisostigmina podía ser consecuencia de la inhibición de la esterasa, que destruye el neurotransmisor.

Pocas semanas después de la publicación del artículo mencionado, la Dra. Walker comenzó a utilizar un análogo de la fisostigmina, la neostigmina (3-dimetilcarbamoi-oxi-N,N,N-trimetilbenzenaminio), sintetizada por el laboratorio La Roche de Suiza (Aeschliman, J.A. US Patente 1905990, 1933), que ya había sido usado con éxito 1 año antes,¹² junto con glicina. Al poseer un nitrógeno cuaternario, este compuesto tenía la ventaja de ser altamente soluble en agua y, por lo tanto, no cruzar la barrera hematoencefálica.¹³ Sus efectos en pacientes miasténicos fueron publicados por la Dra. Walker en 1935, en su tesis doctoral, lo que dio inicio a una nueva era en el tratamiento de la MG.

En virtud de la fisiopatología, la presentación clínica y la evolución de la MG, se pueden distinguir distintas subpoblaciones de pacientes,¹⁴ en las cuales difieren las características inmunológicas, la edad de comienzo y la severidad de la enfermedad y el tipo de patología tímica subyacente (tabla 19-1). El presente capítulo detalla las terapias sintomáticas disponibles y especifica su utilidad en cada subpoblación de pacientes con MG.

INHIBIDORES NO ESPECÍFICOS DE LA ACETILCOLINESTERASA

La ACh es catalizada por la enzima acetilcolinesterasa (AChE), una hidrolasa de la serina, perteneciente a la familia de las colinesterasas (fig. 19-2).¹⁵ Esta enzima cataliza el sustrato (ACh) en colina y ácido acético. Se encuentra mayormente en la unión neuromuscular y las sinapsis colinérgicas del sistema nervioso central (SNC), unida a la

membrana basal. Cada molécula de AChE degrada 10-25 mil moléculas de ACh por segundo^{15, 16} y contiene seis sitios activos. Éstos poseen una porción periférica aniónica (sitio activo) con un residuo de glutamato y una porción central esteárica con un residuo de serina.

Los inhibidores de la AChE son un grupo de compuestos de amonio cuaternario, que inhiben la acción de la AChE mediante la unión no covalente al sitio activo (aniónico) de la enzima.¹⁷ Esta unión reversible aumenta la disponibilidad temporal de ACh en la sinapsis, lo que mejora la transmisión neuromuscular.

Dependiendo de su modo de acción, estos fármacos se dividen dos grupos: reversibles y no reversibles. Los inhibidores de la AChE no reversibles son compuestos organofosforados que, al unirse al sitio esteárico de la AChE, fosforilan la enzima y forman un compuesto estable que la inactiva de forma irreversible, de modo que se requiere la síntesis de nueva enzima para recuperar la acción anticolinesterásica. Los inhibidores de la AChE reversibles que se utilizan para el tratamiento de la MG pertenecen al grupo de los carbamatos derivados del ácido carbámico (NH₂COOH) y comprenden el cloruro de edrofonio, el bromuro o el metilsulfato de neostigmina y el bromuro de piridostigmina (fig. 19-3). Son compuestos de amonio cuaternario que se unen de manera reversible al sitio aniónico de la enzima, lo que inhibe la degradación de ACh y prolonga la interacción de ésta con los receptores. No penetran la barrera hematoencefálica y ejercen su acción mayormente sobre los receptores nicotínicos y muscarínicos periféricos.

El cloruro de edrofonio tiene una vida media corta y, dado su efecto transitorio, su utilidad terapéutica es limitada.¹⁸ El efecto de inhibición del bloqueo neuromuscular comienza entre 0,8 y 2 minutos luego de su administración por vía IV y persiste sólo durante unos 10 minutos, debido a la reversibilidad de la unión con la enzima y la eliminación renal. Fue reconocido en 1950 como poten-

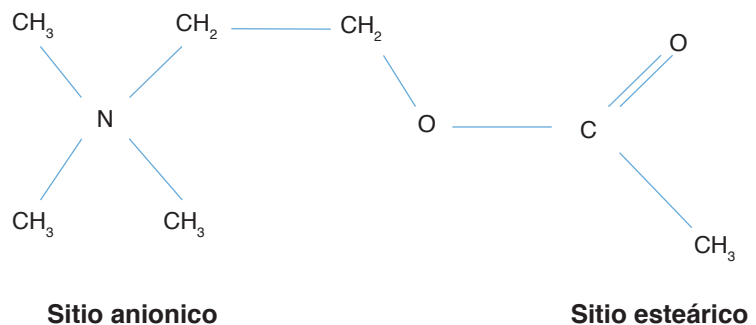


Figura 19-2. Acetilcolinesterasa (AChE).

Tabla 19-1. Clasificación de las subpoblaciones de pacientes con MG

Antígeno contra el que se dirigen los anticuerpos	Severidad de la MG	Edad de comienzo de la MG	Patología tímica presente
AChR	Ocular, generalizada	Juvenil, adulto, comienzo tardío	Hiperplasia, atrofia, timoma
MuSK	Oculobulbar, musc. respiratorios, miastenia de cinturas	Adulto (+/+)	Atrofia
Ninguno específico (paciente seronegativo)	Ocular, generalizada	Juvenil, adulto, comienzo tardío	Hiperplasia, atrofia, timoma (-/-)

cialmente beneficioso para el tratamiento de la MG,¹⁹ pero su corta vida media ha restringido su empleo.¹⁸ Hasta el momento, se utiliza como prueba de diagnóstico rápida (cuadro 19-1) con relativa alta sensibilidad (84% para MG generalizada y 60% para MG ocular).^{1,17,18,20,21}

La neostigmina puede ser administrada por vía IV o IM como metilsulfato o por vía oral como bromuro. Es un compuesto de amonio cuaternario, que se une de forma reversible al sitio aniónico de la AChE. Tiene una vida media de 77 minutos, pero ésta se puede prolongar, si el paciente presenta insuficiencia renal. El comienzo de su acción se produce al minuto de la inyección IM y el pico ocurre a los 10 minutos. Cuando se administra por vía oral, su biodisponibilidad es del 1-2%, mientras que la del bromuro de piridostigmina es del 10-20%.²²

Las mayores biodisponibilidad y vida media del bromuro de piridostigmina cuando se administra por vía oral (10-20%),²² hacen que esta droga se prefiera a la neostigmina para el tratamiento sintomático de la MG.^{23,24,25} Aunque no se dispone de estudios controlados aleatorizados sobre su efectividad, la clara respuesta clínica a la droga (evidencia de clase IV) y la unánime opinión de los expertos hacen que la realización de tales estudios sea difícil de justificar desde un punto de vista ético.²⁶

El bromuro de piridostigmina se absorbe en el tracto digestivo. Alcanza la concentración plasmática máxima al cabo de 1-2 horas y, si se ingiere con comida, su vida media se puede prolongar hasta 3-4 horas.²⁷ Cuando se administra por vía oral, su vida media de eliminación es relativamente corta (1,7 horas), aunque es probable que esto

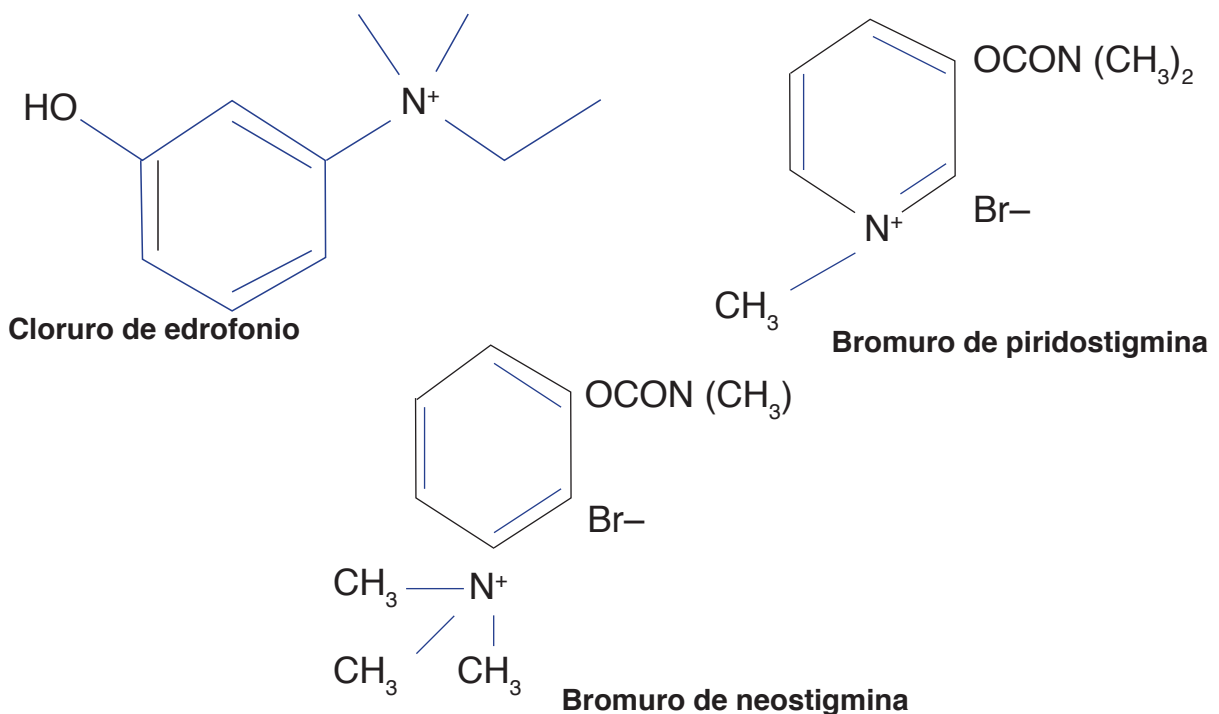


Figura 19-1. Estructura química de los inhibidores de AChE.

Cuadro 19-1. Prueba con edrofonio (Tensilon)¹

La prueba debe ser realizada en un ámbito adecuado y preferiblemente por manos expertas. Si bien la tasa de complicaciones es baja, pueden ocurrir efectos adversos potencialmente severos.

1. Llene una jeringa de 3 ml con 10 mg de cloruro de edrofonio.
2. Llene una jeringa de 1 ml con 1 mg de atropina.
3. Inyecte 1 mg de cloruro de edrofonio por vía IV y controle la posible presentación de efectos adversos (mareos, bradicardia).
4. Si no hubo efectos adversos, inyecte otros 3 mg de cloruro de edrofonio y espere la respuesta en los siguientes 30-60 segundos.
5. Si no hubo respuesta, inyecte otros 3 mg de cloruro de edrofonio y espere 1 minuto.

se deba a la lenta absorción en el tracto digestivo.²³ No se observan variaciones intraindividuales en la concentración plasmática de la droga, de forma que la respuesta adopta una forma de campana,²² con un pico hacia la segunda hora y un decremento hacia la cuarta hora. La excreción ocurre por vía renal y mayormente se obtienen droga intacta y su metabolito 3-hidroxi-N-metil-piridina.²⁸

El bromuro de piridostigmina se recomienda como monoterapia inicial para los pacientes con síntomas leves o moderados y como tratamiento por largo plazo para los pacientes con síntomas leves.^{29,30} La dosis debe ser establecida para cada individuo en particular. Algunas publicaciones recomiendan un protocolo de escalamiento, que comienza con 30 mg 4 veces por día durante 2-4 días; continúa con 60 mg 4 veces por día durante 5 días; y según la respuesta, prosigue con 90 mg por dosis durante 1 semana.³¹ Si los objetivos del tratamiento no son alcanzados, se recomienda el agregado de medicación inmunomoduladora.²⁹

En la experiencia del autor y en coincidencia con las guías europeas,³² es preferible dividir la dosis total en 5 tomas diarias, comenzando a las 7 AM y finalizando a las 11 PM, y agregar, si fuese necesaria, una dosis adicional a las 3 AM. De esta forma, al coincidir el horario de las tomas con el de las comidas, el paciente puede disponer de una mayor concentración plasmática de la droga. Ciertas evidencias sugieren que el control de los síntomas se lograría dentro de una ventana²² y que las dosis de mantenimiento no deberían ser mayores que 450-600 mg diarios, debido a la posible presentación de efectos adversos colinérgicos (diarrea, lagrimeo, cólicos, sialorrea, broncoespasmo, fasciculaciones, calambres y, raramente, bradicardia extrema o bloqueo auriculoventricular)^{33,34,35} y efectos deletéreos sobre la placa neuromuscular (véase más adelante). Si bien tales valores pueden ser considerados un promedio, se han presentado síntomas colinérgicos menores y transitorios incluso en pacientes que recibían dosis en este rango.

Considerando la respuesta a la droga y experiencias previas con pacientes anticoagulados y diabéticos,^{36,37} en el Centro de Asistencia, Docencia e Investigación en Miastenia (CADIMI) de Buenos Aires, Argentina, se ha implementado un sistema de autorregulación de la dosis de inhibidores de la AChE, que mantiene la dosis máxima de 450-600 mg/día. Dicho sistema incluye un período de entrenamiento durante el cual se educa al paciente acerca del mecanismo de acción, la efectividad, las vías de absorción y los efectos adversos de la medicación. Luego, se le solicita que identifique el período de máxima efectividad de la droga (hacia la segunda hora) y el período de fin de dosis con menor efectividad (hacia la cuarta hora). La dosis óptima individual será aquella que logre mantener la mayor efectividad con los menores efectos adversos durante el período de 4 horas.

Si durante el lapso de mayor efectividad, el paciente refiere mayor debilidad o marcados síntomas colinérgicos, se le indica que disminuya la dosis a razón de 30 mg. Por el contrario, si el paciente nota debilidad hacia el fin de la dosis, antes de llegar a la cuarta hora, se le indica que aumente la dosis a razón de 30 mg. Por último, si no logra identificar los períodos de mayor o menor efectividad, es probable que los síntomas no puedan ser controlados sólo con anticolinesterásicos y se deba recurrir a otro tipo de medicación adicional.

Este método permite evitar las variaciones intra e interindividuales debidas, por ejemplo, a los menores requerimientos farmacológicos descritos en pacientes ancianos,^{38,39} las diferencias en la velocidad de absorción de la droga²⁷ y la exagerada –aunque rara vez observada– sensibilidad a la droga causada por polimorfismos en el gen promotor que codifica la subunidad catalítica de la AChE.⁴⁰ En los pacientes con insuficiencia renal, la excreción del bromuro de piridostigmina se halla disminuida, por lo cual es aconsejable que el médico tratante realice el manejo de la medicación.

La MG ocular se caracteriza por el compromiso aislado de la musculatura ocular extrínseca y sus principales síntomas son la ptosis palpebral y la diplopía (véase el cap. 7). La debilidad para cerrar el ojo, pese a que depende del músculo facial, es considerada un signo de MG pura, según la clasificación de la Myasthenia Gravis Foundation of America.⁴¹ Es la manifestación inicial de la enfermedad en el 85% de los pacientes, aunque una vez transcurridos 2 años desde el comienzo de los síntomas, sólo el 35% de los casos mantiene el compromiso exclusivo de los músculos oculares.⁴²

Los inhibidores de la AChE son la primera línea de tratamiento de la MG ocular (véase el cap. 7). Aunque suelen ser eficaces para el control de la ptosis palpebral, sobre todo en aquellos pacientes seropositivos, raramente alivian la diplopía y, por esta razón, se debe recurrir a la terapia con esteroides. Dado que los esteroides evitan

la generalización de la enfermedad en un alto índice de pacientes, algunos estudios retrospectivos sugieren que es útil administrar estos fármacos desde el comienzo de los síntomas.^{5,43-45} Esto no es extrapolable a los casos de MG juvenil, en los que puede ser instaurada la monoterapia con bromuro de piridostigmina con buena respuesta a largo plazo.⁴⁶ Las dosis de inicio y mantenimiento recomendadas son similares a las previamente descritas para la MG generalizada.

Los pacientes miasténicos con anticuerpos anti-MuSK (véase el cap. 9) presentan hipersensibilidad a la medicación anticolinéserásica, por lo que ésta generalmente no logra controlar los síntomas.^{17,21,47}

En algunos países, se comercializa una formulación de bromuro de piridostigmina de liberación sostenida.⁴⁸ Se trata de tabletas de 180 mg que se absorben con lentitud en el tracto digestivo. Liberan 1/3 de su contenido inmediatamente después de su ingestión y comienzan a hacer efecto a los 30-60 minutos. El promedio de duración del efecto puede variar en cada paciente y oscila entre 8-12 horas. Las tabletas no deben ser partidas debido a que se rompería la capa entérica. En el CADIMI, se utiliza esta formulación como última dosis nocturna, en aquellos pacientes que lo requieren, para evitar que una dosis adicional a las 3 AM interrumpa el sueño.

También han sido descritas como eficaces para el tratamiento de la MG otras formulaciones, tales como bromuro de piridostigmina oral biodispersable^{49,50} o neostigmina intranasal,⁵¹ además de compuestos que inhiben de forma moderadamente selectiva la AChE y no la butirilcolinesterasa (BChE);⁵² sin embargo, por el momento, no se hallan disponibles en el mercado.

Además de los síntomas colinérgicos antes descritos, publicaciones recientes dan cuenta de la utilidad clínica que la aparición de un doble potencial de acción compuesto puede aportar como indicador de efectos colinérgicos laterales o intolerancia a estas drogas.⁵³

VARIANTES DE ACHE Y ROL DE LOS OLIGONUCLEÓTIDOS AMORTIGUADORES

La AChE, está formada por un complejo de proteínas codificadas por el gen AChE localizado en el cromosoma 7q22. Existen múltiples isoformas de AChE, cuya expresión genética se halla balanceada y depende del tipo de empalme alternativo de los exones a nivel del marco abierto de lectura, compuesto por una secuencia de ARN comprendida entre un codón de inicio (AUG) de la traducción y un codón de terminación. En el músculo y en situaciones fisiológicas, predomina la isoforma sináptica S (AChE-S),⁵⁴ formada mediante el empalme de los exones 4 y 6. Situaciones particulares, tales como el estrés⁵⁵ o la ingestión crónica de inhibidores de la AChE, alteran el

equilibrio colinérgico e inducen la sobreproducción de la isoforma R (AChE-R). Esta variante, cuyo nombre proviene del término inglés “readthrough”, significa que la transcripción de una secuencia de ácidos nucleicos se extiende más allá de la secuencia de terminación. Por lo tanto, a diferencia de la AChE-S, la AChE-R resulta de una transcripción continua desde el exón 1 al exón 6, incluido el exón 4 del gen AChE.^{56,57}

La sobreexpresión y la acumulación de AChE-R prolonga el estado colinérgico y aumenta la actividad morfogénica no catalítica de la AChE,⁵⁸ la cual resulta ser deletérea para el músculo, como se ha observado en ratones transgénicos.⁵⁹ En pacientes con MG seropositivos y ratones con MG experimental, se ha comprobado un aumento de AChE-R en suero.^{40,59} Con el objetivo de disminuir la acumulación de AChE-R, se ha diseñado un oligodeoxinucleótido antisentido (Monarsen [EN101]), que actúa como amortiguador molecular del ARNm, restituyendo el equilibrio entre el número de receptores de ACh disponibles y la cantidad de ACh liberada,⁶⁰ sin modificar los niveles de AChE-S.

En síntesis, la inhibición crónica de la AChE provoca una sobreestimulación de los receptores postsinápticos, los que a su vez inducen el pre-ARNm de la AChE-R. Al aumentar los niveles de esta isoforma de AChE también se incrementa la hidrólisis de ACh, cuyo resultado es la debilidad muscular. El tratamiento antisentido con una molécula 2' oximetilada en su posición terminal 3' (Monarsen [EN101]), cuyo blanco es el exón 2 del ARNm —una posición común a todas las isoformas de ensamblaje de la AChE—, activa las ARNasas, destruye el complejo antisentido-ARNm y aborta la síntesis de la proteína. La molécula antisentido posteriormente liberada se une a otra cadena de ARNm y se produce un reciclaje del mecanismo de acción.⁶¹

Un estudio de fase Ib de etiqueta abierta, que comparó de Monarsen versus bromuro de piridostigmina, concluyó que el primero fue más eficaz, dado que 14 de los 16 pacientes tratados con el oligodeoxinucleótido exhibieron un aumento de la fuerza muscular con una mejoría sostenida en el puntaje QMG.⁶¹

EFFECTO ANTIINFLAMATORIO DE LOS INHIBIDORES DE LA ACHE

La estimulación de los receptores nicotínicos neuronales $\alpha 7$ presentes en la membrana de los linfocitos inhibe la proliferación de éstos y reduce la producción de citoquinas inflamatorias.^{62,63} Por el contrario, su sobreestimulación provoca hiperabundancia de ACh, que se une a los receptores muscarínicos, y aumenta la proliferación y la activación de los linfocitos. Este efecto inmunorregulador de los inhibidores de la AChE también debe tomarse en cuenta en el momento de instaurar el tratamiento en los pacientes con MG.

Tras repasar el mecanismo de acción y los principales efectos secundarios de los inhibidores de AChE, queda

claro que el tratamiento sintomático con estos fármacos debe ser realizado “a medida”, potenciando los efectos deseados y minimizando los efectos indeseables a corto y largo plazo. Es de esperar que, en un futuro próximo, se encuentren disponibles agentes más específicos y con menor toxicidad para el tratamiento de los síntomas miasténicos.

TRATAMIENTO SINTOMÁTICO DE LA DIPLOPÍA

La diplopía es uno de los síntomas cardinales y más incapacitantes de la MG ocular. La respuesta clínica a los inhibidores de la AChE es limitada o nula y frecuentemente se requiere el agregado de terapia inmunomoduladora con esteroides. Una divergencia en la alineación de los globos oculares de más del 10% produce visión doble. Si bien en la mayoría de los casos este síntoma es fluctuante, en una proporción de pacientes ocurre un estrabismo estable, entendiéndose por tal aquel que no varía por más de 6 meses. En caso de resistencia a la medicación o contraindicación formal para su administración, este último grupo podría responder a terapias no farmacológicas. Algunas de las técnicas utilizadas para el tratamiento sintomático de la diplopía son la oclusión ocular, la utilización de prismas y la cirugía del estrabismo (véase el cap. 7). Cada una de estas intervenciones tiene ventajas y desventajas, que deben ser tomadas en cuenta en cada caso en particular.

TRATAMIENTO SINTOMÁTICO DE LA PTOSIS PALPEBRAL

La ptosis palpebral unilateral o bilateral puede constituir una alteración estética o reducir severamente el campo visual, si ocluye de forma parcial o total la pupila. Aunque responde mejor que la diplopía al tratamiento con inhibidores de AChE, estos fármacos pueden ser inadecuados para algunos pacientes con MG y, en particular, aquellos con anticuerpos anti-MuSK. Cuando la ptosis es estable, crónica y refractaria al tratamiento, se puede recurrir a dispositivos para elevar el párpado tales como “muletas” (véase el cap. 7). Si bien conllevan el riesgo de provocar irritación e incluso úlceras de córnea, proveen beneficio a un buen porcentaje de pacientes sin efectos colaterales importantes. Otra opción que se puede tener en cuenta es la cirugía reparadora, aunque suele requerir “retoques” al cabo de cierto tiempo.

EFFECTOS DEL ENTRENAMIENTO SOBRE LA RESISTENCIA MUSCULAR EN PACIENTES CON MG

La fatiga y la debilidad muscular, dos síntomas miasténicos cardinales, favorecen la tendencia al sedentarismo. Ésta no sólo incrementa el riesgo de obesidad, hiperten-

sión, dislipidemia y diabetes de tipo 2, sino que afecta las interacciones sociales⁶⁴ y disminuye la calidad de vida de los pacientes con MG y otras enfermedades neuromusculares.⁶⁴⁻⁶⁷

Los efectos de la actividad física regulada sobre la resistencia muscular han sido motivo de escasa investigación. Aunque algunos profesionales son renuentes a sugerir la realización de ejercicio físico, varias publicaciones dan cuenta de los efectos benéficos que el entrenamiento regulado ejerce sobre dicha resistencia, en los pacientes con MG.^{32,68,69} En ausencia de indicaciones precisas, muchos de ellos autorregulan su propia actividad física e, incluso, realizan ejercicios aeróbicos sin reportar efectos deletéreos en las pruebas de fatiga muscular.⁷⁰ En un estudio no controlado, la estrategia de entrenamiento multimodal balanceado (EMB) se asoció con una mejoría del puntaje QMG en pacientes con patología leve o moderada.⁷¹

En línea con lo anterior, la experiencia clínica del autor indica que el entrenamiento físico regulado y controlado mejora el desempeño del paciente en la escala de actividades de la vida diaria (ADL), reduce los efectos adversos del sedentarismo, mejora la calidad del sueño y, en ocasiones, aumenta la resistencia muscular. El entrenamiento controlado de la musculatura respiratoria también puede mejorar sustancialmente los valores funcionales y de fuerza respiratoria, en los individuos con afección leve o moderada.⁷² Un estudio comprobó el mantenimiento por largo plazo de dicha mejoría en un grupo reducido de pacientes.⁷³

Dado que los efectos de la actividad física han sido evaluados en estudios de cohortes, las conclusiones de éstos tienen un valor limitado. No obstante, los datos obtenidos y la ausencia de efectos adversos alientan la realización de estudios controlados aleatorizados para identificar las subpoblaciones de pacientes miasténicos con posibilidad de ser beneficiados por este tipo de entrenamiento.

CONCLUSIONES

El tratamiento sintomático de la MG continúa siendo un importante pilar para el control clínico de la enfermedad.

Aunque en ocasiones se requiere la administración de drogas que modifican el curso de la enfermedad (inmunosupresores, inmunomoduladores), un número variable de pacientes permanecen estables y sólo necesitan tratamiento de sostén sintomático.

El desarrollo de nuevas formulaciones y la expansión del conocimiento acerca del mecanismo de acción de los inhibidores de la AChE permiten el uso racional de estos fármacos y la minimización de sus efectos adversos.

Los oligonucleótidos antisentido parecen ser efectivos como tratamiento sintomático medicamentoso.

La utilización de dispositivos, en ocasiones, puede resolver los síntomas, evitando los efectos colaterales de la medicación.

El rol del ejercicio controlado parece resultar beneficioso en los pacientes con MG de gravedad leve o moderada.

Referencias

- Pascuzzi RM. The edrophonium test. *Semin Neurol* 2003;23:83-88.
- Hansen JS, Danielsen DH, Somnier FE, et al. Mortality in myasthenia gravis: A nationwide population-based follow-up study in Denmark. *Muscle Nerve* 2016;53:73-77.
- Yang Y, Zhang M, Guo J, et al. Quality of life in 188 patients with myasthenia gravis in China. *Int J Neurosci* 2016;126:455-462.
- Boldingh MI, Dekker L, Maniaol AH, et al. An up-date on health-related quality of life in myasthenia gravis -results from population based cohorts. *Health Qual Life Outcomes* 2015;13:115.
- Wong SH, Plant GT, Cornblath W. Does treatment of ocular myasthenia gravis with early immunosuppressive therapy prevent secondarily generalization and should it be offered to all such patients? *J Neuroophthalmol* 2016;36:98-102.
- Sommer N, Sigg B, Melms A, et al. Ocular myasthenia gravis: response to long-term immunosuppressive treatment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;62:156-162.
- Kupersmith MJ. Ocular myasthenia gravis: treatment successes and failures in patients with long-term follow-up. *J Neurol* 2009;256:1314-1320.
- Dalakas MC. Biologics and other novel approaches as new therapeutic options in myasthenia gravis: a view to the future. *Ann NY Acad Sci* 2012;1274:1-8.
- Jolly F. Über myasthenia gravis pseudoparalytica. *Berliner Klinische Wochenschrift* 1895;32:1-7.
- Murri A. Sur un cas de maladie d'Erb. *Arch Ital Biol* 1896:64-92.
- Walker MB. Treatment of myasthenia gravis with physostigmine. *Lancet* 1934;1:1200-1201.
- Remen L. Zur pathogenese und therapie der myasthenia gravis pseudoparalytica. *Dtsch Nervenlinik* 1932:66-78.
- Yu QS, Holloway HW, Luo W, Lahiri DK, Brossi A, Greig NH. Long-acting anticholinesterases for myasthenia gravis: synthesis and activities of quaternary phenylcarbamates of neostigmine, pyridostigmine and physostigmine. *Bioorg Med Chem* 2010;18:4687-4693.
- Suzuki S, Utsugisawa K, Nagane Y, et al. Classification of myasthenia gravis based on autoantibody status. *Arch Neurol* 2007;64:1121-1124.
- Quinn DM. Acetylcholinesterase: enzyme structure, reaction dynamics, and virtual transition states. *Chem Rev* 1987;87:955-979.
- Hosie L, Sutton LD, Quinn DM. p-Nitrophenyl and cholesteryl-N-alkyl carbamates as inhibitors of cholesterol esterase. *J Biol Chem* 1987;262:260-264.
- Punga AR, Stalberg E. Acetylcholinesterase inhibitors in MG: to be or not to be? *Muscle Nerve* 2009;39:724-728.
- Westerberg MR, Magee KR, Shideman FE. Effect of tension in myasthenia gravis. *Neurology* 1953;3:302-305.
- Mac FD, Pelikan EW, Unna KR. Evaluation of curarizing drugs in man. V. Antagonism to curarizing effects of d-tubocurarine by neostigmine, m-hydroxy phenyltrimethylammonium and m-hydroxy phenylethyltrimethylammonium. *J Pharmacol Exp Ther* 1950;100:382-392.
- Beekman R, Kuks JB, Oosterhuis HJ. Myasthenia gravis: diagnosis and follow-up of 100 consecutive patients. *J Neurol* 1997;244:112-118.
- Shin HY, Park HJ, Lee HE, Choi YC, Kim SM. Clinical and electrophysiologic responses to acetylcholinesterase inhibitors in musk-antibody-positive myasthenia gravis: evidence for cholinergic neuromuscular hyperactivity. *J Clin Neurol* 2014;10:119-124.
- Breyer-Pfaff U, Maier U, Brinkmann AM, Schumm F. Pyridostigmine kinetics in healthy subjects and patients with myasthenia gravis. *Clin Pharmacol Ther* 1985;37:495-501.
- Aquilonius SM, Hartvig P. Clinical pharmacokinetics of cholinesterase inhibitors. *Clin Pharmacokinet* 1986;11:236-249.
- Schwab RS, Timberlake WH. Pyridostigmin (mestinon) in the treatment of myasthenia gravis. *N Engl J Med* 1954;251:271-272.
- Westerberg MR, Magee KR. Mestinon in the treatment of myasthenia gravis. *Neurology* 1954;4:762-772.
- Mehndiratta MM, Pandey S, Kuntzer T. Acetylcholinesterase inhibitor treatment for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev* 2011:CD006986.
- Aquilonius SM, Eckernas SA, Hartvig P, Lindstrom B, Osterman PO. Pharmacokinetics and oral bioavailability of pyridostigmine in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1980;18:423-428.
- Zhao B, Mochhala SM, Lu J, Tan D, Lai MH. Determination of pyridostigmine bromide and its metabolites in biological samples. *J Pharm Pharm Sci* 2006;9:71-81.
- Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary. *Neurology* 2016;87:419-425.
- Melzer N, Ruck T, Fuhr P, et al. Clinical features, pathogenesis, and treatment of myasthenia gravis: a supplement to the Guidelines of the German Neurological Society. *J Neurol* 2016;263:1473-1494.
- Sussman J, Farrugia ME, Maddison P, Hill M, Leite MI, Hilton-Jones D. Myasthenia gravis: Association of British Neurologists' management guidelines. *Pract Neurol* 2015;15:199-206.
- Skeie GO, Apostolski S, Evoli A, et al. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *Eur J Neurol* 2010;17:893-902.
- Meriggioli MN, Sanders DB. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. *Lancet Neurol* 2009;8:475-490.
- Said S, Cooper CJ, Alkhateeb H, et al. Pyridostigmine-induced high grade SA-block in a patient with myasthenia gravis. *Am J Case Rep* 2013;14:359-361.
- Freudenreich O. Drug-induced sialorrhea. *Drugs Today (Barc)* 2005;41:411-418.
- Grunau BE, Wiens MO, Harder KK. Patient self-management of warfarin therapy: pragmatic feasibility study in Canadian primary care. *Can Fam Physician* 2011;57:e292-298.
- Moser A, van der Bruggen H, Widdershoven G, Spreuwenberg C. Self-management of type 2 diabetes mellitus: a qualitative investigation from the perspective of participants in a nurse-led, shared-care programme in the Netherlands. *BMC Public Health* 2008;8:91.

38. Young WL, Matteo RS, Ornstein E. Duration of action of neostigmine and pyridostigmine in the elderly. *Anesth Analg* 1988;67:775-778.
39. Stone JG, Matteo RS, Ornstein E, et al. Aging alters the pharmacokinetics of pyridostigmine. *Anesth Analg* 1995;81:773-776.
40. Shapira M, Tur-Kaspa I, Bosgraaf L, et al. A transcription-activating polymorphism in the ACHE promoter associated with acute sensitivity to anti-acetylcholinesterases. *Hum Mol Genet* 2000;9:1273-1281.
41. Jaretzki A, 3rd, Barohn RJ, Ernstoff RM, et al. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. *Ann Thorac Surg* 2000;70:327-334.
42. Vaphiades MS, Bhatti MT, Lesser RL. Ocular myasthenia gravis. *Curr Opin Ophthalmol* 2012;23:537-542.
43. Wong SH, Petrie A, Plant GT. Ocular myasthenia gravis: toward a risk of generalization score and sample size calculation for a randomized controlled trial of disease modification. *J Neuroophthalmol* 2016.
44. Zach H, Cetin H, Hilger E, et al. The effect of early prednisolone treatment on the generalization rate in ocular myasthenia gravis. *Eur J Neurol* 2013;20:708-713.
45. Bhanushali MJ, Wu J, Benatar M. Treatment of ocular symptoms in myasthenia gravis. *Neurology* 2008;71:1335-1341.
46. Ortiz S, Borchert M. Long-term outcomes of pediatric ocular myasthenia gravis. *Ophthalmology* 2008;115:1245-1248 e1241.
47. Punga AR, Flink R, Askmark H, Stalberg EV. Cholinergic neuromuscular hyperactivity in patients with myasthenia gravis seropositive for MuSK antibody. *Muscle Nerve* 2006;34:111-115.
48. Sieb JP, Kohler W. Benefits from sustained-release pyridostigmine bromide in myasthenia gravis: results of a prospective multicenter open-label trial. *Clin Neurol Neurosurg* 2010;112:781-784.
49. Zhang L, Tan QY, Cheng XG, Wang H, Hu NN, Zhang JQ. [Preparation and quality control of pyridostigmine bromide orally disintegrating tablet]. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2012;43:458-461, 477.
50. Tan Q, Zhang L, Zhang L, Teng Y, Zhang J. Design and evaluation of an anomalous taste-masked dispersible tablet of pyridostigmine bromide, a highly soluble drug with an extremely bitter taste. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 2012;60:1514-1521.
51. Sghirlanzoni A, Pareyson D, Benvenuti C, et al. Efficacy of intranasal administration of neostigmine in myasthenic patients. *J Neurol* 1992;239:165-169.
52. Strelnik AD, Petukhov AS, Zueva IV, et al. Novel potent pyridoxine-based inhibitors of AChE and BChE, structural analogs of pyridostigmine, with improved in vivo safety profile. *Bioorg Med Chem Lett* 2016;26:4092-4094.
53. Lee HE, Kim YH, Kim SM, Shin HY. Clinical significance of repetitive compound muscle action potentials in patients with myasthenia gravis: A predictor for cholinergic side effects of acetylcholinesterase inhibitors. *J Clin Neurol* 2016;12:482-488.
54. Massoulie J. The origin of the molecular diversity and functional anchoring of cholinesterases. *Neurosignals* 2002;11:130-143.
55. Kaufer D, Friedman A, Seidman S, Soreq H. Acute stress facilitates long-lasting changes in cholinergic gene expression. *Nature* 1998;393:373-377.
56. Soreq H, Seidman S. Acetylcholinesterase: New roles for an old actor. *Nat Rev Neurosci* 2001;2:294-302.
57. Li Y, Camp S, Rachinsky TL, Getman D, Taylor P. Gene structure of mammalian acetylcholinesterase. Alternative exons dictate tissue-specific expression. *J Biol Chem* 1991;266:23083-23090.
58. Sternfeld M, Ming G, Song H, et al. Acetylcholinesterase enhances neurite growth and synapse development through alternative contributions of its hydrolytic capacity, core protein, and variable C termini. *J Neurosci* 1998;18:1240-1249.
59. Lev-Lehman E, Evron T, Broide RS, et al. Synaptogenesis and myopathy under acetylcholinesterase overexpression. *J Mol Neurosci* 2000;14:93-105.
60. Brenner T, Hamra-Amitay Y, Evron T, Boneva N, Seidman S, Soreq H. The role of readthrough acetylcholinesterase in the pathophysiology of myasthenia gravis. *FASEB J* 2003;17:214-222.
61. Sussman JD, Argov Z, McKee D, Hazum E, Brawer S, Soreq H. Antisense treatment for myasthenia gravis: experience with monarsen. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1132:283-290.
62. Nizri E, Hamra-Amitay Y, Sicsic C, Lavon I, Brenner T. Anti-inflammatory properties of cholinergic up-regulation: A new role for acetylcholinesterase inhibitors. *Neuropharmacology* 2006;50:540-547.
63. Rocha JA, Ribeiro SP, Franca CM, et al. Increase in cholinergic modulation with pyridostigmine induces anti-inflammatory cell recruitment soon after acute myocardial infarction in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2016;310:R697-706.
64. Burns TM. More than meets the eye: the benefits of listening closely to what our patients with myasthenia gravis are telling us. *Muscle Nerve* 2012;46:153-154.
65. Burns TM, Graham CD, Rose MR, Simmons Z. Quality of life and measures of quality of life in patients with neuromuscular disorders. *Muscle Nerve* 2012;46:9-25.
66. Anziska Y, Inan S. Exercise in neuromuscular disease. *Semin Neurol* 2014;34:542-556.
67. Conti-Fine BM, Milani M, Kaminski HJ. Myasthenia gravis: past, present, and future. *J Clin Invest* 2006;116:2843-2854.
68. Lohi EL, Lindberg C, Andersen O. Physical training effects in myasthenia gravis. *Arch Phys Med Rehabil* 1993;74:1178-1180.
69. Naumes JH-M, Ch.; Foidel, S. Exercise and myasthenia gravis: A review of the literature to promote safety, engagement, and functioning. *International Journal of Neurorehabilitation* 2016;3:1-3.
70. Grohar-Murray ME, Becker A, Reilly S, Ricci M. Self-care actions to manage fatigue among myasthenia gravis patients. *J Neurosci Nurs* 1998;30:191-199.
71. Wong SH, Nitz JC, Williams K, Brauer SG. Effects of balance strategy training in myasthenia gravis: a case study series. *Muscle Nerve* 2014;49:654-660.
72. Rassler B, Hallebach G, Kalischewski P, Baumann I, Schauer J, Spengler CM. The effect of respiratory muscle endurance training in patients with myasthenia gravis. *Neuromuscul Disord* 2007;17:385-391.
73. Rassler B, Marx G, Hallebach S, Kalischewski P, Baumann I. Long-term respiratory muscle endurance training in patients with myasthenia gravis: first results after four months of training. *Autoimmune Dis* 2011;2011:808607.

CAPÍTULO 20

Tratamientos inmunomoduladores

Richard J. Barohn y Mazen M. Dimachkie

INTRODUCCIÓN

Tanto el tratamiento como las investigaciones clínicas sobre la miastenia gravis (MG) han estado experimentando grandes avances desde hace 75 u 80 años. La mayoría de estos avances han sido favorables. No obstante, dado que estamos llegando a una etapa investigativa mucho más sofisticada, en la que los pacientes en general mejoran, surgen nuevas cuestiones que debemos considerar con respecto a la evaluación clínica. Estas cuestiones son las que, en última instancia, cambiarán la manera de tratar a nuestros pacientes.

Los principales avances en el tratamiento de la MG se presentan en la tabla 20-1. La primera etapa de los inhibidores de la acetilcolinesterasa (AChE) comenzó en la década de 1930, con el trabajo de Mary Walker.¹ Durante las décadas de 1930 y 1940, Blalock inauguró la moderna etapa de la timectomía como tratamiento para la MG, aunque ya en 1913 se había informado que una timectomía parcial había tenido resultados favorables en un paciente con MG e hipertiroidismo.² La timectomía sigue siendo un procedimiento frecuente en los individuos miasténicos, aunque aún existen muchas controversias sobre su beneficio.³

En la década de 1950, se introdujeron nuevos inhibidores de la AChE: el cloruro de edrofonio de acción rápida para administración intravenosa (IV) y la piridostigmina para administración oral.⁴⁻⁶ Se puede decir que el mayor avance de la década fue la incorporación del respirador ar-

tificial en las unidades de cuidados intensivos, lo que permitió empezar a controlar a los pacientes con crisis miasténicas y, en particular, mantenerlos con vida cuando la respiración está gravemente comprometida. En las décadas de 1960 y 1970, se inició el empleo de los corticosteroides y la plasmaféresis.

Durante las siguientes décadas, la bibliografía sobre el rechazo de trasplantes condujo a la incorporación de varios inmunosupresores. La azatioprina fue la primera⁷ y a ella le siguieron la ciclosporina^{8,9} y el mofetilato de mofetil.¹⁰⁻¹⁴ Durante las décadas de 1980 y 1990, los pacientes con MG comenzaron a recibir inmunoglobulinas por vía IV.¹⁵⁻¹⁹ Cabe destacar que todos los tratamientos inmunosupresores e inmunomoduladores mencionados también empezaron a utilizarse para tratar afecciones distintas de la MG.

Gracias a todos estos avances terapéuticos, la mortalidad asociada con la MG ha bajado significativamente en los últimos 50 años. Antes de 1960, era superior al 30%, por lo que se la consideraba una enfermedad realmente muy grave. En la actualidad, la tasa de mortalidad por MG es inferior al 5% y es de esperar que la mayoría de los pacientes mejoren e, incluso, algunos entren en remisión.

El costo anual de las diversas opciones para tratar los síntomas miasténicos es un tema que despierta mucho interés. Mientras que los precios de los medicamentos más tradicionales, como la prednisona, todavía son relativamente modestos, los costos de los nuevos inmunosupresores, y en

Tabla 20-1. Hitos en el tratamiento de la MG

Década en la que se introdujeron	Tratamiento
1930	Fisostigmina y neostigmina
1930 y 1940	Timectomía
1950	Respiración artificial, cloruro de edrofonio y piridostigmina
1960	Corticosteroides y plasmaféresis
1960 y 1970	Azatioprina
1980	Ciclosporina
1980 y 1990	Inmunoglobulinas por vía IV
1990 y 2000	Micofenolato de mofetilo

especial de las inmunoglobulinas, son muy elevados. Otro procedimiento costoso es la plasmaféresis, cuya realización requiere de equipos sofisticados y personal sanitario especialmente preparado.

ENSAYOS CLÍNICOS ANTERIORES

Si bien los pacientes con MG se mantienen relativamente bien en el estado actual de la medicina moderna, al indagar en las investigaciones clínicas publicadas sobre la enfermedad se observa con claridad que la mayoría de los estudios no son controlados, aleatorizados ni a doble ciego. Hallar estudios sobre MG con estas características es infrecuente. Gran parte de la bibliografía sobre la enfermedad consiste en observaciones anecdóticas, tanto de casos individuales como de series de casos pequeñas o más o menos grandes.

La tabla 20-2 enumera los ensayos clínicos aleatorizados que han sido publicados y pudimos identificar.^{7-9,14,18-29} De los 16 ensayos terapéuticos controlados, 10 fueron favorables, incluidos aquellos con ciclosporina, pulsoterapia con metilprednisolona, azatioprina, inmunoglobulinas IV, tacrolimus y terbutalina. Los ensayos correspondientes a prednisona oral, inmunoglobulinas IV y micofenolato de mofetilo resultaron negativos. Es probable que un estudio reciente sobre la efectividad del metotrexato también se ubique en este último grupo.

CORTICOSTEROIDES

Aunque ningún ensayo controlado la ha demostrado, existe consenso general sobre la efectividad de los corticosteroides en los pacientes miasténicos. Se los utiliza desde la década de 1970 como tratamiento de primera línea. La prednisona sigue siendo la primera opción inmunosupresora en el manejo de la enfermedad. El mecanismo de acción de los corticosteroides es el siguiente: inhiben el

factor nuclear κ B, reducen las citoquinas y suprimen la respuesta inmune. A pesar de su gran cantidad de posibles efectos secundarios, muchos consideran que la prednisona es el agente inmunosupresor de administración oral más efectivo para el tratamiento de la MG.²¹⁻²² Si bien se sabe que los corticosteroides pueden suprimir la respuesta inmune de varias maneras, se desconocen sus efectos exactos en los pacientes con esta afección. Sí se sabe que la prednisona puede reducir los anticuerpos dirigidos contra los receptores de la acetilcolina (AChR) y esto podría correlacionarse con la mejoría clínica.³⁰

Los regímenes posológicos y las vías de administración de los corticosteroides pueden ser muy variados. El abordaje con dosis altas consiste en dar 1-1,5 mg/kg/día (60-100 mg) de prednisona durante 2-4 semanas; luego, se pasa de forma abrupta o gradual a un esquema de administración día por medio.³¹ La disminución gradual de la dosis debe ser más lenta en los pacientes en estado grave y aquellos en los que la droga se administró a diario durante más de 1 mes. Algunos individuos necesitan la administración diaria del medicamento, dado que sus síntomas empeoran los días que no lo toman. Seybold y Drachman han propuesto otra modalidad de abordaje con dosis bajas,³² las cuales se incrementan gradualmente para evitar el empeoramiento inicial, que ocurre hasta en el 50% de los casos. Se empieza con 10 mg diarios de prednisona y cada 5-7 días se agregan 10 mg más; luego, se pasa a un esquema de administración día por medio. Una tercera modalidad, intermedia, es la incluida en el ensayo con micofenolato de mofetilo, la cual consiste en administrar 20 mg diarios de prednisona.

Los pacientes hipertensos bien controlados, los diabéticos y aquellos con crisis miasténica o una exacerbación de la enfermedad necesitan administración de corticosteroides a diario. Si bien la mayoría de los pacientes se sienten mejor poco después del inicio de la terapia, la mejoría de la MG comienza 2-3 semanas después y, en algunos casos, tras 2-3 meses. El beneficio máximo se ob-

Tabla 20-2. Ensayos aleatorizados y controlados con distintos tratamientos para la MG

Ensayo	Tratamientos evaluados
Mount, 1964	ACTH versus placebo
Howard, 1976	Prednisona día por medio versus placebo*
Tindall, 1987	Ciclosporina versus placebo en pacientes sin tratamientos previos*
Tindall, 1993	Ciclosporina versus placebo en pacientes inmunosuprimidos*
Gajdos, 1997	Recambio plasmático versus inmunoglobulinas IV
Lindberg, 1998	Pulsoterapia con metilprednisona versus placebo*
Palace, 1998	Azatioprina/prednisona versus azatioprina/placebo*
Wolfe, 2002	Inmunoglobulinas IV versus placebo*
Meriggioli, 2003	Micofenolato de mofetilo versus placebo*
Gajdos, 2005	Inmunoglobulinas IV (2 dosis)*
Nagane, 2005	Tacrolimus versus placebo
Sanders/MSG, 2008	Micofenolato de mofetilo versus placebo*
Sanders/Aspreva, 2008	Micofenolato de mofetilo versus placebo*
Zinman, 2007	Inmunoglobulinas IV versus placebo*
Soliven, 2008	Terbutalina versus placebo*
Barth, 2011	Inmunoglobulinas IV versus plasmaféresis
Heckmann, 2011	Metotrexato versus azatioprina*
Howard, 2013	Eculizumab versus placebo
Pasnoor/Barohn, 2014	Metotrexato versus placebo*

* Ciegos.

En negrita: ensayos favorables.

serva alrededor de 6 meses después del inicio.³³ Durante los primeros 2 meses, un paciente adulto típico recibe 60-100 mg de prednisona día por medio o su equivalente diario. En aquellos que responden bien, lo mejor es reducir la dosis de a poco, no más que 5 mg cada 2 semanas. Una vez que la dosis ha llegado a 20 mg día por medio, se recomienda reducirla más lentamente aun. En ese momento, la dosis se disminuye a razón de 5 mg cada 2-3 meses, hasta alcanzar la dosis mínima efectiva. Aunque se debe intentar que el paciente finalmente deje de tomar prednisona, el tratamiento con dosis bajas (5-10 mg día por medio) suele requerirse durante muchos años o de manera indefinida. La realización previa de una timectomía no parece afectar las perspectivas de reducción o eliminación de los esteroides.³⁴

En los casos graves de MG fulminante, los autores prefieren el tratamiento hospitalario con un corticosteroide (metilprednisolona IV) y plasmaféresis, durante 3 días.

En los pacientes de alto riesgo, como aquellos con hipertensión no controlada, diabetes, osteoporosis, obesidad o una pronunciada debilidad basal, junto con los corticosteroideos a menudo administran un inmunosupresor, como azatioprina, micofenolato de mofetilo, ciclosporina o metotrexato. Sin embargo, habitualmente sólo agregan inmunosupresores si el paciente no responde por completo a los corticosteroideos o sufre una recaída mientras es tratado con estos fármacos. La principal inquietud al comenzar el tratamiento con esas dosis de prednisona es el empeoramiento temporario que ocurre en un tercio o la mitad de la población.^{33,35} Es posible que el mecanismo responsable sea un efecto directo de los corticosteroideos, que altera la función de la unión neuromuscular.³⁶ En un estudio, el 8,6% de los pacientes que sufrieron un empeoramiento temporario necesitaron intubación.³³ Por ese motivo, se puede pensar en hospitalizar al paciente con MG moderada o grave, antes de iniciar el tratamiento con dosis altas

de prednisona. Durante la internación, se deben controlar a diario la función bulbar y la capacidad vital forzada. Si el paciente se mantiene estable, se le puede dar el alta sin riesgos, indicándole que continúe con la prednisona oral. No obstante, la hospitalización se puede evitar, si se empieza con dosis bajas y se las aumenta de forma progresiva.

En un interesante artículo de Howard y colaboradores de 1976, se describe lo que probablemente fue el primer estudio controlado con placebo de la etapa moderna actual sobre el uso de prednisona en individuos con MG.²¹ En este pequeño estudio, 13 pacientes (todos bajo tratamiento con inhibidores de la AChE) fueron asignados de manera aleatoria a recibir 100 mg de prednisona o placebo **día por medio**, durante 6 meses. Al cabo del estudio, habían mejorado 3 de los pacientes del grupo prednisona y 3 del grupo placebo; no habían mejorado 3 del grupo prednisona y 4 del grupo placebo y ningún paciente había entrado en remisión. Después del tratamiento, no hubo diferencias entre los grupos en los resultados de la estimulación repetitiva. Los autores del estudio concluyeron que no hubo diferencias significativas entre los pacientes tratados con prednisona y los que recibieron placebo, pero admitieron que la población era muy pequeña, por lo cual no se podía realizar un análisis estadístico. A modo de **síntesis** se puede afirmar que no todos los pacientes que recibieron prednisona mejoraron y sí lo hicieron algunos de los que recibieron placebo. Una de las lecciones que se pueden aprender de este estudio es que, para obtener conclusiones que puedan analizarse estadísticamente en un estudio controlado con placebo, es necesaria una cantidad adecuada de pacientes. Otra lección importante es que, en los ensayos sobre MG, los pacientes que reciben placebo pueden mejorar.

Por otro lado, sí se ha demostrado la efectividad terapéutica de la prednisona en un estudio retrospectivo que incluyó 116 pacientes adultos con MG. El medicamento produjo un 28% de remisión farmacológica (enfermedad asintomática con medicación), un 53% de mejoría notoria (síntomas menores y regreso a las actividades cotidianas), un 15% de mejoría moderada (limitaciones funcionales) y sólo un 5% de mejoría nula.³³ La media de tiempo transcurrido hasta el beneficio máximo brindado por la prednisona fue de 5,5 meses (rango: 2 semanas a 6 años). Este estudio también dejó en claro la decepcionante realidad de que sólo el 14% de los pacientes pudo interrumpir el tratamiento con prednisona y sostener la mejoría. La "remisión" suele ser dependiente de los esteroides.

Aunque no se han realizado estudios prospectivos, un análisis retrospectivo de pacientes con MG exclusivamente ocular indica que al cabo de 2 años la prednisona reduce la incidencia de generalización de la enfermedad.³⁷ Ésta ocurrió en apenas el 7% de los pacientes con MG ocular que recibieron prednisona versus el 36% de los que recibieron solamente piridostigmina o ninguna medicación. En dos

series de casos retrospectivas, más pequeñas, se obtuvieron resultados similares.³⁸⁻³⁹

Dado que la administración de corticosteroides por largo plazo se asocia con muchos riesgos, es esencial que el médico hable de ellos con el paciente y fije pautas de control cuando organiza el plan de tratamiento. Antes de comenzar con la medicación, se deben llevar a cabo una prueba cutánea de tuberculina (reacción de Mantoux) o el test sanguíneo QuantiFERON®-TB Gold para identificar la necesidad de isoniazida de los individuos previamente expuestos al bacilo de la tuberculosis. También es recomendable la realización de una densitometría ósea, para obtener los valores basales, y un examen oftalmológico; en adelante, ambos controles se deben repetir 1 vez por año. Además, se deben prescribir 500-600 mg de calcio por vía oral, 2-3 veces al día, junto con 400 UI diarios de vitamina D, para reducir el riesgo de fracturas patológicas. Tanto el paciente como sus familiares deben estar atentos a cualquier cambio de personalidad o cualquier efecto secundario psiquiátrico. Deben indicarse la ingesta de una dieta reducida en sal y carbohidratos, así como también controles periódicos de la presión y las concentraciones séricas de glucosa y potasio por parte del médico de cabecera. Asimismo, debe aconsejarse la aplicación de la vacuna contra el neumococo, según el cronograma establecido, y la vacuna antigripal 1 vez al año. Aún no existe consenso sobre el criterio para identificar a los pacientes con riesgo elevado de sufrir neumonía por *Pneumocystis carinii*, que son los que se beneficiarían con esta profilaxis. En aquellos pacientes con recuentos inferiores a 800 linfocitos/ μ l o 200-400 linfocitos CD4/ μ l, probablemente, sea beneficioso tomar este tipo de medidas profilácticas al inicio y en el transcurso del tratamiento inmunosupresor.⁴⁰

CICLOSPORINA

La ciclosporina, un inhibidor de la calcineurina que reduce los niveles de interleuquina 2 e interferón gamma, constituye una buena opción terapéutica de segunda línea para la MG. Inhibe los linfocitos T colaboradores (que estimulan a los citotóxicos) y permite la expresión de los linfocitos T reguladores, lo cual impide la producción y la secreción de interleuquina 2 por parte de los primeros. Es probable que los ensayos aleatorizados y controlados con placebo, publicados por Tindall y colaboradores en 1987 y 1993, hayan sido los primeros en probar los beneficios de un inmunosupresor en pacientes con MG.⁸⁻⁹ El estudio de 1987 demostró que la ciclosporina era un tratamiento inmunosupresor efectivo en pacientes que no habían recibido ni prednisona ni otros medicamentos inmunosupresores.⁸ El estudio de 1993 demostró que la ciclosporina era efectiva en pacientes con MG dependientes de esteroides.⁹ La variable primaria de ambos estudios fue una versión modificada del puntaje cuantitativo QMG. En el estudio

de 1993, Tindal y sus colegas comprobaron que los pacientes tratados con ciclosporina presentaron una reducción promedio del puntaje QMG de 3,5 puntos (mejoría), mientras que los pacientes que recibieron placebo no mostraron disminución del puntaje. Además, la administración de ciclosporina redujo los anticuerpos anti-AChR y permitió disminuir las dosis de corticosteroides.

En general, la ciclosporina se administra a razón de 3-6 mg/kg, divididos en dos tomas diarias, para reducir su posible nefrotoxicidad. El beneficio clínico comienza entre 1 y 2 meses después del inicio del tratamiento (es más rápido que el de la azatioprina, pero más lento que el de la prednisona) y el efecto máximo se observa pasados 3-6 meses. Luego de ese momento, la dosis se reduce gradualmente entre 0,5 y 1 mg/kg/día cada 2-3 meses, hasta alcanzar la dosis efectiva mínima, que puede ser de 2-3 mg/kg o incluso 100 mg diarios. Los ajustes de la dosis no deben ser mayores que 1 mg/kg/día cada 4 semanas. Los efectos secundarios incluyen hirsutismo, temblores, hiperplasia gingival, parestesia, cefalea y hepatotoxicidad.

Las principales limitaciones del tratamiento son la hipertensión y la nefrotoxicidad que produce. Un 28% de los pacientes medicados ciclosporina experimentaron un aumento de la concentración sérica de creatinina de entre 30 y 70% con respecto al valor basal y un 11% desarrolló cáncer de piel.⁴¹ Esas tasas tan altas de neoplasias no se han observado en otros estudios.⁴² Todos los meses, se deben controlar la presión arterial, la función renal y los niveles mínimos de ciclosporina en plasma. Algunos fármacos, como los aminoglucósidos, la vancomicina, el Bactrim®, la anfotericina B, el ketaconazol, los antagonistas H₂, el tacrolimus y los AINE, potencian la nefrotoxicidad de la ciclosporina. A su vez, existen muchos fármacos que interfieren con sus niveles en sangre. Por lo tanto, este medicamento se debe usar bajo estricto control, para mantener su nivel en sangre cerca de los 200 ng/ml y nunca por encima de los 300 ng/ml y para ajustar la dosis de acuerdo con los niveles séricos de creatinina. Es importante controlar estos últimos con atención y mantenerlos por debajo del 30% y nunca por encima del 50% del valor normal, sobre todo en los pacientes con afección renal o hipertensión.

AZATIOPRINA

La azatioprina es un antimetabolito análogo de las purinas, que bloquea la síntesis de ADN y ARN e inhibe la proliferación de los linfocitos T. Su empleo se ha incrementado en los últimos años debido a los efectos secundarios de los corticosteroides. También se la usa como inmunosupresor de segunda línea para disminuir la dosis de esteroides. Por ejemplo, en pacientes tratados con prednisona, que tienen recidivas de la enfermedad o toman dosis altas desde hace bastante tiempo, la azatioprina se administra con el fin de reducir o eliminar la dosis del

corticosteroide. Asimismo, en algunas series de casos retrospectivas, se la ha usado en lugar de la prednisona como inmunosupresor de primera línea.⁴³⁻⁴⁶ No obstante, en el único ensayo aleatorizado y controlado realizado con este agente, despertó inquietud el demorado inicio de la respuesta a su administración (cerca de 18 meses).⁷

Ciertos estudios retrospectivos sobre el tratamiento con azatioprina han demostrado que entre el 70 y 90% de los pacientes mejora,⁴³⁻⁴⁷ cuando se la usa como inmunosupresor tanto de primera como de segunda línea. No obstante, la respuesta clínica es lenta, ya que no se observa hasta pasados 12-18 meses. En el único estudio a doble ciego favorable que se hizo con este medicamento, se evaluó la administración por vía oral de prednisolona combinada con placebo o azatioprina.⁷ Como variable primaria no se utilizó el puntaje cuantitativo QMG, sino la dosis de prednisona. El esquema posológico de la prednisona fue el mismo en todos los casos y los pacientes fueron distribuidos de manera aleatoria a recibir, además, azatioprina o placebo. Los investigadores comprobaron que, tras 18 meses, la reducción gradual de la dosis de prednisona en los pacientes tratados con azatioprina fue mayor que en los que recibieron placebo. Los resultados de la variable secundaria indicaron que los pacientes medicados con azatioprina tuvieron menos recaídas, remisiones más prolongadas, menos efectos secundarios y menor aumento de peso. Luego de 3 años, la dosis de prednisolona fue gradualmente reducida hasta eliminarla por completo en el 63% de los pacientes del grupo azatioprina. En aquellos que habían recibido prednisolona y placebo, la tasa de eliminación del corticosteroide fue del 20%. No obstante, el estudio tuvo algunas fallas, ya que la tasa de abandono fue alta; de hecho, sólo completaron el estudio 18 de los 34 pacientes iniciales.

La azatioprina se administra en dosis divididas, que deben sumar 2-3 mg/kg/día. Se empieza con 50 mg/día durante 1 semana; luego, la dosis se incrementa gradualmente, según la tolerancia, hasta alcanzar una dosis blanco de 100-250 mg. Se ha sugerido evaluar, antes de comenzar el tratamiento, la actividad de la tiopurina metiltransferasa, cuya deficiencia implicaría un riesgo elevado de leucopenia. La azatioprina está contraindicada en pacientes homocigotos, mientras que en los heterocigotos se puede administrar en dosis más bajas, con la debida precaución.⁴⁸ Un metaanálisis de 54 estudios observacionales y 1 estudio aleatorizado y controlado no logró obtener evidencia suficiente para determinar qué tan efectivo resulta este control previo de la actividad de la tiopurina metiltransferasa.⁴⁹ En la práctica clínica, los autores controlan semanalmente el hemograma del paciente al comenzar la administración de azatioprina y, luego, 1 vez al mes.

Durante las dos primeras semanas de tratamiento, se observa una reacción de hipersensibilidad de tipo gripal, aguda y reversible, en el 12% de los pacientes. Dicha reacción

se asocia con exantema, aumento de enzimas hepáticas y pancreatitis. Algunos pacientes pueden tolerar la reposición, luego de recuperarse. Los eventos adversos tardíos comprenden mielosupresión, hepatotoxicidad, susceptibilidad a las infecciones, tumores malignos, teratogenicidad, exantema, alopecia, fiebre y artralgia.

El hemograma completo y las enzimas hepáticas se deben controlar semanalmente durante 4 semanas; luego, mensualmente durante 6 meses; y por último, cada 3 meses mientras el paciente siga tomando dosis estables de azatioprina. Si las enzimas hepáticas se encuentran claramente elevadas (2 veces por encima del valor normal), el medicamento se debe interrumpir por varios meses hasta que los niveles se normalicen y sólo después volver a exponer al paciente (lo que a veces resulta exitoso). La dosis se ajusta según la respuesta al tratamiento, buscando mantener el recuento de glóbulos blancos por encima de 3500 y el recuento absoluto de linfocitos por debajo de 1000. El medicamento debe suspenderse si el recuento de glóbulos blancos cae por debajo de 2500 o el recuento absoluto de neutrófilos es inferior a 1000. En los pacientes que toman alopurinol (un inhibidor de la vía principal de detoxificación), es necesario reducir la dosis entre un 25 y 33% con respecto a dichos valores. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina se deben evitar, porque implican un alto riesgo de leucopenia grave.

MICOFENOLATO DE MOFETILO

Otro de los inmunosupresores usados con frecuencia en la práctica, en los centros de tratamiento de la MG, es el micofenolato de mofetilo. Este fármaco se perfiló como promisorio en varios estudios observacionales, retrospectivos y no controlados, en los que se observaron mejorías en el 60-70% de los pacientes que lo recibieron.¹¹⁻¹² Algunos de los beneficios fueron un mejor estado funcional y una menor necesidad de corticosteroides. En un análisis retrospectivo de 85 pacientes, en el que se empleó la clasificación del estado de salud postratamiento de la Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA), 73 pacientes medicados con este fármaco alcanzaron remisión farmacológica, estado de manifestación mínima o mejoría,¹³ pero aquellos con debilidad grave (clase IV, según la clasificación de la MGFA) tuvieron menos probabilidades de responder. Los estudios retrospectivos dan cuenta de que el micofenolato de mofetilo comienza a actuar relativamente rápido. En promedio, la mejoría se observa en las primeras 9-11 semanas y el efecto máximo, pasados unos 6 meses, aunque en algunos casos la respuesta inicial tardó hasta 40 semanas en manifestarse. Debido a su efecto más rápido y su perfil de efectos secundarios favorable, este fármaco comenzó a remplazar a la azatioprina como “ahorrador de esteroides” de primera línea en muchos de los centros de tratamiento de la MG.¹² Tiempo después, Meriggioli y

colaboradores realizaron un pequeño estudio aleatorizado, ciego y controlado con placebo, que se extendió durante 5 meses, sobre el uso de micofenolato de mofetilo en 14 pacientes,¹⁴ todos los cuales se encontraban, además, bajo tratamiento inmunosupresor. Los autores observaron que los pacientes tratados con micofenolato de mofetilo tuvieron una mejoría (descenso) de 2,5 puntos en el puntaje cuantitativo QMG, mientras que en el grupo de placebo este parámetro sólo se modificó -0,24. Por lo tanto, consideraron que había una “tendencia” a la mejoría en los pacientes que recibieron micofenolato de mofetilo, pero ésta no era estadísticamente significativa.

Estos ensayos pequeños y anecdóticos con micofenolato de mofetilo, controlados con placebo, condujeron a la realización de dos estudios pivote de fase 3 sobre el uso de este fármaco en el tratamiento de la MG. En uno de ellos,²⁶ se administraron por primera vez 20 mg diarios de prednisona a 80 pacientes con anticuerpos anti-AChR, quienes luego fueron asignados aleatoriamente a recibir 2,5 g de micofenolato de mofetilo o placebo durante 12 semanas. Después, siguió una fase de 24 semanas a rótulo abierto. Entre el inicio y la semana 12, no hubo diferencias significativas entre los grupos respecto del cambio en la variable primaria (el puntaje cuantitativo QMG), ni en cuanto a las variables secundarias (examen muscular manual y escala de actividades de la vida diaria en pacientes con MG, títulos de anticuerpos anti-AChR y electromiografía de fibra única). En el estudio internacional de fase 3 patrocinado por Aspreva,²⁷ 176 pacientes fueron tratados con una dosis oral de prednisona superior a 20 mg/día (o una dosis equivalente día por medio), durante al menos 4 semanas; luego, fueron asignados de manera aleatoria a recibir micofenolato de mofetilo (2 g/día) o placebo, durante 36 meses. No se hallaron diferencias significativas en el porcentaje de pacientes que alcanzaron la variable primaria, es decir, el estado de manifestación mínima o remisión farmacológica, según la clasificación de la MGFA. Varios investigadores se han referido al hecho de que ninguno de estos dos estudios ha demostrado que el micofenolato de mofetilo provea mayor beneficio que el tratamiento con corticosteroides solos. Las posibles explicaciones son las siguientes: 1) el fármaco no es efectivo para la MG; 2) la prednisona produjo una mejoría en la mayoría de los pacientes, lo cual enmascaró el efecto del micofenolato de mofetilo; 3) los ensayos no duraron lo suficiente; 4) las variables no eran suficientemente adecuadas, sobre todo en el ensayo más prolongado; 5) la mayoría de los pacientes que participaron tenían MG generalizada de leve a moderada; y 6) la población del estudio no era homogénea.^{50,51} Por lo tanto, en función de estos dos estudios controlados, aleatorizados y sorprendentemente negativos, el micofenolato de mofetilo debería ser un medicamento de tercera línea para el tratamiento de la MG. Sin embargo, este tema es controvertido y aún hay muchos expertos que

lo consideran un fármaco muy efectivo sobre la base de evidencia de clase IV.⁵²

El micofenolato de mofetilo bloquea la inosina monofosfato deshidrogenasa, lo que a su vez bloquea la síntesis de purinas e inhibe selectivamente la proliferación de linfocitos B y T. La población de pacientes miasténicos tolera bien este fármaco. El régimen de dosificación más habitual en adultos es de 1 g por vía oral 2 veces al día, aunque se han utilizado dosis de hasta 3 g/día. Los principales efectos secundarios son diarrea, vómitos, riesgo elevado de infección y leucopenia (esta última bastante infrecuente). El hemograma se controla semanalmente durante el primer mes y, a partir de allí, con menos frecuencia. Aún no se ha confirmado la seguridad del micofenolato de mofetilo a largo plazo, pero se han consignado casos de linfoma primario del sistema nervioso central, luego de usar el fármaco para tratar la MG.⁵³

TACROLIMUS

A partir de informes de casos y ensayos abiertos, se ha demostrado la efectividad del tacrolimus como monoterapia o complemento de los corticosteroides, lo que lo convierte en una buena elección como medicamento de quinta línea. Un informe muy extenso se refiere a 212 pacientes tratados con una dosis de tacrolimus de 0,1 mg/kg/día, en dos tomas, que luego se ajustó hasta alcanzar una concentración plasmática de entre 7 y 8 mg/ml.⁵⁴ Aproximadamente, la mitad de estos pacientes se encontraban bajo tratamiento con prednisona o eran dependientes de la ciclosporina. La media de tiempo de seguimiento fue de casi 50 meses (rango: 12 a 79 meses). Gracias al agregado de tacrolimus, la prednisona se pudo discontinuar en el 95% de los pacientes. El puntaje cuantitativo QMG disminuyó de manera significativa desde 20,5 al inicio hasta menos de 1 en la visita final y la mejoría en la fuerza muscular fue evidente tan sólo 1 mes después del comienzo del tratamiento. Más del 85% de los pacientes alcanzaron una remisión completa y estable o una remisión farmacológica hacia el final del seguimiento y el 5% logró un estado de manifestación mínima. Fue impresionante la cantidad de remisiones que ocurrieron, independientemente de si el paciente había sido sometido a una timectomía o tenía un timoma, aunque en aquellos con MG asociada con este tumor, la remisión estable fue menos probable. En general, el tacrolimus fue bien tolerado. Se observaron hipertensión en el 1,9% de los pacientes, nefrotoxicidad en el 2,9%, neurotoxicidad (por ej., temblores o parestesia) en el 5,9% y diabetes en el 1,4%.

METOTREXATO

El metotrexato, un antifolato que inhibe la proliferación de linfocitos, es un inmunosupresor ahorrador de esteroi-

des de tercera línea, potencialmente efectivo. Existen algunas series pequeñas de casos no controlados, en las que se usó metotrexato para el tratamiento de la MG y a partir de las cuales se efectuaron estudios más grandes.⁵⁵⁻⁵⁶ Mientras los autores llevaban a cabo un estudio a gran escala sobre el empleo de metotrexato en individuos miasténicos, se presentó otro ensayo más pequeño a simple ciego, que comparó a lo largo de 1 mes el requerimiento diario promedio de prednisona con 17,5 mg semanales de metotrexato y 2,5 mg/kg diarios de azatioprina en 24 pacientes con MG generalizada. Este estudio probó que el metotrexato tenía una efectividad y una tolerabilidad similares a las de la azatioprina, pero con una ventaja en términos de costos.⁵⁷

Recientemente, los autores han finalizado un estudio aleatorizado y controlado con placebo de metotrexato, con la dosis de prednisona al cabo de 1 año como variable primaria.⁵⁸⁻⁵⁹ Se compararon el área bajo la curva del requerimiento de prednisona de los pacientes medicados con metotrexato y la correspondiente a los pacientes que recibieron placebo, para evaluar el efecto ahorrador de esteroides de aquel. Desafortunadamente, ni las variables primarias ni las secundarias cumplieron con los criterios de significación estadística. Sin embargo, cabe destacar que abandonaron el estudio antes de tiempo 1 de los 25 pacientes tratados metotrexato y 7 de los 25 que recibieron placebo y 3 de estos últimos lo hicieron por un agravamiento de los síntomas de la MG. Por lo tanto, sigue siendo posible que el metotrexato desempeñe algún papel en el tratamiento de la MG.

La dosis inicial de metotrexato fue de 7,5 mg/semana por vía oral y en 2 semanas se aumentó a 15 mg/semana, en una única toma o dos, si el paciente presentaba síntomas gastrointestinales. La dosis se puede aumentar a 20 mg por semana, si fuese necesario. También fueron administrados 0,8-1 mg/día de ácido fólico por vía oral para prevenir la estomatitis. Además de esa afección, los posibles efectos adversos son alopecia, neumonitis, teratogenicidad, inducción de tumores malignos, susceptibilidad a infecciones e insuficiencia renal. Para evaluar la supresión de la médula ósea y la toxicidad hepática, los autores controlaron el hemograma completo, el recuento diferencial y la función hepática semanalmente durante las primeras 4 semanas; luego, mensualmente durante 6 meses; y por último, cada 3 meses, mientras el paciente se mantuviese con una dosis estable. Debido al riesgo de neumonitis inducida por el metotrexato, no se lo empleó en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial diagnosticada.

CICLOFOSFAMIDA

La ciclofosfamida (en algunos países, comercializada como Cytoxan), un agente alquilante de la mostaza nitrogenada que bloquea la proliferación celular, se reserva principalmente para los pacientes con MG severa y refrac-

taria a otros tratamientos. Su utilización se ha informado en limitados casos; se la puede considerar como agente terapéutico de quinta línea. Un ensayo evaluó a 42 adultos que habían recibido ciclofosfamida, de los cuales 23 también estaban tomando prednisona.⁶⁰ En el momento del análisis retrospectivo, 25 de los 42 pacientes estaban asintomáticos y 12 habían alcanzado una remisión completa y no recibían ninguna medicación.

Tiempo después, en un estudio a doble ciego y controlado con placebo, se administraron pulsos mensuales IV de 500 mg/m² de ciclofosfamida a 23 adultos con MG severa y refractaria a los corticosteroides o con efectos secundarios de estos últimos.⁶¹ Al cabo de 12 meses, los pacientes del grupo ciclofosfamida mejoraron marcadamente su fuerza muscular, según el puntaje cuantitativo QMG. En este mismo grupo, la dosis de esteroides se pudo reducir significativamente a los 6 y 12 meses. Del mismo modo, se observaron respuestas asombrosas en 3 pacientes refractarios que recibieron dosis altas (50 mg/kg) de ciclofosfamida por vía IV durante 4 días, seguidas de un “rescate” con factor estimulante de colonias de granulocitos.⁶² Luego de varios años, se comprobó un notable aumento de la fuerza de los pacientes que recibieron este tratamiento, sin recurrencia de la enfermedad.

La desventaja de la ciclofosfamida es su grave y muy frecuente toxicidad. En un estudio, el 75% de los pacientes manifestó alopecia, el 35% leucopenia y el 25% náuseas y vómitos.⁶⁰ Se debe poner especial atención al hecho de que, con la administración prolongada de ciclofosfamida, aumenta el riesgo de desarrollo de tumores malignos de vejiga y linforreticulares. Por lo tanto, el uso de este fármaco sólo debería considerarse como terapia de quinta línea, en los casos más refractarios de MG.

PLASMAFÉRESIS

La plasmaféresis es, desde hace décadas, un tratamiento estándar. Permite eliminar de la circulación del paciente miasténico los anticuerpos dirigidos contra los AChR, lo que supone una mejoría en un plazo de algunos días, a diferencia de los corticosteroides y los inmunosupresores, cuyos resultados se empiezan a notar en semanas y meses, respectivamente. La plasmaféresis o recambio plasmático elimina de forma directa factores humorales, como autoanticuerpos, inmunocomplejos, moléculas del sistema del complemento, citoquinas y otros mediadores no específicos de la inflamación. Se la utiliza desde 1976 para tratar las crisis miasténicas,⁶³ mejorar el estado clínico antes de una cirugía como la timentomía,⁶⁴⁻⁶⁶ revertir los empeoramientos de la MG, aun cuando no haya crisis y hasta tanto se ajusten otras opciones medicamentosas y, asimismo, como terapia de mantenimiento crónica. Lamentablemente, no se han realizado ensayos controlados con placebo sobre este procedimiento en individuos con

MG, aunque algunos estudios han probado que la plasmaféresis es equivalente a la administración IV de inmunoglobulinas.^{18,29} En un estudio realizado en 2011 por Barth y colaboradores, 84 pacientes con MG moderada a severa (puntaje cuantitativo QMG superior a **10,5**) y debilidad creciente, fueron asignados de manera aleatoria a tratamiento con inmunoglobulinas por vía IV (1 g/kg/día durante 2 días) o plasmaféresis (5 intercambios de 1 volumen plasmático). Se esperaba obtener una mejor respuesta de los pacientes con anticuerpos anti-AChR y síntomas más graves antes del tratamiento. Considerando los criterios de la MGFA, quedó demostrado que el estado posintervención mejoró con cada tratamiento en igual proporción de pacientes (69% con inmunoglobulinas y 65% con plasmaféresis). La duración de la mejoría también fue similar con ambos tratamientos. Tanto las inmunoglobulinas por vía IV como la plasmaféresis ayudaron a reducir el puntaje cuantitativo QMG y, de hecho, ambos tratamientos tuvieron una efectividad equiparable.

El subcomité de evaluación de terapias y nuevas tecnologías de la Asociación Norteamericana de Neurología (AAN) ha emitido un informe en el que afirma que la evidencia para respaldar el uso de la plasmaféresis en pacientes con MG es apenas de clase 3.⁶⁷ Es poco probable que alguna vez se realice un estudio aleatorizado en el que se comparen la plasmaféresis real con una simulación, en individuos con esta enfermedad.

Aunque no existe ningún estudio que sustente una recomendación posológica estándar, lo habitual es realizar unos 5 recambios, en cada uno de los cuales se extraen aproximadamente 50 ml/kg de plasma. Ante una crisis miasténica, se debe elevar la dosis de corticosteroides (por ej., hasta 60-100 mg/día de metilprednisolona IV) y conviene suspender el bromuro de piridostigmina, porque no surte efecto y sólo hace incrementar las secreciones; por último, se aconseja aplicar un respirador entre 5 y 7 días.

El número de recambios y la cantidad total de plasma que se extrae depende mucho del estado del paciente, es decir, de su respuesta clínica y su tolerabilidad a los cambios hemodinámicos causados por el procedimiento. En los casos refractarios graves, pueden realizarse hasta 12 recambios. No obstante, la mejoría en general se observa dentro de las primeras 48 horas posteriores al primer o segundo recambio. El tratamiento habitualmente se realiza día por medio o en ciclos de 2-3 días consecutivos como máximo, por lo que se completa en un lapso de 7-10 días.⁶⁸

El recambio de plasma se lleva a cabo en centros especializados y consiste en extraer 3-6 litros de plasma durante varias horas y reponerlos, preferentemente, con solución de albúmina o, en algunos casos, plasma fresco congelado. Una posible fuente de inconvenientes es el acceso IV, dado que se debe insertar un catéter grande de doble luz a través de la vena subclavia, la yugular interna o la femoral. Algunas posibles complicaciones son neumotórax, hipoten-

sión, sepsis, embolia pulmonar, hemorragia por punción venosa, descenso de plaquetas, parámetros de coagulación prolongados, hipocalcemia, intoxicación con citratos y anemia. Para un adulto de 70 kg, el volumen de recambio total es aproximadamente de 15.000 cm³. Durante el recambio plasmático, es importante monitorizar la presión, el pulso y la cantidad de fluidos que se extraen e ingresan. Asimismo, hay que controlar a diario el hemograma, las plaquetas, el calcio, el tiempo de la trombina, el tiempo de protrombina y la RIN y, si se observa alguna anomalía en los parámetros de coagulación, el procedimiento se debe interrumpir por 1-2 días. En resumen, las principales limitaciones de la plasmaféresis son:

- La dificultad del acceso intravenoso, porque es necesario insertar un catéter de doble luz.
- Las complicaciones, que incluyen neumotórax, hipotensión, sepsis y embolia pulmonar.
- El costo del procedimiento.
- La duración relativamente corta del beneficio, ya que se mantiene sólo unas pocas semanas.

INMUNOGLOBULINAS POR VÍA INTRAVENOSA

Desde hace unas dos décadas, los neurólogos están empleando inmunoglobulinas por vía IV para el tratamiento de distintas enfermedades neuromusculares mediadas por el sistema inmunológico, como la MG. En las primeras series retrospectivas se han observado tasas de respuesta de aproximadamente 75%. Las inmunoglobulinas son un producto obtenido luego de reunir gammaglobulinas de varios miles de donantes de sangre. Su mecanismo de acción inmunomodulador es complejo. En los individuos con trastornos neuromusculares, el mecanismo de acción postulado incluye la interferencia con las moléculas coestimuladoras, que participan en la presentación de antígenos y la modulación de la producción de autoanticuerpos, citoquinas, moléculas de adhesión y receptores del fragmento Fc de los macrófagos. Las inmunoglobulinas también interrumpen la activación del sistema del complemento y la formación del complejo de ataque a membrana.⁶⁹ Los fragmentos Fc sialilados de IgG son importantes para la actividad in vivo de las inmunoglobulinas suministradas por vía IV,⁷⁰ dado que inician la cascada antiinflamatoria a través de los receptores de lectinas SIGN-R1 o DC-SIGN. Esto aumenta la expresión de los receptores Fc inhibitorios, y específicamente de la isoforma IIb de los receptores Fc gamma, en la superficie de las células inflamatorias, lo cual atenúa la inflamación iniciada por los autoanticuerpos.

Un ensayo aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo sobre la administración IV de inmunoglobulinas en individuos con MG generalizada, que había empezado a realizarse, debió interrumpirse antes que se reuniera una

cantidad adecuada de sujetos. En una extensión de rótulo abierto con inmunoglobulinas IV, se observaron tendencias cuantitativas favorables en la fuerza y los resultados electrofisiológicos de pacientes que en un principio habían recibido placebo.¹⁹ Zinman y su equipo demostraron que los pacientes tratados con inmunoglobulinas IV mejoraron mucho más que los que recibieron placebo. En un estudio aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo del que participaron 51 pacientes, estos investigadores hallaron una marcada mejoría en el puntaje cuantitativo QMG (-2,54), 14 días después de haber administrado una dosis de 2 g/kg de inmunoglobulinas por vía IV (en los pacientes que recibieron un placebo de dextrosa en agua al 5% el resultado fue de -0,89).²⁵ El efecto del tratamiento persistió hasta el día 28, aunque el cambio en el puntaje no alcanzó, por muy poco, a alcanzar significación estadística ($p = 0,055$). La respuesta fue independiente de la edad, el sexo, la antigüedad de la enfermedad y los títulos o el tipo de anticuerpos, dado que también participaron pacientes miasténicos seronegativos y con anticuerpos anti-MuSK. Al estratificar a los pacientes, se determinó que las inmunoglobulinas IV sólo beneficiaron a aquellos en los que el estado inicial de la enfermedad era más grave (puntaje cuantitativo QMG de 11 o más).

Por supuesto, el medicamento es muy caro y, en ocasiones, difícil de conseguir. La dosis inicial de inmunoglobulinas suele ser de 2 g/kg. Se puede administrar durante 2-5 días. Si el intervalo es el menor, la infusión pasa casi ininterrumpidamente. En ese caso, una práctica habitual es planificar 2 o 3 infusiones consecutivas de entre 0,4 y 1 g/kg a intervalos de 2-4 semanas. Luego, se revisa de nuevo al paciente y se determina si hace falta reiterar el tratamiento. Algunas de las ventajas que presentan las inmunoglobulinas IV por sobre el recambio plasmático son la relativa facilidad con que se aplican y su buen perfil de efectos secundarios, tanto en niños como en adultos. Los efectos adversos más frecuentes en la población pediátrica son cefalea, síntomas gripales transitorios e hiperactividad.⁶⁸ Los pacientes que sufren migrañas son propensos a desarrollar un dolor de cabeza intenso, que puede remedar una meningitis viral. Un brote de hepatitis C relacionado con algunas partidas de inmunoglobulinas IV⁷¹ se neutralizó controlando más exhaustivamente a los donantes y mejorando las técnicas de esterilización. Se han observado, hasta en un 5% de los pacientes adultos, complicaciones graves, como trastornos cardiovasculares y cerebrovasculares, trombosis venosa profunda, insuficiencia cardíaca congestiva y nefrotoxicidad aguda.⁷²⁻⁷⁵

La dosis de ataque con inmunoglobulinas IV es 2 g/kg en un lapso de 2-5 días. En muchos casos, se necesita una terapia crónica de mantenimiento para controlar los síntomas miasténicos, con dosis de 0,4-1 g/kg cada 3 o 4 semanas. Al cabo de 3 ciclos se vuelve a controlar al paciente para determinar si es necesario repetir el tratamien-

to. Si bien los efectos secundarios suelen ser leves, por lo general la tolerancia es mejor si la infusión se aplica a lo largo de 5 días. Durante la primera infusión, el paciente es controlado con mucha atención. Se empieza con una tasa de infusión muy lenta de entre 25 y 50 cm³/hora durante 30 minutos; luego, se la aumenta poco a poco a razón de 50 cm³/hora cada 15-20 minutos, hasta llegar a 150-200 cm³/hora. En 10% de los casos aparecen reacciones leves (cefalea, náuseas, escalofríos, mialgia, malestar en el pecho, dolor de espalda), que mejoran desacelerando el goteo y pueden evitarse aplicando preventivamente acetaminofeno, benadril y, si fuese necesario, metilprednisolona por vía IV. Algunas reacciones moderadas, poco frecuentes, son meningitis química, neutropenia y una erupción macular tardía, con enrojecimiento de las palmas de las manos, las plantas de los pies y el tronco y descamación.

La insuficiencia renal aguda es poco frecuente y está relacionada con la deshidratación y el consumo de diluyentes basados en sacarosa o maltosa. Otras reacciones graves e infrecuentes son anafilaxis, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio y embolia pulmonar por síndrome de hiperviscosidad. Esta última es más probable en los pacientes geriátricos y en aquellos con inmovilidad, diabetes, trombocitosis, hipercolesterolemia, hipergammaglobulinemia y crioglobulinemia. Cuando un individuo presenta varios de estos factores de riesgo, es preferible evitar las inmunoglobulinas por vía IV. A modo de profilaxis, los autores prescriben 81 mg diarios de aspirina a los que sí recibirán el tratamiento. El déficit total de IgA es extremadamente raro, pero quienes lo padecen no deben recibir inmunoglobulinas por vía IV, ya que pueden sufrir anafilaxis. Los fabricantes toman las medidas necesarias para evitar la transmisión del virus de la hepatitis (pasteurización por calor e inactivación mediante solventes y detergentes), por lo que ya no existe ese factor de riesgo. Jamás se consignó ningún caso de VIH transmitido por el

uso de inmunoglobulinas IV. La nanofiltración y el tratamiento con caprilato reducen el riesgo de transmisión de enfermedades priónicas.

TRATAMIENTOS RECOMENDADOS

La tabla 20-3 resume las recomendaciones que los autores hacían antes de 2007 para el tratamiento de la MG. Ahora bien, como es importante que los médicos actualicen sus recomendaciones sobre la base de las investigaciones clínicas publicadas, la segunda columna de la tabla 20-3 presenta los tratamientos que los autores sugieren a partir de 2015. Como ahora existen dos ensayos negativos con micofenolato de mofetilo, este fármaco pasó a ser una opción de tercera línea. Y como ahora tenemos un ensayo favorable con inmunoglobulinas IV, éstas han ascendido a una segunda línea. El metotrexato también quedó como tratamiento de tercera línea, a pesar de que no han tenido resultados claramente favorables en un estudio reciente. Por último, hay una serie de terapias emergentes, que todavía falta evaluar en ensayos aleatorizados, a doble ciego y controlados con placebo.

CONSIDERACIONES ESPECIALES SOBRE LA MG CON ANTICUERPOS ANTI-MuSK

En 2001, se descubrió que las IgG de entre el 40 y 70% de los pacientes con MG generalizada seronegativa se unen al dominio extracelular de los receptores de quinasa específica de músculo (MuSK).⁷⁶⁻⁷⁸ Los anticuerpos anti-MuSK suelen detectarse en pacientes que presentan MG generalizada o formas con predominio oculobulbar o debilidad notoria de hombros, cuello y músculos respiratorios y casi nunca en aquellos que padecen la forma

Tabla 20-3. Tratamientos para la MG recomendados por los autores

	Antes de 2007	2015
1 ^{ra} línea	Mestinón Prednisona Timentomía	Piridostigmina Prednisona Timentomía
2 ^{da} línea	Azatioprina Micofenolato de mofetilo Ciclosporina	Azatioprina Ciclosporina Inmunoglobulinas IV
3 ^{ra} línea	Inmunoglobulinas IV Plasmaféresis	Metotrexato Micofenolato de mofetilo Plasmaféresis
4 ^{ta} línea		Rituximab
5 ^a línea		Tacrolimus Ciclofosfamida

puramente ocular.⁷⁹ Durante el estudio retrospectivo de registros de 53 pacientes miasténicos con anticuerpos anti-MuSK, reclutados en 9 centros universitarios de salud de Estados Unidos (tabla 20-4), los autores descubrieron que la MG con este tipo de anticuerpos es de alguna manera más refractaria a los tratamientos convencionales que la MG con anticuerpos anti-AChR.⁸⁰ Veintisiete pacientes no respondieron a los anticolinesterásicos y sólo 8 de 51 casos (16%) mejoraron su estado en términos de la escala de la MGFA; el resto empeoró o no toleró la terapia (tabla 20-5). Cincuenta y dos pacientes recibieron dos o más formas de inmunoterapia. Además, se observó una mejoría en el 53% de los pacientes tratados con corticosteroides (64% de ellos como monoterapia) y el 51% de los que fueron sometidos a plasmaféresis, los cuales son los dos tratamientos más efectivos. La inmunoglobulina IV, con apenas un 20% de los casos con respuesta favorable, fue el tratamiento menos efectivo. Los inmunosupresores se utilizaron como adyuvantes de la corticoterapia o la plasmaféresis. Los administrados con más frecuencia fueron la azatioprina y el micofenolato de mofetilo, y ambos lograron una respuesta en el 47% de los casos. Sólo 5 pacientes recibieron metotrexato o ciclofosfamida, de los cuales 1 respondió a esta última. Pasados 3 años, el resultado a largo plazo ha sido muy favorable: el 58% de los pacientes alcanzaron la remisión o un estado de manifestación mínima y, en total, hubo mejoría en el 73%.

Aunque ningún paciente de esta serie de casos recibió rituximab, un anticuerpo monoclonal quimérico anti-CD20 que produce una depleción de los linfocitos B, debe considerarse una opción posible para el tratamiento de aquellos casos de MG con anticuerpos anti-MuSK, que no responden bien a la prednisona, ya sea sola o en combinación con azatioprina o micofenolato de mofetilo. El interés en el uso de rituximab en el tratamiento de la MG con anticuerpos anti-MuSK surge de informes de casos en los que este fármaco se asoció con una marcada mejoría.⁸¹⁻⁸³ En 2008, Illa y colaboradores informaron que trataron a 6 individuos con MG refractaria grave (3 con anticuerpos

anti-AChR y 3 con anticuerpos anti-MuSK) con 375 mg/m² semanales de rituximab durante 4 semanas.⁸¹ Los 6 pacientes (5 de grado IVb y 1 de grado V, según la clasificación de la MGFA) experimentaron mejorías clínicas notables. Aunque los anticuerpos en suero disminuyeron en ambos grupos, en el grupo con anticuerpos anti-MuSK la disminución al cabo de 9 meses fue significativamente mayor, lo cual tuvo correlación con una mejoría clínica más sostenida.

Maddison y colaboradores reportaron los datos obtenidos a partir de una encuesta realizada a médicos de todo Estados Unidos;⁸² entre los resultados, informaron 7 casos de MG con anticuerpos anti-AChR, 3 casos de MG con anticuerpos anti-MuSK y 2 casos de síndrome miasténico de Lambert-Eaton. Ocho de los casos recibieron la dosis estándar de rituximab, mientras que en 4 casos se aplicaron una o dos infusiones de 375 mg/m². Durante el período de seguimiento (que fue de 4 a 48 meses), todos los pacientes con anticuerpos anti-MuSK y sólo 3 de los 7 con anticuerpos anti-AChR mejoraron su estado postratamiento de acuerdo con la clasificación de la MGFA. Los dos pacientes con síndrome miasténico de Lambert-Eaton mejoraron, pero no alcanzaron la remisión. Sin embargo, de los 4 pacientes con anticuerpos anti-AChR que no obtuvieron beneficios significativos, 3 habían recibido menos de 4 infusiones. Lebrun y colaboradores evaluaron a 6 pacientes miasténicos postrados: 1 con anticuerpos anti-AChR, 3 con anticuerpos anti-MuSK y 2 seronegativos dobles. El primer mes, administraron 375 mg/m² de rituximab los días 1, 8, 15 y 21; luego, aplicaron una dosis cada 2 meses. Todos los casos respondieron muy bien al tratamiento, con mejorías clínicas significativas, lo que permitió reducir progresivamente las dosis de prednisona y bromuro de piridostigmina.⁸³

Algunos estudios retrospectivos de series de casos más grandes han permitido confirmar lo promisorio que es el rituximab en esta población, habida cuenta de los beneficios a largo plazo que ofrecería una dosis de ataque. En una serie de 6 casos de pacientes con anticuerpos anti-MuSK,

Tabla 20-4. Respuesta favorable a distintos tratamientos en pacientes miasténicos con anticuerpos anti-MuSK (n = 53)*

Tratamiento	Pacientes	Pacientes con mejoría (%)
Piridostigmina	8/51	16
Corticosteroides	27/51	53
Inmunosupresores adyuvantes	16/39	41
Inmunoglobulinas IV	5/25	20
Plasmaféresis	17/33	51

* Adaptada de Pasnoor M, Wolfe GI, Nations S, et al. Clinical findings in MuSK-antibody positive myasthenia gravis: A U.S. experience. *Muscle Nerve* 2010;41:370-374.

Tabla 20-5. Terapias inmunosupresoras para la MG*

Tratamiento	Vía	Dosis	Efectos secundarios	Controles
Azatioprina	Oral	2-3 mg/kg/día; dosis única matutina	Cuadro gripal, hepatotoxicidad, pancreatitis, leucopenia, macrocitosis, neoplasias, infecciones, teratogenicidad	Hemograma y enzimas hepáticas (mensualmente)
Ciclofosfamida	IV	0,5-1 g/m ²	Supresión de la médula ósea, infertilidad, cistitis hemorrágica, alopecia, infecciones, neoplasias, teratogenicidad, náuseas, vómitos	Hemograma y análisis de orina (a diario o semanalmente)
Ciclosporina	Oral	3-6 mg/kg/día en 2 tomas diarias	Nefrotoxicidad, hipertensión, infecciones, hepatotoxicidad, hirsutismo, temblores, hiperplasia gingival, teratogenicidad	Presión arterial, niveles de ciclosporina, creatinina/nitrógeno ureico, enzimas hepáticas (mensualmente)
Inmunoglobulinas	IV	2 g/kg durante 2-5 días; seguidos de 0,4-1 g/kg cada 2-4 semanas	Hipotensión, arritmia, diaforesis, rubor, nefrotoxicidad, cefalea, náuseas, meningitis viral, anafilaxis, accidente cerebrovascular	Frecuencia cardíaca, presión arterial, creatinina/nitrógeno ureico
Metilprednisona	IV	1 g en 100 ml de suero fisiológico en 1-2 horas, hasta un total de 3-5 dosis, administradas a diario o día por medio	Arritmia, rubor, disgeusia, ansiedad, insomnio, aumento de peso y fluidos, hiperglucemia, hipopotasiemia, infecciones	Frecuencia cardíaca, presión arterial, concentraciones séricas de glucosa y potasio
Metotrexato	Oral	7,5-20 mg semanales en una dosis única o divididos un día a la semana	Hepatotoxicidad, fibrosis pulmonar, infecciones, neoplasias, infertilidad, leucopenia, alopecia, irritación gástrica, estomatitis, teratogenicidad	Enzimas hepáticas y hemograma mensualmente; considerar biopsia hepática con dosis acumulativas de 2 g
Micofenolato de mofetilo	Oral	1-1,5 g, 2 veces al día	Mielosupresión, síntomas gastrointestinales (diarrea, náuseas, dolor abdominal), edema periférico, fiebre, infecciones e infecciones oportunistas, tumores malignos, teratogenicidad	Hemograma (mensualmente)
Prednisona	Oral	60-100 mg/día durante 2-4 semanas, seguidos de 100 mg día por medio, en una sola dosis matutina (véanse las otras dos opciones en el texto)	Hipertensión, aumento de peso y fluidos, hiperglucemia, hipopotasiemia, cataratas, glaucoma, irritación gástrica, osteoporosis, infecciones, necrosis femoral aséptica, alteraciones psiquiátricas	Peso, presión arterial, concentraciones séricas de glucosa y potasio, formación de cataratas
Rituximab	IV	2 dosis de 750 mg/m ² administradas con 2 semanas de diferencia	Eventos adversos leves relacionados con la infusión (cefalea, náuseas, escalofríos, hipotensión), anafilaxis, infecciones	Recuento de CD19 (<5%), niveles de IgG (mantener 30% por encima del rango inferior de normalidad)
Tacrolimus	Oral	0,1-0,15 mg/kg/día en 2 tomas diarias	Nefrotoxicidad, trastornos gastrointestinales (diarrea, dolor abdominal), hipertensión, desequilibrios electrolíticos, temblores, infecciones, hepatotoxicidad, teratogenicidad	Presión arterial, creatinina/nitrógeno ureico y electrolitos, nivel mínimo mensual (blanco: 5-15 ng/ml)

* Adaptada de Dimachkie MM. Idiopathic inflammatory myopathies. J Neuroimmunol 2011 Feb;231(1-2):32-42.

cuyo seguimiento fue de entre 6 meses y 5 años, 4 alcanzaron la remisión y 2 presentaron manifestaciones mínimas; ninguno requirió nuevas infusiones. Por lo tanto, se redujo significativamente la dosis de prednisona y se discontinuó el tratamiento adyuvante con inmunosupresores. La mejoría clínica se asoció con una disminución significativa de los anticuerpos; durante el seguimiento, 3 de los pacientes dieron negativo en las pruebas de anticuerpos anti-MuSK y los otros 3 presentaron un descenso del 80% en los títulos.⁸⁴ En otra serie de casos, 9 pacientes tratados con rituximab mantuvieron una respuesta beneficiosa y duradera pasados entre 1 y 3 años desde el último ciclo y entre 2 y 5,5 años desde el primer ciclo.⁸⁵ Es difícil que alguna vez se lleve a cabo algún ensayo aleatorizado y controlado sobre el uso de rituximab en pacientes miasténicos con anticuerpos anti-MuSK, porque se trata de una subpoblación muy pequeña, que representa el 7% de todos los pacientes miasténicos, y porque muchos de éstos ya están recibiendo el fármaco, gracias a estas referencias aisladas y aun cuando la MG no sea una expresa indicación.

ENSAYOS CLÍNICOS EN CURSO

En medio de una atmósfera optimista, están emergiendo numerosas terapias para la MG, las que incluyen los inhibidores del sistema del complemento,⁸⁶ los medicamentos que mejoran la contracción muscular,⁸⁷ los supresores de los linfocitos B (como el rituximab),^{81-83, 88-97} y un fármaco llamado monarsen, un oligodesoxinucleótido antisentido que inhibe la AChE. Los NIH y la red NeuroNEXT (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02110706>) están reclutando sujetos miasténicos con anticuerpos anti-AChR para un ensayo controlado y aleatorizado de rituximab. El reclutamiento empezó en 2014. La variable principal es el porcentaje de pacientes que alcanzan una reducción del 75% o más en la dosis diaria media de prednisona en las 4 semanas previas a la semana 52. El ensayo de fase 2 de eculizumab, un inhibidor del sistema del complemento, arrojó resultados alentadores y ya se encuentra en curso un estudio de fase 3.⁸³ También se está llevando a cabo un interesante ensayo patrocinado por un laboratorio con belimumab, un anticuerpo monoclonal humano. El belimumab se une al estimulador de linfocitos B (BLyS) soluble e inhibe su unión con los receptores de linfocitos B, lo que reduce la diferenciación de éstos en células plasmáticas productoras de inmunoglobulinas. Por último, los autores están llevando adelante un estudio piloto multicéntrico, iniciado por investigadores y financiado por laboratorios, sobre la seguridad y la efectividad de las Inmunoglobulinas administradas por vía subcutánea a pacientes con MG (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02100969>). La variable principal del estudio es el cambio en la gravedad de la MG desde los valores previos al estudio hasta la semana 12, tomando como referencia el puntaje cuantitativo QMG.

Esta publicación se realizó con fondos obtenidos a través del premio institucional Clinical and Translational Science Award a las ciencias clínicas y la medicina translacional, otorgado por NIH y NCATS (número de subsidio: UL1TR000001). Su contenido es exclusiva responsabilidad de los autores y no representa necesariamente la postura oficial de los NIH (Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos).

Referencias

- Walker MB. Treatment of myasthenia gravis with physostigmine. *Lancet* 1934;1:1200-1201.
- Schumacher CH, Roth P. Thymektomie bei einem fall von murbus basedowi mit myasthenia. *Mitteilungen Grenzgebiete Medizin Chirurgie* 1913;25:746-765.
- Gronseth GS, Barohn RJ. Practice parameter: thymectomy for autoimmune myasthenia gravis (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000;55:7-15.
- Westerberg MR, Magee KR, Shiderman FE. Effect of 3-hydroxy phenyldimethylethyl ammonium chloride (Tensilon) in myasthenia gravis. *Med Bull (Ann Arbor)* 1951;17:311-316.
- Schwab RS, Timberlake WH. Pyridostigmin (Mestinon) in the treatment of myasthenia gravis. *N Engl J Med* 1954;251:271-272.
- Tether JE. Mestinon in myasthenia gravis (preliminary report). *Dis Nerv Syst* 1954; 15:227-231.
- Palace J, Newsom-Davis J, Lecky B. A randomized double-blind trial of prednisolone alone or with azathioprine in myasthenia gravis. Myasthenia Gravis Study Group. *Neurology* 1998;50:1778-1783.
- Tindall RSA, Rollins JA, Phillips JT, et al. Preliminary results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial of cyclosporine in myasthenia gravis. *N Engl J Med* 1987;316:719-724.
- Tindall RSA, Phillips JT, Rollins JA, et al. A clinical therapeutic trial of cyclosporine in myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci* 1993;681:539-551.
- Cos L, Mankodi AK, Tawil R, Thornton CA. Mycophenolate mofetil (MyM) is safe and well-tolerated in myasthenia gravis (MG). *Neurology* 2000;54(3):137.
- Chaudhry V, Cornblath DR, Griffin JW, et al. Mycophenolate mofetil: A safe and promising immunosuppressant in neuromuscular diseases. *Neurology* 2001;56:94-96.
- Ciafaloni E, Massey JM, Tucker-Lipscomb B, Sanders DB. Mycophenolate mofetil for myasthenia gravis: an open-label pilot study. *Neurology* 2001;56:97-99.
- Meriggioli MN, Ciafaloni E, Al-Hayk KA, et al. Mycophenolate mofetil for myasthenia gravis: An analysis of efficacy, safety, and tolerability. *Neurology* 2003;61:1438-1440.
- Meriggioli MN, Rowin J, Richman JG, Leurgans S. Mycophenolate mofetil for myasthenia gravis: a double-blind, placebo-controlled pilot study. *Ann N Y Acad Sci* 2003;998:494-499.
- Fateh-Moghadam A, Wick M, Besinger U, Geursen RG. High-dose intravenous gammaglobulin for myasthenia gravis. *Lancet* 1984;1:848-849.
- Arsura E. Experience with intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. *Clin Immunol Immunopathol* 1989;53: S170-S179.

17. Cosi V, Lombardi M, Piccolo G, Erbetta A. Treatment of myasthenia gravis with high-dose intravenous immunoglobulin. *Acta Neurol Scand* 1991;84:81-84.
18. Gajdos P, Chevret S, Clair B, Tranchant C, Chastang C, for the Myasthenia Gravis Clinical Study Group. Clinical trial of plasma exchange and high-dose intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. *Ann Neurol* 1997;41:789-796.
19. Wolfe GI, Barohn RJ, Foster BM, et al. Randomized, controlled trial of intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2002;26:549-552.
20. Mount FW. Corticotropin in the treatment of ocular myasthenia: A controlled clinical trial. *Arch Neurol* 1964;11:114-124.
21. Howard FM, Duane DD, Lambert EH, Daube JR. Alternate-day prednisone: preliminary report of a double-blind controlled study. *Ann NY Acad Sci* 1976;274:596-607.
22. Lindberg C, Anderson O, Lefvert AK. Treatment of myasthenia gravis with methylprednisolone pulse: a double blind study. *Acta Neurol Scand* 1998;97:370-373.
23. Gajdos P, Tranchant C, Clair B, et al. Treatment of myasthenia gravis exacerbation with intravenous immunoglobulin. *Arch Neurol* 2005;62:1689-1693.
24. Nagane Y, Utsugisawa K, Obara D, et al. Efficacy of low-dose FK506 in the treatment of myasthenia gravis: a randomized pilot study. *Eur Neurol* 2005;53:146-150.
25. Zinman L, Ng E, Bril V. IV immunoglobulin in patients with myasthenia gravis: A randomized controlled trial. *Neurology* 2007;68:837-841.
26. The Muscle Study Group. A trial of mycophenolate mofetil as initial immunotherapy in myasthenia gravis. *Neurology* 2008;71(6):394-399.
27. Sanders DB, Hart IK, Mantegazza R, et al. An international, phase III, randomized trial of mycophenolate mofetil in myasthenia gravis. *Neurology* 2008;71(6):400-406.
28. Soliven B, Rezania K, Gundogdu B, et al. Terbutaline in myasthenia gravis: A pilot study. *J Neurol Sci* 2009;277(1-2):150-154.
29. Barth D, Nabavi Nouri M, Ng E, et al. Comparison of IVIg and PLEX in patients with myasthenia gravis. *Neurology* 2011;76(23):2017-2013.
30. Tindall RS. Humoral immunity in myasthenia gravis: effect of steroids and thymectomy. *Neurology* 1980;30:554-557.
31. Warmolts JR, Engel WK. Benefit from alternate-day prednisone in myasthenia gravis. *N Engl J Med* 1972;286:17-20.
32. Seybold ME, Drachman DB. Gradually increasing doses of prednisone in myasthenia gravis. Reducing the hazards of treatment. *N Engl J Med* 1974 Jan 10;290(2):81-84.
33. Pascuzzi RM, Coslett HB, Johns TR. Long-term corticosteroid treatment of myasthenia gravis: report of 116 patients. *Ann Neurol* 1984;15:291-298.
34. Miano MA, Bosley TM, Heiman-Patterson TD, et al. Factors influencing outcome of prednisone dose reduction in myasthenia gravis. *Neurology* 1991;41:919-921.
35. Evoli A, Batocchi AP, Palmisani MT, et al. Long-term results of corticosteroid therapy in patients with myasthenia gravis. *Eur Neurol* 1992;32:37-43.
36. Miller RG, Milner-Brown HS, Mirka A. Prednisone-induced worsening of neuromuscular function in myasthenia gravis. *Neurology* 1986;36:729-732.
37. Kupersmith MJ, Lattkany R, Homel P. Development of generalized disease at 2 years in patients with ocular myasthenia gravis. *Arch Neurol* 2003;60:243-248.
38. Mee J, Paine M, Byrne E, et al. Immunotherapy of ocular myasthenia gravis reduces conversion to generalized myasthenia gravis. *J Neuroophthalmol* 2003;23:251-255.
39. Monsul NT, Patwa HS, Knorr AM, et al. The effect of prednisone on the progression from ocular to generalized myasthenia gravis. *J Neurol Sci* 2004;217:131-133.
40. Efthimiou P, Pokharna H, Kukar M, et al. PCP chemoprophylaxis is essential for lymphopenic dermatomyositis patients treated with immunomodulators. *Muscle Nerve* 2011;43(6):918-919.
41. Ciafaloni E, Nikhar NK, Massey JM, et al. Retrospective analysis of the use of cyclosporine in myasthenia gravis. *Neurology* 2000;55:448-450.
42. Lavrnjc D, Vujic A, Rakocevic-Stojanovic V, et al. Cyclosporine in the treatment of myasthenia gravis. *Acta Neurol Scand* 2005;111:247-252.
43. Matell G. Immunosuppressive drugs: azathioprine in the treatment of myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 1987;505:589-594.
44. Hohlfeld R, Michels M, Heininger K, et al. Azathioprine toxicity during long-term immunosuppression of generalized myasthenia gravis. *Neurology* 1988;38:258-261.
45. Mantegazza R, Antozzi C, Peluchetti D, et al. Azathioprine as a single drug or in combination with steroids in the treatment of myasthenia-gravis. *J Neurol* 1988;235:449-453.
46. Myasthenia Gravis Clinical Study Group. A randomised clinical trial comparing prednisone and azathioprine in myasthenia gravis. Results of the second interim analysis. Myasthenia Gravis Clinical Study Group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993;56:1157-1163.
47. Mertens HG, Hertel G, Reuther P, et al. Effect of immunosuppressive drugs (azathioprine). *Ann N Y Acad Sci* 1981;377:691-699.
48. Evans WE, Hon YY, Bomgaars L, et al. Preponderance of thiopurine S-methyltransferase deficiency and heterozygosity among patients intolerant to mercaptopurine or azathioprine. *J Clin Oncol* 2001 Apr 15;19(8):2293-2301.
49. Booth RA, Ansari MT, Loit E, et al. Assessment of thiopurine S-methyltransferase activity in patients prescribed thiopurines: a systematic review. *Ann Intern Med* 2011 Jun 21;154(12):814-823.
50. Benatar M, Rowland LP. The muddle of mycophenolate mofetil in myasthenia. *Neurology* 2008;71:390-391.
51. Sanders DB, Siddiqi ZA. Lessons from two trials of mycophenolate mofetil in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1132:249-253.
52. Hehir MK, Burns TM, Alpers J, Conaway MR, Sawa M, Sanders DB. Mycophenolate mofetil in AChR-antibody-positive myasthenia gravis: outcomes in 102 patients. *Muscle Nerve* 2010 May;41(5):593-598.
53. Vernino S, Salomao DR, Habermann TM, et al. Primary CNS lymphoma complicating treatment of myasthenia gravis with mycophenolate mofetil. *Neurology* 2005;65:639-641.
54. Ponseti JM, Gamez J, Azem J, et al. Tacrolimus for myasthenia gravis: a clinical study of 212 patients. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1132:254-263.
55. Hartmann J, Rivner MH. Methotrexate in myasthenia gravis. *Clin Neurophysiol* 2009;120:e123-e124.

56. Raja FM, Dimachkie MM, McVey AL, et al. Methotrexate in the treatment of myasthenia gravis. *Neurology* 2009;72(Suppl 3):A54.
57. Heckmann JM, Rawoot A, Bateman K, et al. A single-blind trial of methotrexate versus azathioprine as steroid-sparing agents in generalized myasthenia gravis. *BMC Neurol* 2011;11:97.
58. Pasnoor M, Herbelin L, Dimachkie M, Methotrexate Study Group, Barohn RJ. Phase II trial of methotrexate in myasthenia gravis. *Neurology* 2014 82:10 Supplement S16.002.
59. Pasnoor M, He J, Herbelin L, et al. Phase II trial of methotrexate in myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci* 2012;1275:23-28.
60. Perez MC, Buot WL, Mercado-Danguilan C, et al. Stable remissions in myasthenia gravis. *Neurology* 1981;31:32-37.
61. De Feo LG, Schottlender J, Martelli NA, et al. Use of intravenous pulsed cyclophosphamide in severe, generalized myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2002;26:31-36.
62. Drachman DB, Jones RJ, Brodsky RA. Treatment of refractory myasthenia: "rebooting" with high-dose cyclophosphamide. *Ann Neurol* 2003;53:29-34.
63. Pinching AJ, Peters DK. Remission of myasthenia gravis following plasma-exchange. *Lancet* 1976;2:1373-1376.
64. Dau PC, Lindstrom JM, Cassel CK, et al. Plasmapheresis and immunosuppressive drug therapy in myasthenia gravis. *N Engl J Med* 1977;297:1134-1140.
65. Behan PO, Shakir RA, Simpson JA, et al. Plasma-exchange combined with immunosuppressive therapy in myasthenia gravis. *Lancet* 1979;2:438-440.
66. Campbell Jr WW, Leshner RT, Swift TR. Plasma exchange in myasthenia gravis: electrophysiological studies. *Ann Neurol* 1980;8:584-589.
67. Cortese I, Chaudhry V, So YT, et al. Evidence-based guideline update: Plasmapheresis in neurologic disorders: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2011;76(3):293-300.
68. Andrews PI. Autoimmune myasthenia gravis in childhood. *Semin Neurol* 2004;24:101-110.
69. Dalakas MC. Intravenous immunoglobulin in autoimmune neuromuscular diseases. *JAMA* 2004 May 19;291(19):2367-2375.
70. Anthony RM, Ravetch JV. A novel role for the IgG Fc glycan: the anti-inflammatory activity of sialylated IgG Fcs. *J Clin Immunol* 2010;30:Suppl 1:S9-14.
71. Schiff RI. Transmission of viral infections through intravenous immune globulin. *N Engl J Med* 1994;331:1649-1650.
72. Tan E, Hajinazarian M, Bay W, et al. Acute renal failure resulting from intravenous immunoglobulin therapy. *Arch Neurol* 1993;50:137-139.
73. Steg RE, Lefkowitz DM. Cerebral infarction following intravenous immunoglobulin therapy for myasthenia gravis. *Neurology* 1994;44:1180-1181.
74. Brannagan 3rd TH, Nagle KJ, Lange DJ, et al. Complications of intravenous immunoglobulin treatment in neurologic disease. *Neurology* 1996;47:674-677.
75. Go RS, Call TG. Deep venous thrombosis of the arm after intravenous immunoglobulin infusion: case report and literature review of intravenous immunoglobulin-related thrombotic complications. *Mayo Clin Proc* 2000;75:83-85.
76. Hoch W, McConville J, Helms S, et al. Auto-antibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. *Nat Med* 2001;7:365-368.
77. Sanders DB, El-Salem K, Massey JM, et al. Clinical aspects of MuSK antibody positive seronegative MG. *Neurology* 2003;60:1978-1980.
78. McConville J, Farrugia ME, Beeson D, et al. Detection and characterization of MuSK antibodies in seronegative myasthenia gravis. *Ann Neurol* 2004;55:580-584.
79. Wolfe GI, Trivedi JR, Oh SJ. Clinical review of muscle-specific tyrosine kinase-antibody positive myasthenia gravis. *J Clin Neuromuscul Dis* 2007;8:217-224.
80. Pasnoor M, Wolfe GI, Nations S, et al. Clinical findings in MuSK-antibody positive myasthenia gravis: A U.S. experience. *Muscle Nerve* 2010;41:370-374.
81. Illa I, Diaz-Manera J, Rojas-García R, et al. Sustained response to rituximab in anti-AChR and anti-MuSK positive myasthenia gravis patients. *J Neuroimmunol* 2008;15:201-202:90-94.
82. Maddison P, McConville J, Farrugia ME, et al. The use of rituximab in myasthenia gravis and Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011 Jun;82(6):671-673.
83. Lebrun C, Bourg V, Tieuilie N, et al. Successful treatment of refractory generalized myasthenia gravis with rituximab. *Eur J Neurol* 2009;16:246-250.
84. Díaz-Manera J, Martínez-Hernández E, Querol L, et al. Long-lasting treatment effect of rituximab in MuSK myasthenia. *Neurology* 2012;78:189-193.
85. Keung B, Robeson KR, DiCapua DB, Rosen JB, O'Connor KC, Goldstein JM, Nowak RJ. Long-term benefit of rituximab in MuSK autoantibody myasthenia gravis patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013 Dec;84(12):1407-1409.
86. Howard JF Jr, Barohn RJ, Cutter GR, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study of eculizumab in patients with refractory generalized myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2013;48:76-84.
87. Sanders DB, Rosenfeld J, Dimachkie MM, Meng L, Malik FI, Andrews J, Barohn R, Corse A, Deboo A, Felice K, Harati Y, Heiman-Patterson T, Howard JF Jr, Jackson C, Juel V, Katz J, Lee J, Massey J, McVey A, Mozaffar T, Pasnoor M, Small G, So Y, Wang AK, Weinberg D, Wolff AA; Tirasemtiv in Myasthenia Gravis Study Group. A double-blinded, randomized, placebo-controlled trial to evaluate efficacy, safety, and tolerability of single doses of tirasemtiv in patients with acetylcholine receptor-binding antibody-positive myasthenia gravis. *Neurotherapeutics* 2015 Apr;12(2):455-460.
88. Ibrahim H, Dimachkie M, Shaibani A. A review: The use of rituximab in neuromuscular diseases. *J Clin Neuromusc Dis* 2010;12(2):91-102.
89. Takagi K, Yoshida A, Iwasaki H, et al. Anti-CD20 antibody (rituximab) therapy in a myasthenia gravis patient with follicular lymphoma. *Ann Hematol* 2005;84:548-550.
90. Gajra A, Vajpayee N, Grethlein SJ. Response of myasthenia gravis to rituximab in a patient with non-Hodgkin lymphoma. *Ann J Hematol* 2004;77:196-197.
91. Gajra A, Grethlein SJ. Response of myasthenia gravis to rituximab in a patient with lymphoma: first report. *Blood* 2000;96:237b.
92. Wylam ME, Anderson PM, Kuntz NL, et al. Successful

- treatment of refractory myasthenia gravis using rituximab: a pediatric case report. *J Pediatr* 2003;143:674-677.
93. Díaz-Manera J, Martínez-Hernández E, Querol L, et al. Long-lasting treatment effect of rituximab in MuSK myasthenia. *Neurology* 2012;78:189-193.
 94. Nowak RJ, Dicapua DB, Zebardast N, Goldstein JM. Response of patients with refractory myasthenia gravis to rituximab: A retrospective study. *Ther Adv Neurol Disord* 2011;4:259-266.
 95. Zebardast N, Patwa HS, Novella SP, Goldstein JM, Rituximab in the management of refractory myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2010;41:375-378.
 96. Burusnukul P, Brennan TD, Cupler EJ. Prolonged improvement after rituximab: Two cases of resistant muscle-specific receptor tyrosine kinase + myasthenia gravis. *J Clin Neuromusc Dis* 2010;12:85-87.
 97. Lindberg C, Bokarewa M. Rituximab for severe myasthenia gravis – experience from five patients. *Acta Neurol Scand* 2010;122:225-228.

CAPÍTULO 21

Tratamiento quirúrgico de la miastenia gravis

Karina Patané, Oscar Rojas y Moisés Rosenberg

INTRODUCCIÓN

La miastenia gravis (MG) es un desorden autoinmune cuyo espectro de síntomas abarca desde debilidad ocular hasta depresión respiratoria. Por razones no bien dilucidadas, el timo desempeña un rol en la patogénesis de la enfermedad.¹

El tratamiento quirúrgico de la MG comenzó, como muchos otros procedimientos, de forma empírica y halló sustento científico varios años después. Los trabajos de investigación lograron definir no sólo el beneficio de la cirugía, sino los candidatos ideales para ella. La razón de la timectomía en los pacientes con MG se relaciona con el hecho de que muchos de ellos presentan hiperplasia tímica o timoma y los síntomas miasténicos mejoran luego de la resección quirúrgica.

Este capítulo aborda los dos grandes escenarios en los cuales la cirugía cumple un rol protagonista: el tratamiento quirúrgico de la MG y la cirugía de los timomas en pacientes con MG o sin ella.

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

Si bien el síndrome clínico había sido descrito con antelación por Erb (1879), los primeros correlatos anatómicos entre la glándula tímica y la MG se deben a los hallazgos de autopsia de Oppenheim en 1889 y Weigert en 1901. Ambos hallaron tumores tímicos en pacientes con MG.

Los estudios radiológicos de tórax recién estuvieron disponibles en la primera mitad del siglo XX, momento a partir del cual se pudo demostrar el aumento del tamaño glandular en los pacientes afectados por esta patología. Sin embargo, la primera cirugía por MG fue realizada por Sauerbruch, en 1911, a un paciente joven, de 19 años. La vía de abordaje fue cervical y, tras la extracción de 49 g de masa tímica, se observó una notable mejoría clínica en el posoperatorio. Pese a este hallazgo inicial, existen pocos reportes acerca de la utilización de este tratamiento, el cual no alcanzó aplicación masiva.

Recién en 1936, debido a la sustancial mejoría de los síntomas de un paciente miasténico, portador de un timoma, a quien Blalok le había realizado una timectomía por esternotomía, se sugirió la hipótesis de que existía una relación entre el aumento del tamaño del timo y la fisiopatogénesis de la MG y se propuso la exploración sistemática del mediastino anterior de todos los pacientes con esta enfermedad, tuviesen o no un tumor. Siguiendo esta hipótesis, en 1944, Blalok ya había reportado una serie de 20 casos, todos con hiperplasia tímica reseca y notable mejoría de los síntomas. A partir de ese momento, se inició una nueva era en el tratamiento quirúrgico de la MG.¹

En los siguientes 58 años, se incrementó la indicación de la timectomía en los pacientes con timoma o sin él y este procedimiento pasó a ser el estándar de oro del tratamiento de la MG en los individuos sin riesgo prohibitivo de cirugía. Para reforzar esta hipótesis, en 1976, Buckingham

publicó un trabajo de casos y controles, en el que comparó a 80 pacientes miasténicos tratados quirúrgicamente con igual número de enfermos que recibieron sólo tratamiento médico. Más allá de sus limitaciones científicas, este estudio arrojó, gracias a sus hallazgos anatomopatológicos, los primeros destellos de luz acerca del rol y el beneficio a largo plazo de la cirugía (fig. 21-1).²

Unos años más tarde, en 1987, Papatestas y colaboradores publicaron un estudio retrospectivo sobre 2062 pacientes con diagnóstico de MG. De esta población, 962 individuos fueron sometidos a timectomías y 221 presentaban timomas. Los resultados más relevantes a evaluar fueron remisión de los síntomas y mortalidad, comparando dos grupos de interés: cirugía versus tratamiento médico, ajustado por gravedad de la MG.³ La tasa de remisión fue significativamente menor y la mortalidad mucho mayor en el grupo de pacientes no operados. El análisis multivariado demostró, además, que las formas leves de la enfermedad, la ausencia de timoma, el período de duración de los síntomas inferior a 3 años y la timectomía fueron factores independientes de buen pronóstico.³

No obstante lo mencionado, es importante realizar algunas reflexiones:

- Aún existen controversias acerca del momento oportuno y el tipo más apto de cirugía.
- Ningún ensayo clínico aleatorizado ha comparado el tratamiento médico versus el quirúrgico. Un ensayo clínico realizado por Jaretzky del cual han participado los autores como institución y en el cual se compararon ambas estrategias terapéuticas, bajo estándares técnicos rigurosos, todavía no ha sido publicado.
- Tampoco se ha analizado el efecto de la cirugía en subgrupos de pacientes (según edad, presencia de timoma, etc.).
- Hasta la fecha, la mejor evidencia proviene de estudios

retrospectivos, con mucha aleatoriedad en cuanto a la indicación y el tipo de procedimiento realizado.

- A pesar de los avances registrados en el conocimiento de esta enfermedad, aún quedan muchos puntos oscuros, entre ellos, las causas de las remisiones y exacerbaciones, que hacen su curso impredecible.⁴⁻⁶

¿CUÁLES SON LAS INDICACIONES ACTUALES PARA LA TIMECTOMÍA?

- Pacientes con MG generalizada.
- Pacientes con MG que son refractarios al tratamiento o no lo toleran (independientemente de la clasificación de Osserman).
- Pacientes con timomas.
- Pacientes con evidencia radiológica de aumento de tamaño del timo.

En síntesis, la timectomía debe ser recomendada a aquellos pacientes miasténicos relativamente saludables, en quienes los síntomas interfieren lo suficiente en la vida cotidiana para considerar una cirugía. Pese a ser cara e invasiva, la timectomía es la única chance para lograr una eventual remisión de la enfermedad, sin requerimiento de tratamiento farmacológico en el futuro o con una clara disminución de la medicación necesaria para el control. El potencial beneficio de la timectomía disminuye con el aumento de la edad y la involución del timo. La edad a la cual el riesgo supera al posible beneficio debe ser individualizada en cada paciente.⁶

ANATOMÍA QUIRÚRGICA DEL TIMO

Debido a la controversia que genera el tratamiento quirúrgico de la MG no asociada con un timoma, es im-

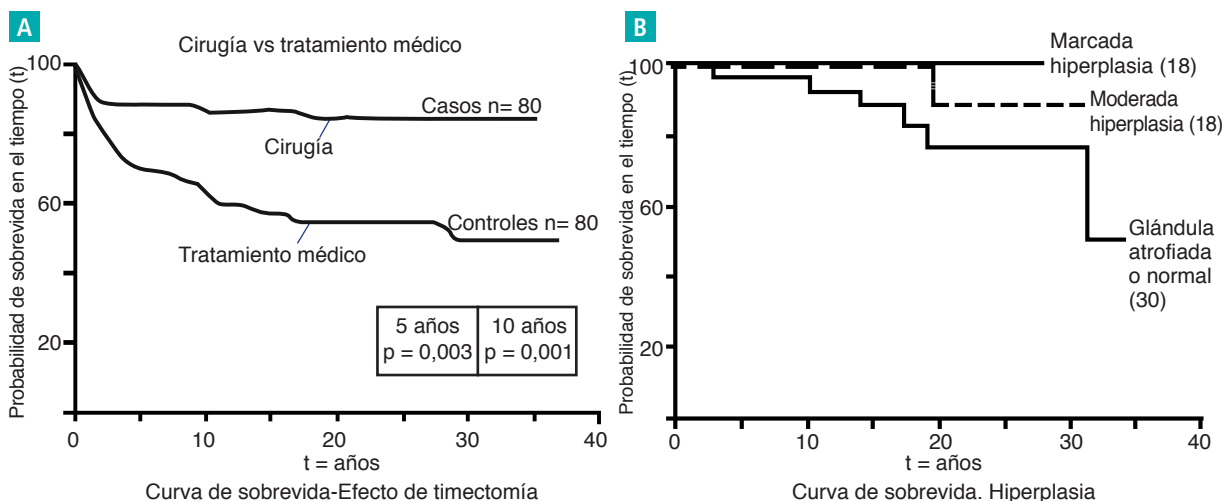


Figura 21-1. A) Curva de sobrevida según tratamiento quirúrgico vs control. B) Curva de sobrevida de acuerdo con los hallazgos anatomopatológicos. (Reproducida con autorización de la ref. 2.)

portante conocer la anatomía quirúrgica de esta glándula mediastínica para poder elegir con sensatez la mejor técnica quirúrgica para cada caso y evaluar posteriormente los resultados.

El timo puede definirse como una glándula compuesta por dos lóbulos bien delimitados, similar a la glándula tiroidea.⁷ Sin embargo, estudios anatómicos detallados han demostrado que el timo puede estar constituido por varios lóbulos encapsulados en el cuello y el mediastino, que pueden no ser continuos. Más importante aun es el hallazgo de tejido tímico no encapsulado y focos microscópicos de timo ampliamente distribuidos en la grasa pretraqueal y el mediastino anterior, desde el nivel de la tiroides hasta el diafragma y por encima de la tiroides hasta el cartílago hioideos, más allá del nervio frénico bilateralmente e inclusive en la grasa subcarínica (fig. 21- 2).

Es importante tener en mente esta caprichosa e impredecible expansión anatómica, ya que sólo la completa y absoluta extirpación de todos los focos tímicos posibles ofrece las mejores ventajas terapéuticas y explica con claridad las posibles recidivas sintomáticas y radiológicas, incluso luego del tratamiento quirúrgico. Para cumplir con el precepto antedicho, todavía es motivo de controversia qué abordaje equilibra mejor la extensión de la resección, la morbilidad, la aceptación del paciente y los resultados. Hay que agregar, además, que por ser una entidad que se

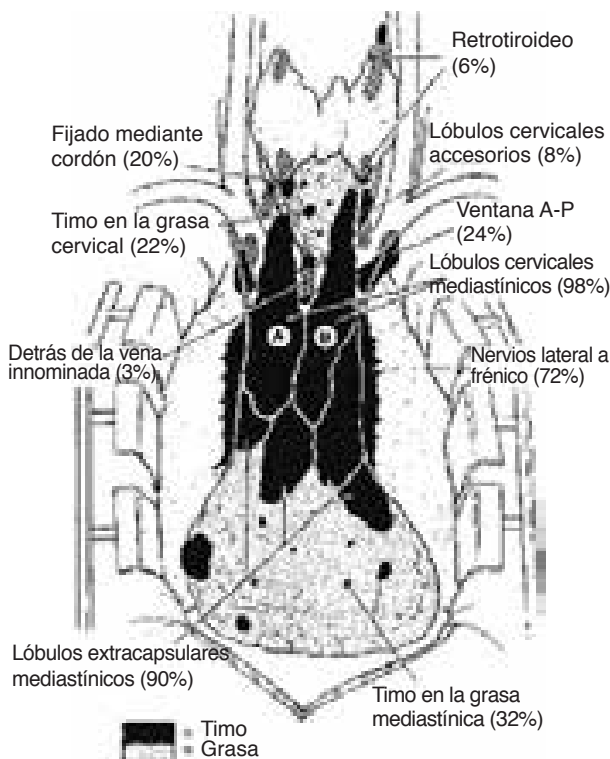


Figura 21-2. Frecuencia de variaciones en la distribución anatómica del timo, más allá de los clásicos lóbulos cervicales mediastínicos. (Reproducida con autorización de la ref. 6.)

presenta frecuentemente en mujeres en la segunda o tercera década de vida, el resultado cosmético suele ocupar un lugar relevante en el momento de la elección de la vía de abordaje.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LA MG

Los pacientes miasténicos deberían acudir a la consulta con el cirujano, al menos, con una tomografía de tórax para poder examinar el mediastino anterior. Si, como se ve en la figura 21-3, aparece una glándula de tamaño aumentado, en forma de punta de flecha, retroesternal, las probabilidades de que se presente hiperplasia tímica son mayores y el beneficio de la cirugía merece ser evaluado. Cuando, además, se trata de un paciente joven, que ha manifestado los síntomas durante un corto período, el tratamiento quirúrgico es aun más auspicioso.

Actualmente, se acepta que todas las técnicas quirúrgicas no son equivalentes en extensión. En un intento por clasificarlas y describirlas, la Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) estandarizó los diferentes abordajes a los efectos de realizar estudios comparativos (tabla 21-1).^{1,6}

Timectomía transcervical básica (T-1a)

Como fue originalmente descrita, implica la extracción intracapsular del timo mediastínico a través de una mínima incisión cervical. Está destinada a la eliminación de la porción cervical mediastínica del timo, sin ningún otro



Figura 21-3. Glándula tímica de tamaño aumentado (flecha), por delante de los vasos mediastínicos.

tejido adyacente (fig. 21-4).⁶ La limitada extensión de este tipo de resección es confirmada por la presencia de timo residual e incluso timomas en el seguimiento alejado, que hace necesarias nuevas intervenciones. Heinze y colaboradores reoperaron al 27% de 95 pacientes que habían sido sometidos a timectomía transcervical básica, debido a la persistencia o el progresivo empeoramiento de los síntomas, y hallaron entre 10 y 60 g de tejido tímico residual.⁸

Si bien la mejoría sintomática de los pacientes con MG puede demorarse unos meses luego del tratamiento quirúrgico, en algunos casos se logra la remisión completa de los síntomas, definida como la no necesidad de tratamiento médico. Sin embargo, el punto de interés de uno de los primeros trabajos de investigación publicados por Rosenberg y colaboradores en 1983, fue el grupo de pacientes que no se habían beneficiado o sólo lo habían hecho parcialmente luego de la timectomía transcervical. Esta experiencia inicial reunió a 269 pacientes con MG, tratados entre 1957 y 1981, de los cuales 151 fueron sometidos a cirugía. En total, se practicaron 83 timectomías transternales y 68 transcervicales.⁹ Luego del tratamiento quirúrgico, 24 pacientes no mejoraron, de los cuales 20 habían sido abordados por vía transcervical. Debido a que no se contaba con tomografía computarizada a los efectos de corroborar la presencia de tejido tímico residual, en casi todos los casos (menos uno) se practicó una neumomediastinografía, mediante la inyección de 10 ml/kg de aire en el mediastino anterior a través de la fosa supraesternal (fig. 21-5). El 25% de los pacientes abordados por esternotomía presentaron imágenes compatibles con timo residual, en comparación con el 85% (17 casos) de los abordados por cervicotomía. Estos últimos fueron reintervenidos a través de un abordaje esternal y 13 de ellos presentaron hallazgos compatibles con tejido tímico.⁹

Timectomía transcervical extendida (T-1b)

Para llevar a cabo esta técnica, descrita por primera vez por Cooper y colaboradores¹⁰ y ampliamente populariza-



Figura 21-4. Timectomía transcervical básica. El sombreado negro indica la porción de tejido tímico que se elimina con esta técnica, la cual equivale sólo al 40-50% de su magnitud anatómica. (Reproducida con autorización de la ref. 6.)

da después, se utiliza un retractor del manubrio esternal, que mejora la exposición de todo el mediastino a través de una incisión cervical. Con el paciente ubicado en decúbito dorsal con un realce debajo de los hombros para permitir la hiperextensión del cuello, se realiza una incisión cutánea, aproximadamente 2 cm por encima del hueco supraclavicular. Una vez efectuada la disección del músculo cutáneo del cuello, se procede a identificar ambos polos tímicos cervicales, los cuales son liberados por medio de

Tabla 21-1. Clasificación de abordajes quirúrgicos de la MGFA

Clasificación	Cirugía
T-1	Timectomía transcervical Básica Extendida
T-2	Timectomía videotoracoscópica Clásica Extendida
T-3	Timectomía transternal Estándar Extendida
T-4	Timectomía transcervical y transternal

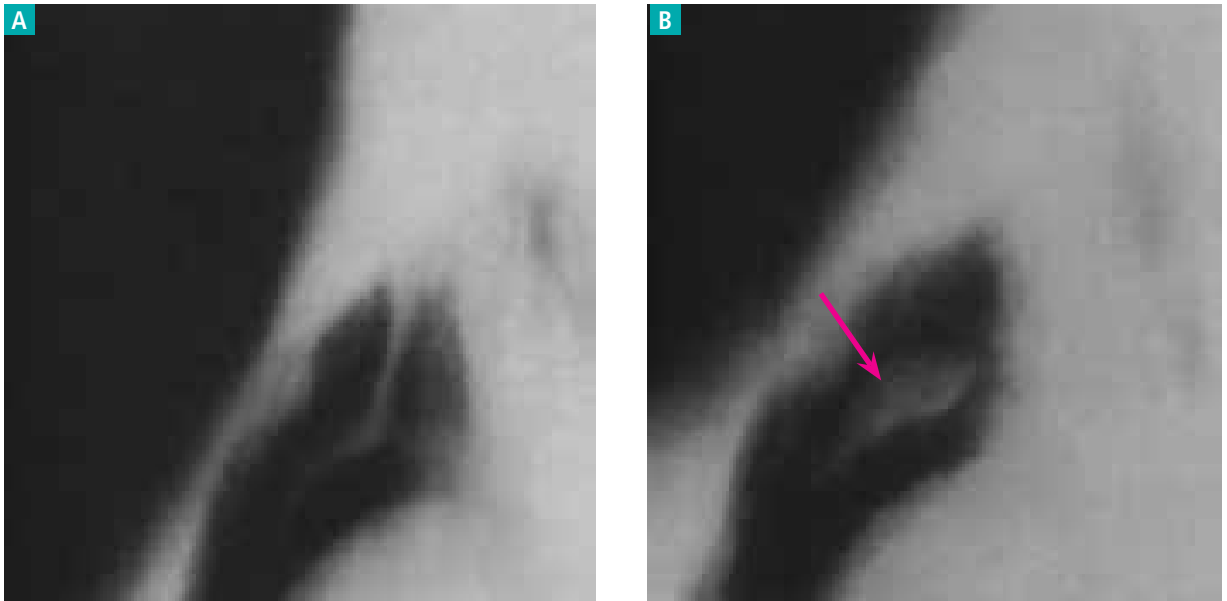


Figura 21-5. Videomediastinografías de un mismo paciente, obtenidas antes de la timectomía (A) y 4 meses después del procedimiento (B). Obsérvese cómo el aire diseca todo el espacio retroesternal y prevascular, dejando en evidencia una imagen radiopaca en el mediastino anterior, correspondiente al timo (flecha).

dissección roma (fig. 21-6). Se puede incluir la grasa pretraqueal hasta alcanzar hacia craneal la glándula tiroides, de la cual es separada.

Una vez ligados ambos polos superiores, se procede a separarlos de la tráquea (hacia atrás) y los vasos del cuello (lateralmente) hasta identificar la vena innominada, de la

cual parten al menos dos vasos que irrigan el timo, los cuales pueden ser ligados y seccionados en ese momento (fig. 21-7). Es válido utilizar clips. Finalizada esta maniobra, el cirujano, ubicado en la cabecera del paciente, coloca el retractor esternal y, mientras visualiza el mediastino anterior, separa el timo de las estructuras adyacentes mediante

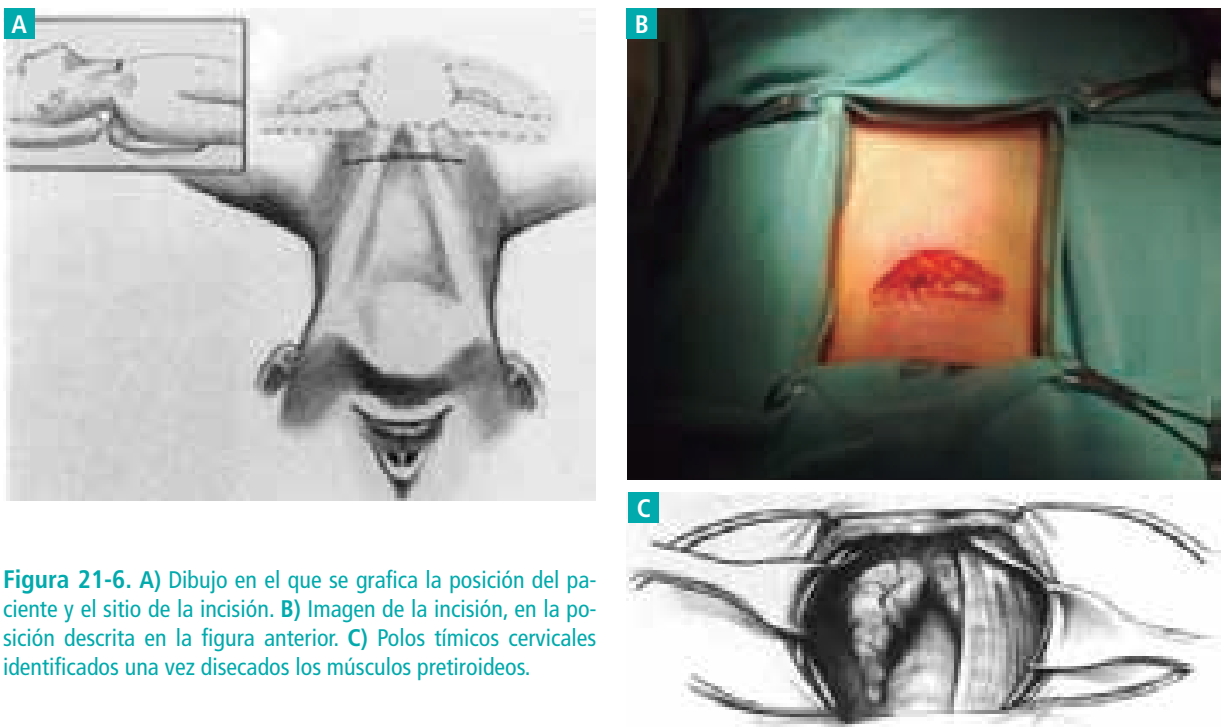


Figura 21-6. A) Dibujo en el que se grafica la posición del paciente y el sitio de la incisión. **B)** Imagen de la incisión, en la posición descrita en la figura anterior. **C)** Polos tímicos cervicales identificados una vez disecados los músculos pretiroideos.

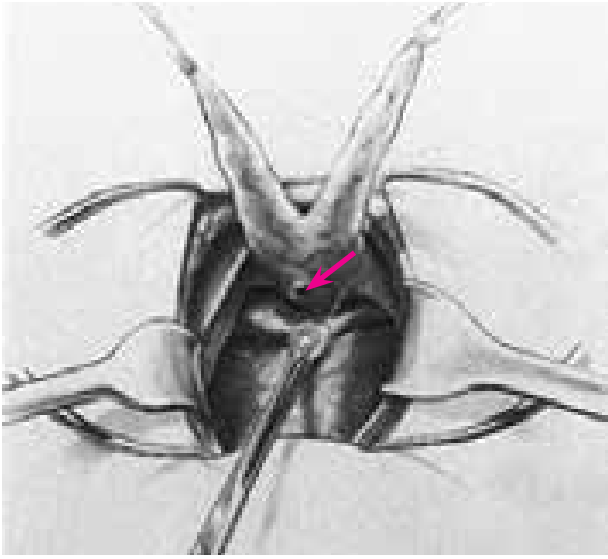


Figura 21-7. Disección de ambos polos tímicos superiores. Se distinguen la vena innominada (separada con un hisopo) y uno de sus vasos emergentes ligados (flecha).

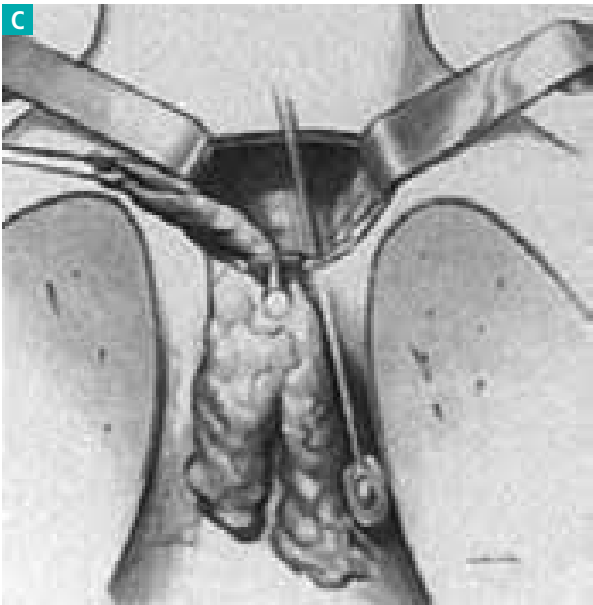
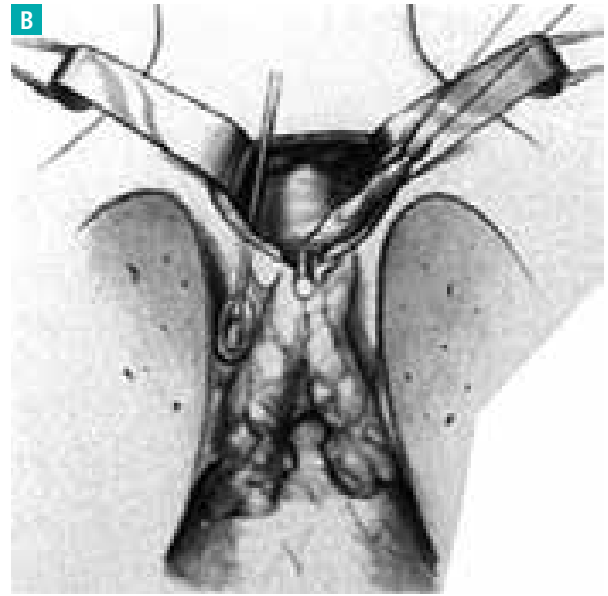
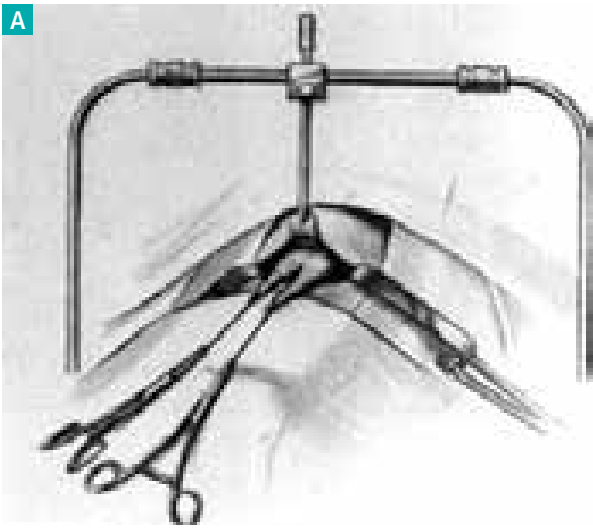


Figura 21-8. A) Colocación del retractor esternal. B y C) Disección roma del timo, desde la posición cervical. El tejido se divulsiona, separando la estructura glandular de ambas pleuras, y llegan a visualizarse diafragma y pericardio.

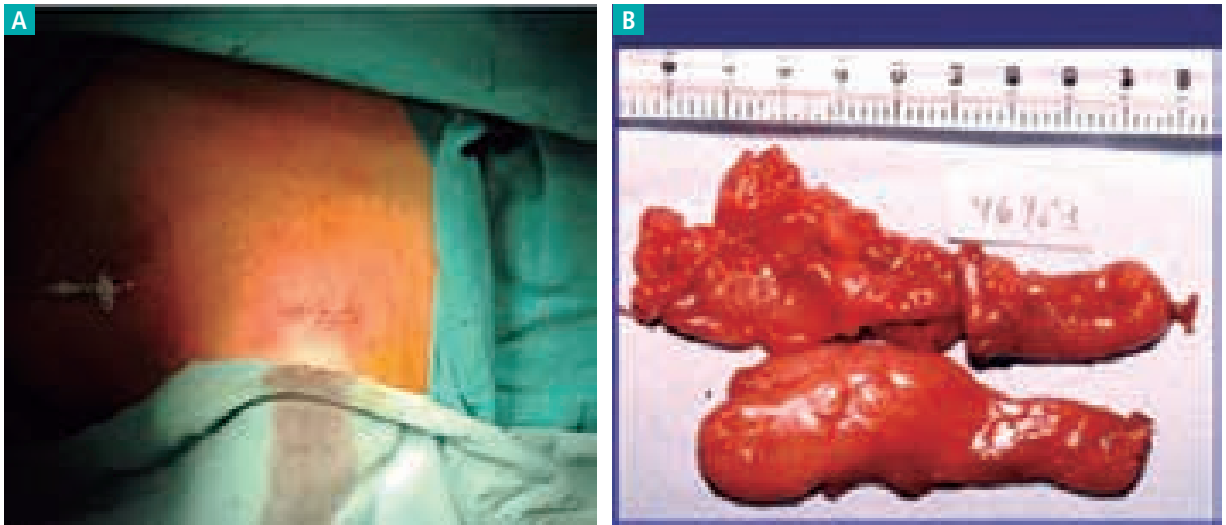


Figura 21-9. A) Finalizada la cirugía, sólo queda la huella de la incisión cervical. B) Timo extraído por medio de timectomía transcervical extendida. Compruébese la indemnidad de la cápsula glandular. (Foto cedida por el Dr. Rosenberg.)

disección roma, evitando el daño de su cápsula (figs. 21-8 y 21-9). Este método permite disecar ambos polos medias-tínicos cervicales del timo y extender la disección a la grasa peritímica, para asegurar la eliminación del 75-80% del tejido tímico (fig. 21-10).

Una variante de la técnica consiste en sumar a la incisión cervical una esternotomía parcial (sin una incisión adicional) a los efectos de mejorar el campo quirúrgico. El argumento más fuerte de los defensores de esta alternativa quirúrgica es que con una mínima incisión se logra eliminar la misma cantidad de tejido que con el más agresivo abordaje por esternotomía. Sin embargo, como ilustra la figura 21-10, por esta vía de acceso no es posible disecar ambas pleuras hasta alcanzar lateralmente el nervio frénico ni extraer por completo la grasa pericárdica, por lo que puede quedar tejido tímico extraglandular en el mediastino.

No obstante sus limitaciones, este abordaje quirúrgico hasta la fecha se sigue utilizando, incluso en el servicio de los autores, y es motivo de fervorosas discusiones en los foros de tratamiento quirúrgico de la MG.

Timectomía videoasistida clásica (VATS; T-2a)

Es la más común de las cirugías toracoscópicas del timo. El abordaje unilateral, derecho o izquierdo, permite exponer el mediastino y extraer todo el tejido tímico groseramente identificable, además de la grasa mediastínica. En general, la vía de acceso es a través del hemitórax derecho, porque facilita una más completa disección del mediastino. Para ello, se coloca al paciente en decúbito lateral izquierdo con el hemitórax derecho inclinado 30°. Se practican tres incisiones, una en el espacio intercostal octavo

o noveno (línea axilar posterior para la cámara) y las otras dos en los espacios intercostales tercero y sexto (línea axilar anterior). La disección se inicia abriendo la pleura medias-tínica por delante del nervio frénico (fig. 21-11) y continúa de caudal hacia craneal hasta acceder al polo tímico superior, el cual es separado de la glándula tiroides con

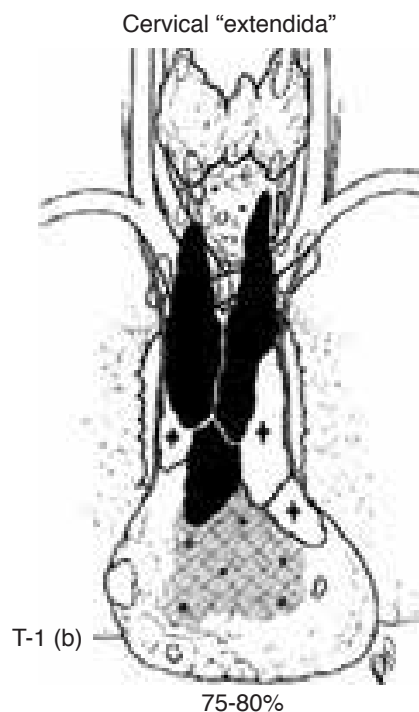


Figura 21-10. Timectomía transcervical extendida. El sombreado negro indica la porción de tejido tímico que se elimina con esta técnica. (Reproducida con autorización de la ref. 6.)

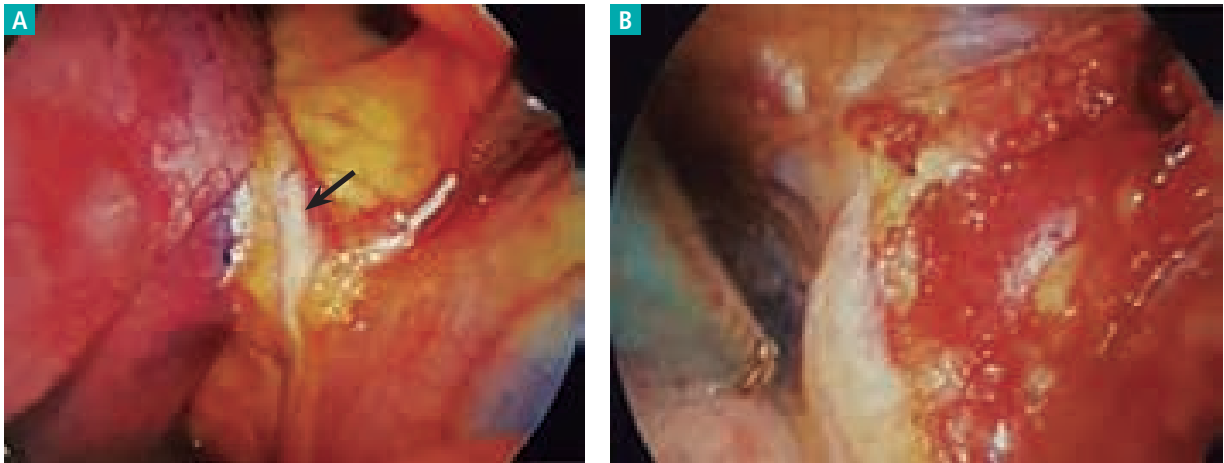


Figura 21-11. A) La disección se inicia por delante el nervio frénico (flecha). B) Apertura de la pleura mediastínica hacia craneal, mientras el timo se sostiene con una pinza. (Reproducidas con autorización de la ref. 12.)

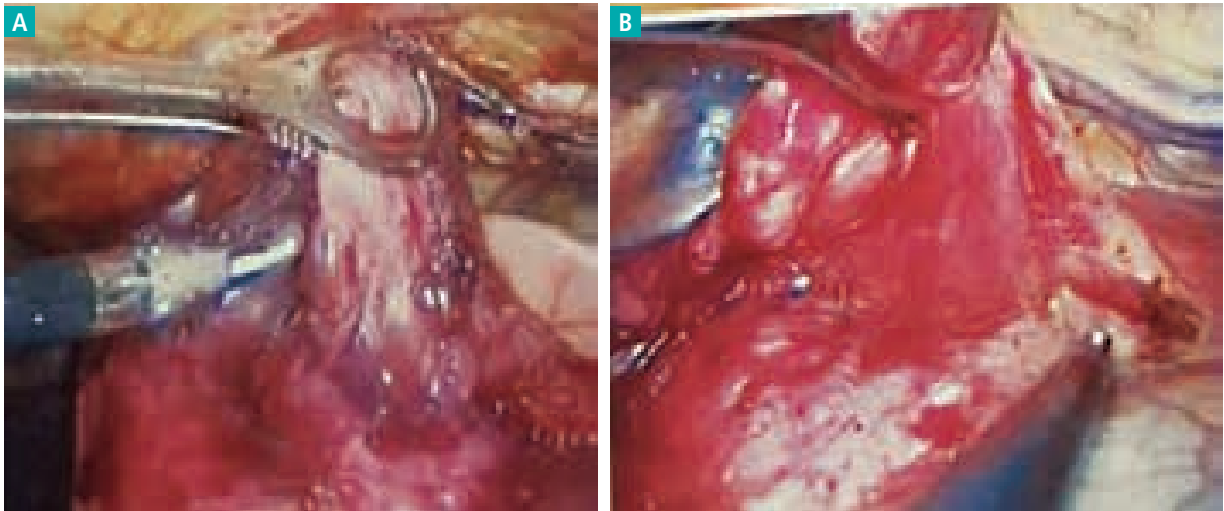


Figura 21-12. A) Los vasos tímicos se coagulan con bisturí armónico. B) El timo se separa del pericardio mediante disección roma. (Reproducidas con autorización de la ref. 12.)

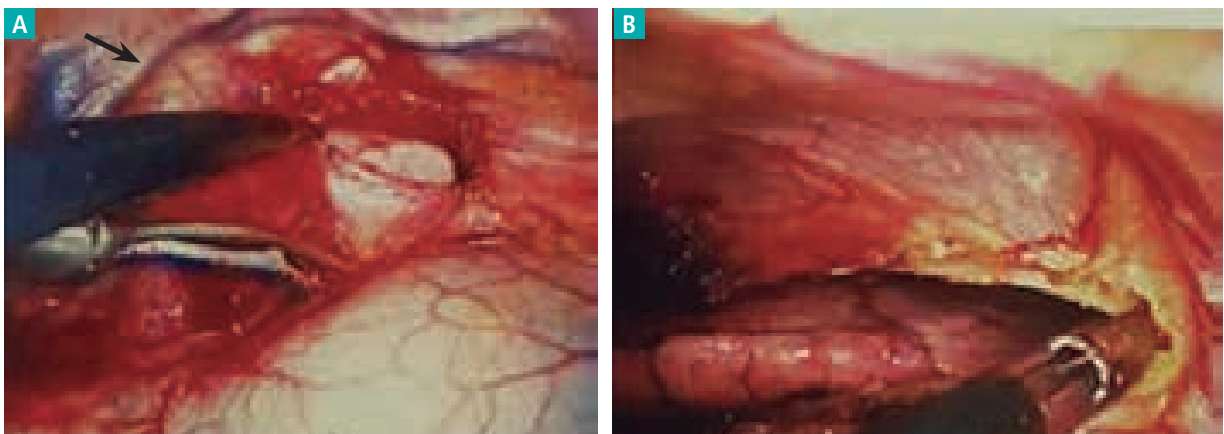


Figura 21-13. A) Por debajo de los vasos mamarios (flecha) comienza a buscarse un trayecto hasta identificar la pleura mediastínica izquierda. B) Apertura de la pleura mediastínica izquierda. (Reproducidas con autorización de la ref. 12.)

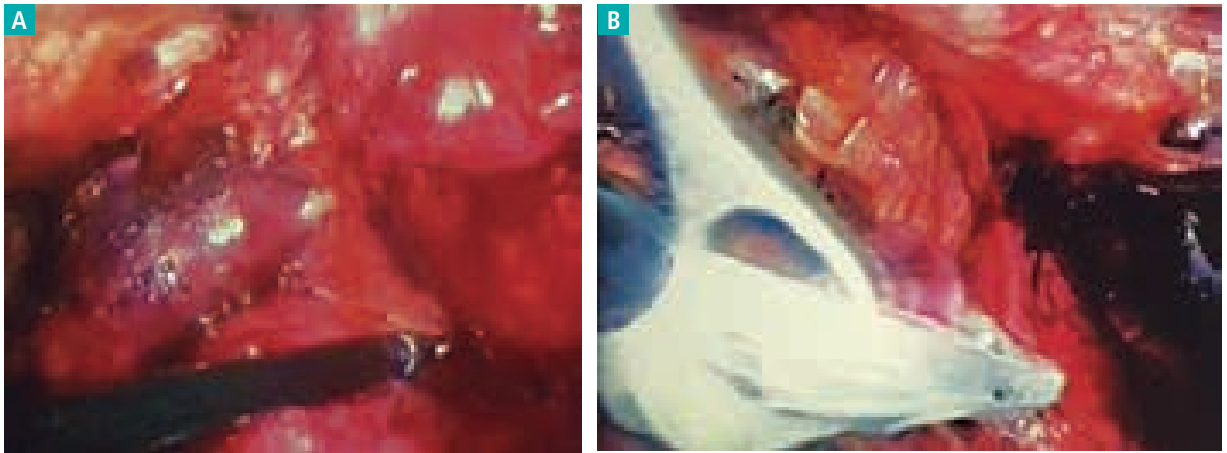


Figura 21-14. A) Se completa la disección hasta la vena innominada para ligar los vasos tímicos izquierdos. B) Se extrae el timo en una bolsa. (Reproducidas con autorización de la ref. 12.)



Figura 21-15. VATS clásica. El sombreado negro indica la porción de tejido tímico que se elimina con esta técnica. (Reproducida con autorización de la ref. 6.)

bisturí armónico y llevado hacia caudal hasta identificar la vena innominada. Las ramas venosas que irrigan el timo se pueden engrampar o coagular (fig. 21-12).

Posteriormente, para acceder al polo izquierdo del timo, se dirige la óptica hacia el mediastino, siguiendo el trayecto entre el espacio preesternal (incluidos los vasos mamarios por encima) y la grasa mediastínica, hasta visualizar la pleura mediastínica (fig. 21-13). Con la apertura de ésta se inicia la disección a nivel diafragmático, por delante del nervio frénico —al igual que del lado derecho—, la que continúa hacia craneal hasta alcanzar la vena innominada. Finalmente, la pieza es extraída en una bolsa (fig. 21-14).

La VATS permite extraer el 80-85% del tejido glandular y extraglandular (fig. 21-15), aunque en general la resección parece menos extensa que la lograda mediante timectomía transesternal.

Timectomía videoasistida extendida (VATET; T-2b)

Si bien es técnicamente similar a la VATS, la VATET se realiza mediante el abordaje de ambos hemitórax. El beneficio más probable es la mejor visualización de los

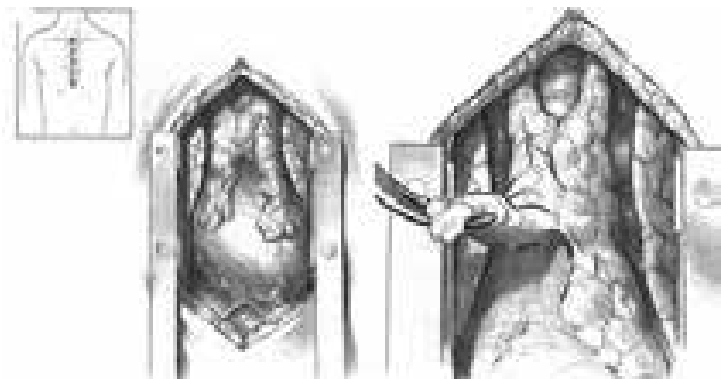


Figura 21-16. Esternotomía mediana. Comienzo de la disección del timo. (Reproducida con autorización de la ref. 1.)

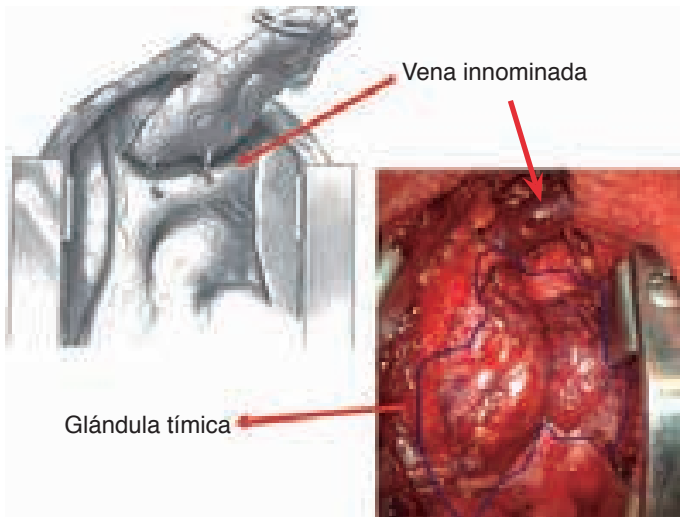


Figura 21-17. Una vez completada la disección de los polos inferiores, se ligan los vasos tímicos. (Reproducidas con autorización de la ref. 1.)

reparos anatómicos para la disección glandular y la mayor exposición del mediastino, lo que asegura una mayor extirpación de tejido tímico glandular y extraglandular y reduce las chances de recaídas. Sin embargo, un trabajo de Liu y colaboradores, que comparó los abordajes bilateral (VATET) y unilateral desde el lado derecho (VATS), no encontró diferencias significativas en términos de eficacia terapéutica, medida como remisión de los síntomas, ni en ninguna de las otras variables operato-

rias analizadas, exceptuando la duración de la cirugía, que fue mucho mayor con el abordaje bilateral.¹¹ Por lo tanto, debe obtenerse más evidencia para poder elegir entre uno u otro procedimiento.

Si bien los defensores más enfáticos del abordaje toracoscópico sostienen que éste es absolutamente seguro para el acceso a los cuernos superiores del timo, se han descrito técnicas combinadas con una incisión cervical, para disecar bajo visión directa esos lóbulos tímicos y la grasa pretraqueal.⁶

Timectomía transesternal estándar (T-3a)

Consiste en la extracción de todo el tejido tímico visible a través de una incisión esternal, sin extenderse más allá de este parámetro anatómico. Para ello, el paciente se posiciona en decúbito dorsal y se realiza una incisión vertical, que secciona el esternón por la línea media y permite, previa colocación de un separador esternal, la visualización de todo el mediastino anterior (fig. 16-16). Luego de identificar el timo, se inicia su disección desde caudal hacia craneal, separando el pericardio, ambas pleuras mediastínicas (sin resecarlas) y los vasos mediastínicos, hasta alcanzar la vena innominada y sus vasos emergentes, los cuales se seccionan (fig. 16-17). La timectomía se completa con la disección minuciosa de ambos polos

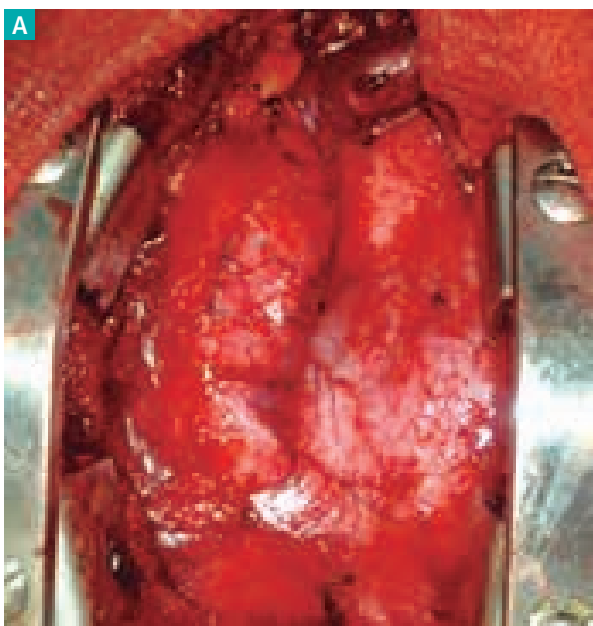


Figura 21-18. A) Mediastino anterior sin timo. Se visualiza la confluencia de ambos pulmones en la línea media con indemnidad de ambas pleuras. En el fondo, se distingue el pericardio. B) Pieza quirúrgica extraída.

superiores hasta ligarlos en proximidad de la tiroides (fig. 16-18). Gracias a la mejor visualización del mediastino, este abordaje permite extraer el 85-95% del tejido tímico (fig. 21-19).⁶

Timectomía transesternal extendida (T-3b)

Esta técnica varía en extensión, pero ciertamente es más agresiva que su versión estándar. A lo descrito se agrega la extracción de toda la grasa pericárdica y mediastínica y ambas pleuras mediastínicas hasta alcanzar lateralmente sendos nervios frénicos.

Timectomía transcervical y transesternal extendida (T-4)

A la timectomía transesternal extendida se le suma una cervicotomía para conseguir una mejor disección de los polos tímicos superiores y la grasa pretraqueal. Según algunos autores, el beneficio de esta técnica no justifica el potencial daño del nervio laríngeo recurrente secundario a la exhaustiva disección cervical combinada (fig. 21-20).^{6,13}

COMPLICACIONES

Ningún procedimiento está libre de complicaciones, las

cuales han alcanzado una tasa del 30% en algunas series. A continuación se detallan las más frecuentes:

- Laceración de la vena innominada o la vena cava superior.
- Sangrado posoperatorio, que requiere intervención.
- Paresia o parálisis recurrentes.
- Insuficiencia respiratoria.
- Neumonía con requerimiento de respirador o sin él.
- Infección de herida quirúrgica.
- Neumotórax.

EXPERIENCIA DEL HOSPITAL DE REHABILITACIÓN RESPIRATORIA MARÍA FERRER

Entre agosto de 1972 y agosto del 2008, 463 pacientes con MG fueron sometidos timectomías en el Hospital de Rehabilitación Respiratoria María Ferrer (Buenos Aires, Argentina). Al inicio de la experiencia, la esternotomía fue el estándar de oro, pero paulatinamente fue desplazada por el procedimiento de Cooper y la gran mayoría de los pacientes fueron abordados por vía cervical. Sólo aquellos portadores de timomas continuaron siendo abordados por esternotomía. Luego de la cirugía, el 20% de los pacientes con MG alcanzaron la remisión completa de los síntomas (fig. 21-21).

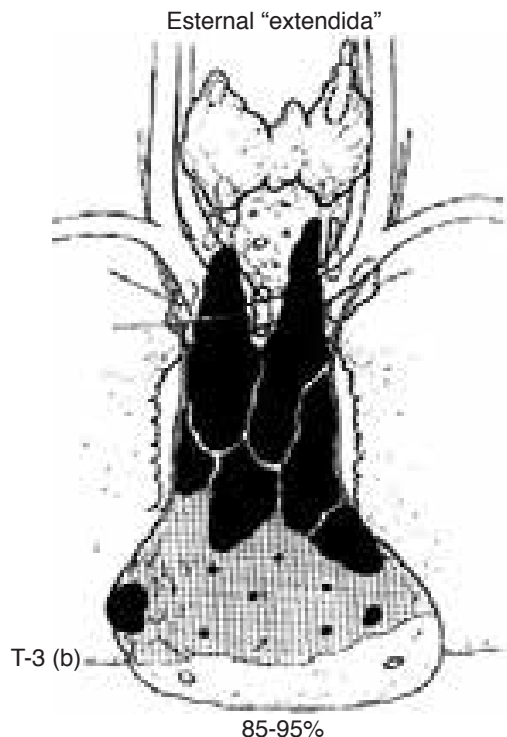


Figura 21-19. Esternotomía. El sombreado negro indica la porción de tejido tímico que se elimina con esta técnica. (Reproducida con autorización de la ref. 6.)

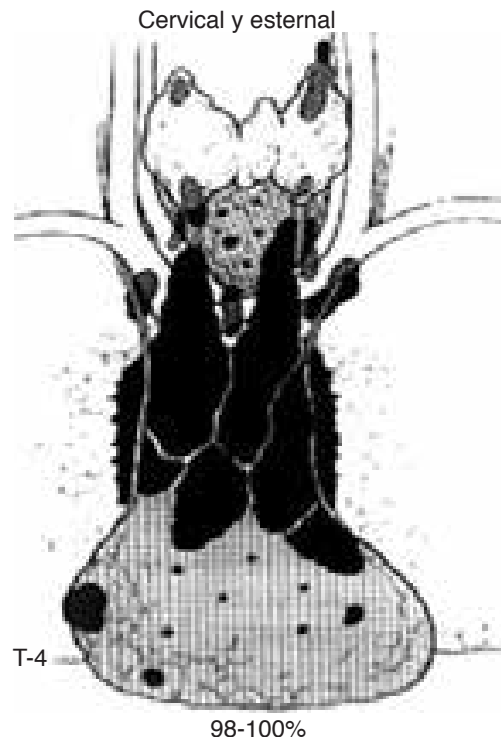


Figura 21-20. Acceso combinado cervical y esternal. El sombreado negro indica la porción de tejido tímico que se elimina con esta técnica. (Reproducida con autorización de la ref. 6.)

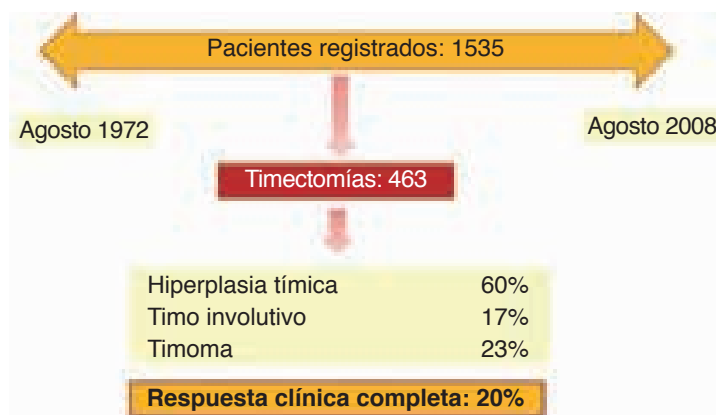


Figura 21-21. Gráfico que resume la experiencia del Hospital de Rehabilitación Respiratoria María Ferrer (Buenos Aires, Argentina).

Referencias

- Patterson A, Cooper J, Deslauriers J, Lerut A, Luketich J, Rice T, Pearson's Thoracic and Esophageal Surgery: Surgery for Myasthenia Gravis. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2002.
- Buckingham J, et al. The value of thymectomy in myasthenia gravis. A computer-assisted matched study. *Ann Surg* 1976;84:453-457.
- Papastastas AE, et al. Effects of thymectomy in myasthenia gravis. *Ann Surg* 1987 Jul;206(1):79-88.
- Bulkley GB, et al. Extended cervicomediastinal thymectomy in the integrated management of myasthenia gravis. *Ann Surg* 1997 Sept;226(3):324-335.
- Calhoun RF, et al. Results of transcervical thymectomy for myasthenia gravis in 100 consecutive patients. *Ann Surg* 1999;230(4):555-561.
- Jaretsky A, Ateinglass K, Sonett J. Thymectomy in the management of myasthenia gravis. *Seminars in Neurology* 2004;24(1):49-62.
- Blalock A, Harvey AM, Ford FF, Lilienthal J. The treatment of myasthenia gravis by removal of the thymus gland. *JAMA* 1941;117:1529-1533.
- Henze A, Biberfeld P, Christensson B, Mattel G, Pirskanen R. Failing transcervical thymectomy in myasthenia gravis, an evaluation of transternal re-exploration. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1984;18:235-238.
- Rosenberg M, Jauregui WO, Vega MED, Herrera MR, Roncoroni AJ. Recurrence of thymic hiperplasia after thymectomy in myasthenia gravis: its importance as a cause of failure of surgical treatment. *Am J Med* 1983;74:78-82.
- Cooper J, Al-Jilaihawa A, Pearson F, Humphrey J, Humphrey HE. An improvement technique to facilitate transcervical thymectomy for myasthenia gravis. *Ann Thoracic Surg* 1998;65:1520-1522.
- Liu Z, Yang J, Lin L, Huang J, Jiang G. Unilateral video-assisted thoracoscopic extended thymectomy offers long-term outcomes equivalent to that of the bilateral approach in the treatment of non-thymomatous myasthenia gravis. *Interact Cardiovascular Thorac Surg* 2015 Nov;21(5):610-5.
- MacKenna RJ Jr, Mahtabifard A, Swanson S. Atlas de Cirugía Torácica Mínimamente Invasiva (VATS). México DF: Amolca, 2012.
- Mulder DM. Extended transternal thymectomy. En: Shiels TW. *General Thoracic Surgery*, 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.

CAPÍTULO 22

Timectomía versus no timectomía en pacientes no timomatosos tratados con prednisona: ensayo MGTX

Gary Cutter

INTRODUCCIÓN

La miastenia gravis (MG) es una enfermedad que se caracteriza por la presentación de debilidad y fatigabilidad de los músculos oculares, bulbares, respiratorios, del tronco y de las extremidades.^{18,29} Es la más frecuente de las patologías de la placa motora y afecta a individuos de todas las razas. Según un estudio realizado en el Reino Unido, se estima que la prevalencia es de 15 casos por cada 100.000 habitantes y la incidencia es de 1 caso por cada 100.000 habitantes.³⁹ En una población de Virginia Central y Occidental, con una distribución de caucásicos y afroamericanos bastante cercana a la de la población general de Estados Unidos, la tasa de prevalencia fue de 14,2 casos por cada 100.000 habitantes.³⁶

A pesar de que es relativamente poco común, esta enfermedad impone a la sociedad una elevada carga financiera y compromete la productividad individual y la calidad de vida. Dado que la debilidad pone en riesgo la vida de los pacientes, es probable que éstos requieran internación, control en terapia intensiva y ventilación mecánica cuando hay compromiso grave de los músculos respiratorios y/o bulbares, como ocurre durante las “crisis miasténicas”. Se sabe que 1 de cada 5 cinco pacientes sufrirá una crisis miasténica durante el curso de la MG.⁴⁶ En general, el tratamiento mejora la fuerza; aun así, con frecuencia la enfermedad ocasiona restricciones en las actividades cotidianas e, incluso, en el trabajo diario.

INMUNOPATOGÉNESIS: ROL DEL TIMO EN LA MG

Existen muchas evidencias que indican que el timo tiene un rol central en la patogénesis de la MG.^{10,11,35} La mayoría de los pacientes miasténicos presentan anomalías tímicas, tales como hiperplasia folicular linfoide (70%) y timoma (10%). Dado que la extirpación de este tumor es obligatoria, los pacientes con timomas fueron excluidos de este estudio. La frecuente presencia de anomalías tímicas en los pacientes con MG sugiere la existencia de una respuesta inmune activa. Los timos hiperplásicos de los pacientes con MG tienen una mayor cantidad de linfocitos T maduros (CD4+ CD8- o CD4- CD8+, generalmente presentes en los órganos linfoides periféricos) y una menor cantidad de linfocitos T inmaduros (CD4+ CD8+) que los timos de los individuos sanos. Los cambios morfológicos de los timos que presentan hiperplasia folicular linfoide indican que existe una respuesta inmune en curso, ya que se observa dilatación y alteración de los espacios perivasculares, que se encuentran infiltrados con tejido linfoide, como si fuesen órganos linfoides periféricos. Se observan, además, centros germinales activos semejantes a los folículos linfoides secundarios de los órganos linfoides periféricos. El timo de los pacientes con MG tiene todos los componentes funcionales necesarios para el desarrollo de la respuesta inmune contra los receptores de acetilcolina (AChR) y los timocitos en cultivo son capaces de generar anticuerpos

contra los AChR de manera espontánea.^{30,42} Se ha comprobado que el injerto en ratones SCID de fragmentos de timo extraídos de pacientes con MG estimuló la síntesis de anticuerpos contra los AChR, que se unieron a la placa motora murina y provocaron la inactividad de los AChR.⁴³

LA TIMECTOMÍA COMO TRATAMIENTO DE LA MG

En 1939, Blalock y colaboradores informaron la mejoría de una mujer de 21 años con MG generalizada, luego de la extirpación de un quiste del timo.⁴ Sin embargo, enfatizaron que no había “una prueba contundente” de que la mejoría observada en la paciente se debiese a la extirpación del tumor de la región tímica. En un estudio posterior, Blalock observó que de 6 pacientes con MG que fueron sometidos a timectomía, 1 se volvió asintomático, 2 mejoraron de manera significativa y 2 obtuvieron un ligero beneficio.³

El posterior uso extendido de la timectomía en pacientes con MG y sin timomas se basó en series de casos no aleatorizados, que dieron origen al consenso entre los expertos de que el procedimiento a veces es beneficioso, ya que ocurre la remisión completa en aproximadamente un tercio de los casos. En una gran serie de 821 pacientes sometidos a timectomía, el 28% experimentó remisión.²⁵ La bibliografía informa tasas de remisión posttimectomía similares,²⁴ aunque éstas pueden ascender al 50-80%.¹⁶ Según algunos informes, la cirugía beneficia a un porcentaje mayor de pacientes; sin embargo, los criterios utilizados para evaluar la mejoría son en su mayoría subjetivos y difieren ampliamente entre los distintos estudios. Hasta la fecha, no se han llevado a cabo estudios aleatorizados y controlados para definir la utilidad de la timectomía en los pacientes con MG.¹³ Por esta razón, existe recelo acerca del rol de este procedimiento en el tratamiento de la enfermedad en individuos sin timomas. En una encuesta realizada a 56 expertos en MG, sólo 3 expresaron no tener dudas respecto del uso de la timectomía en pacientes con MG generalizada²³ y más del %20 de los encuestados declararon tener reservas para recomendar el procedimiento. Apenas 18 expertos admitieron que derivaban más de dos tercios de sus pacientes para que se les realizara una timectomía, mientras que la mayoría declaró que derivaba entre un tercio y dos tercios de sus pacientes.

LIMITACIONES DE LOS ESTUDIOS QUE HAN EVALUADO LA TIMECTOMÍA

La bibliografía describe múltiples limitaciones de los estudios que han evaluado la timectomía (cuadro 22-1).^{13,15} En la mayoría de los trabajos previos, las diferencias existentes entre los pacientes sometidos a cirugía y los controles no timectomizados no son concluyentes. Algunos estudios,

han incluido controles históricos, que datan de épocas en las cuales los resultados de los tratamientos posiblemente eran menos favorables. Es más probable que las mujeres y los pacientes jóvenes, que tienden a tener un mejor estado clínico, sean mejores candidatos a la timectomía. Sin embargo, los pacientes sometidos a esta cirugía, usualmente, tienen una enfermedad grave generalizada, que condicionaría los resultados del procedimiento. Por otra parte, de acuerdo con los estándares actuales, muchas de las timectomías realizadas previamente eran incompletas y esto también influenciaría de manera negativa los resultados de la cirugía, dado que existen evidencias recientes de que cuanto más extensa es la resección, mejores son los resultados.¹⁵

Los métodos empleados para la medición de la respuesta con frecuencia se definen de manera insatisfactoria. Si bien la remisión es el patrón de oro, en cada estudio ella se define de manera diferente. Algunos estudios admiten tanto la existencia de una debilidad residual fija como la continuación del tratamiento de la MG. La extensión del período asintomático para declarar la remisión varía entre 1 día^{5,40} y 1 año.⁵¹ Debido a esta diversidad de criterios, se recomienda definir la remisión completa estable como el período de al menos 6 a 12 meses sin signos y síntomas y sin medicación.^{15,17} Los sistemas de clasificación clínica, junto con las pautas para considerar la existencia de “mejoría”, son muy subjetivos y en general contradictorios, en particular cuando se trata de estudios abiertos. Es frecuente que los estudios no informen la duración de los síntomas previa a la cirugía¹⁵ ni la pérdida de pacientes durante el seguimiento.¹³ Por último, suelen existir errores en las metodologías empleadas para el análisis de los datos.¹⁵

ABORDAJE BASADO EN LA EVIDENCIA

Una publicación de la American Academy of Neurology sobre parámetros de práctica basada en la evidencia incluyó aquellos estudios que han evaluado el efecto de la timectomía en pacientes con MG. Los estudios eran retrospectivos, controlados y no aleatorizados e incluían un gran número de participantes. En total, fueron analizados 28 estudios publicados entre 1953 y 1998, en los que se describieron 21

Cuadro 22-1. Limitaciones de los estudios previos que evalúan la timectomía

- Diferencias no concluyentes entre pacientes sometidos a cirugía versus controles
- Uso de controles históricos para realizar las comparaciones
- Estudios centrados en mujeres y pacientes jóvenes
- Métodos de medición de la respuesta poco definidos
- Timectomías incompletas, de acuerdo con los estándares actuales
- Errores en el análisis de datos

cohortes de pacientes con MG.¹³ Se determinó que la cirugía tuvo un efecto favorable en la mayoría de las series, aunque en general, el beneficio obtenido fue mínimo. Por ejemplo, la mediana de la tasa relativa que favorecía el tratamiento quirúrgico por sobre el no quirúrgico para lograr la remisión fue de 2,1 (valor medio entre 1,4 y 2,7); sin embargo, la ventaja fue discreta, ya que la mediana de la tasa de remisión en los grupos de pacientes no timectomizados fue del 10%. Otras medianas de tasas relativas fueron de 1,6 para el estadio asintomático (0,9-2,2), 1,7 para la mejoría (1,2-2,3) y sólo 1,1 (1-1,2) para la supervivencia.

Los resultados del análisis de los subgrupos de pacientes indican que sólo aquellos que presentaban debilidad moderada o de mayor grado (estadio 2b de la clasificación de Osserman) mostraron una mejoría significativa luego de la timectomía, en comparación con los controles. Lo más importante es que los beneficios discretos atribuibles a la timectomía fueron poco concluyentes debido a las diferencias en los datos basales de los pacientes quirúrgicos y los no quirúrgicos descritas anteriormente y la incompleta resección tímica llevada a cabo en un porcentaje significativo de individuos. Las evaluaciones no se realizaron a ciego y las variables medidas incluyeron categorías poco fidedignas, como “asintomático” y “mejoría”. Además, los pacientes sometidos a timectomía eran en su mayoría mujeres e individuos jóvenes, lo que favorecería el resultado del procedimiento. La admisión más tardía y la presencia de timomas, algunos de clase I, fueron factores desfavorables para el grupo de timectomizados.

Los estudios tampoco controlaron el tipo de tratamiento médico y aquellos pocos en los que se usó un diseño apareado para controlar las múltiples variables de difícil manejo no pudieron demostrar que la timectomía otorgara un beneficio constante.^{2,8,32} Como resultado, Gronseth y Barohn¹³ expresaron sus dudas con respecto a si la mejoría de la MG se debía a la timectomía o estaba relacionada con diferencias en las características basales de los pacientes quirúrgicos y los no quirúrgicos. Los autores concluyeron que “aún no puede demostrarse el beneficio de la timectomía en pacientes con MG no timomatosos”. A modo de recomendación sobre la práctica, propusieron que la timectomía fuera considerada una opción de tratamiento en los pacientes con MG autoinmune sin timoma y sugirieron que se llevara a cabo un estudio prospectivo y aleatorizado, que estandarizara el tratamiento médico de todos los pacientes y empleara mediciones de resultados bien definidas.^{13,21}

TRATAMIENTO NO QUIRÚRGICO DE LA MG

Los inhibidores de la acetilcolinesterasa constituyen el tratamiento inicial para casi todos los pacientes con MG. A pesar de ser efectivos en los casos leves, estos fármacos no actúan en la patogénesis de la enfermedad.^{18,41} La intro-

ducción de los corticosteroides constituyó un avance clínico importante en el tratamiento de la MG. La prednisona es el fármaco inmunosupresor utilizado con más frecuencia y el más confiable, ya que causa mejoría o remisión en un porcentaje variable de pacientes.^{18,29,31,33} La azatioprina,^{26,31} la ciclofosfamida,³⁴ la ciclosporina^{47,48} y el mico-fenolato de mofetilo^{6,9} también son efectivos. Todos estos fármacos han sido evaluados en pacientes con MG grave y resistente al tratamiento con corticosteroides, en los cuales la reducción de la dosis se empleó como medida de la utilidad clínica del fármaco, al igual que en el estudio MGTX. Particularmente, en un ensayo doble ciego aleatorizado, que comparó el efecto de la azatioprina más prednisolona versus prednisolona sola en pacientes con MG, la variable de valoración primaria fue la dosis de prednisolona requerida a los 3 años para mantener la remisión. En el grupo que recibió el tratamiento combinado, se logró una reducción altamente significativa de la dosis de prednisolona.³¹

Complicaciones del tratamiento con corticosteroides

A pesar de la efectividad que tiene en los individuos con MG, el tratamiento con corticosteroides implica el uso de altas dosis por tiempo prolongado, lo cual conlleva complicaciones frecuentes y una dificultad para modificar el esquema posológico sin la aparición de recidivas. Los corticosteroides causan efectos adversos tales como inmunosupresión generalizada, hiperglucemia, hipertensión, insuficiencia renal, hepatotoxicidad, trastornos del sueño y el ánimo y mutagenicidad.^{22,50}

En un estudio que se llevó a cabo con 116 pacientes miasténicos tratados con prednisona (60-80 mg/día, que luego se cambiaron a día por medio o una dosis equivalente de 5 mg/mes), ocurrieron complicaciones graves en la mayoría de los casos: aparición de características cushingoides (33%), cataratas (18%), aumento de peso (18%), diabetes (12%), hipertensión (12%) y fracturas por compresión (5%).³³ En dos series de pacientes con MG publicadas recientemente, los corticosteroides causaron reacciones adversas significativas en más del 40% de los participantes.^{12,20} Los efectos colaterales más comunes en estas series fueron el aumento de peso (19-22%), la diabetes (33% en la serie japonesa) y la hiperlipidemia (25% en la serie japonesa). También hubo una alta frecuencia de presentación de reacciones adversas en distintos entornos médicos. En Islandia, la corticoterapia no tuvo complicaciones sólo en un tercio de 191 pacientes que recibieron prednisolona durante al menos 3 meses al año o durante períodos repetidos (que en total sumaron 3 meses al año). Las complicaciones graves incluyeron osteoporosis (26%), características cushingoides (26%), fracturas (20%), edema (19%), infecciones (13%), malestar intestinal (10%), cataratas/glaucoma (9%), hipertensión (8%) e hiperglucemia/diabetes (8%).¹⁴ Luego de un seguimiento promedio de 3 años, 25 de 43 pacientes (58%) con arteritis temporal desarrollaron complicaciones

mayores debidas a los corticosteroides.²⁸ Las fracturas y las infecciones graves constituyeron los efectos adversos más comunes y causaron la muerte de 6 de 9 pacientes.

La disminución de la densidad ósea de origen iatrogénico y el riesgo aumentado de padecer osteoporosis son las secuelas a largo plazo más significativas del tratamiento con corticosteroides.³⁷ Según evidencias actuales, los efectos deletéreos de los corticosteroides sobre el hueso son acumulativos y, en cierta medida, dependientes de la dosis. Este último es un factor clave que respalda la correlación entre las reacciones adversas específicas, la dosis acumulada y las supuestas complicaciones a largo plazo.³⁸ En la población islandesa, un 46% de los participantes presentó fracturas relacionadas con osteoporosis u osteoporosis inducida por los corticosteroides.¹⁴ Otras posibles reacciones adversas son los trastornos del sueño y las alteraciones del ánimo, tales como la depresión que lleva al suicidio y, rara vez, la manía.

IMPORTANCIA CLÍNICA DEL ESTUDIO

La timectomía se utiliza en todo el mundo, junto con la administración de prednisona, para el tratamiento de la MG. Sin embargo, hasta la fecha, los estudios llevados a cabo han sido poco rigurosos tanto en la selección de los pacientes como en el diseño de la investigación. Es así que tanto pacientes como médicos carecen de información clínica importante que respalde los tratamientos basados en la evidencia. Hasta la fecha, los neurólogos y los cirujanos de tórax no cuentan con los datos necesarios para aconsejar a los pacientes sobre estos tratamientos. La buena disposición de un gran número de especialistas en MG y cirujanos para participar en este estudio da cuenta de tal deficiencia. El resultado de este estudio aleatorizado y ejecutado de manera rigurosa, por lo tanto, apunta a satisfacer una importante necesidad clínica y de salud pública y tendrá un impacto incuestionable en el futuro manejo de los pacientes.

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

La MG es una enfermedad autoinmune y el 85% de los pacientes que la padecen presentan anticuerpos contra los AChR, que interfieren en la transmisión neuromuscular. Con frecuencia, la MG ocasiona una discapacidad grave, que pone en riesgo la vida del paciente. Desde 1940, y sobre la base de estudios retrospectivos y no aleatorizados, la timectomía está establecida como tratamiento de la MG no timomatosa. En la actualidad, los corticosteroides se utilizan cada vez más, ya sea solos o en combinación con la timectomía. Ambos tratamientos tienen efectos adversos asociados y no cuentan con indicaciones fundamentadas en datos obtenidos de ensayos clínicos aleatorizados.

Existe, por lo tanto, una necesidad clínica importan-

te de establecer el rol de la timectomía, y específicamente de la timectomía transesternal extendida o ETTX, ya que ésta permite la mayor resección tímica y se asocia con baja morbilidad y riesgo limitado de daño de los nervios en el tratamiento de los pacientes con MG que reciben prednisona. Para evaluar este rol, los autores se han propuesto como objetivo responder tres preguntas específicas mediante un estudio de 3 años llevado a cabo de manera rigurosa:

1. ¿Es posible obtener una mayor mejoría de la debilidad miasténica en los pacientes tratados con prednisona que son sometidos a ETTX, en comparación con aquellos tratados con prednisona solamente?
2. ¿Es posible reducir la dosis total de prednisona en los pacientes tratados con este corticosteroide que son sometidos a ETTX, para así reducir la probabilidad de aparición de efectos tóxicos concomitantes a largo plazo, en comparación con los pacientes tratados sólo con prednisona?
3. ¿Es posible obtener un aumento de la calidad de vida de los pacientes tratados con prednisona que son sometidos a ETTX, gracias a la reducción de los efectos adversos y los síntomas asociados con el tratamiento, en comparación con los pacientes tratados sólo con prednisona?

Con el objetivo de contestar estas preguntas, los autores solicitaron y obtuvieron el financiamiento de National Institutes of Health y National Institute of Neurological Diseases and Stroke (NIH/NINDS) de Estados Unidos. El ensayo clínico multicéntrico, multirracial, internacional y simple-ciego incluyó pacientes con MG generalizada, anticuerpos anti-AChR y no timomatosos, lo cuales fueron aleatorizados para ser sometidos o no a ETTX, aunque ambos grupos recibieron prednisona de acuerdo con el mismo protocolo establecido para lograr y mantener el estado de manifestaciones mínimas (MMS) durante un período de 3 años.

MÉTODOS

Las preguntas formuladas se abordaron de manera gradual. El primer paso consistió en estimar la diferencia en la debilidad miasténica media, medida como el área bajo el puntaje QMG de debilidad (AUQMG) correspondiente a los grupos prednisona más timectomía y prednisona sola. El AUQMG es el promedio ponderado en el tiempo de las mediciones QMG. Luego, se evaluó el riesgo asociado con el tratamiento con prednisona, representado por la exposición total a prednisona y medido como el área bajo la curva de la dosis de prednisona en función del tiempo (AUDTC), que es otro promedio ponderado en el tiempo. El AUDTC es una medida no sólo del potencial de desarrollo de efectos adversos concomitantes durante el tratamiento con prednisona, sino también de los efectos a largo plazo que no ne-

cesariamente se manifiestan dentro del período de estudio (por ej., osteoporosis, cataratas, etc.) y son probablemente una consecuencia de la dosis total de prednisona recibida. Estas dos variables, que proporcionan evidencias para establecer el tratamiento óptimo, se evaluaron en el contexto de la frecuencia de aparición de reacciones adversas específicas y efectos adversos asociados con el tratamiento durante el período de estudio de 3 años.

Los lugares de incorporación en el estudio MGTX contaron con la aprobación de cada consejo de revisión institucional local/comité de ética y cada paciente presentó un consentimiento informado por escrito antes de su admisión. Los grupos de investigación de cada institución recolectaron los datos. El análisis de los datos y la aplicación de las reglamentaciones se hicieron mediante el Centro Coordinador de Datos del Departamento de Bioestadística de la Universidad de Alabama en Birmingham (UAB).

DISEÑO DEL ESTUDIO

El MGTX es un estudio multicéntrico, internacional, con enmascaramiento para los evaluadores y aleatorizado.¹² En 2006, se llevaron a cabo reuniones de entrenamiento para los investigadores en Estados Unidos y el Reino Unido y todos ellos debieron aprobar una prueba de certificación para optimizar la adherencia al protocolo. Los cirujanos de tórax también recibieron una certificación luego de ver un DVD sobre el abordaje quirúrgico y aprobar un examen en el que demostraron haber entendido el procedimiento de extirpación requerido. Se pidió a cada centro de salud que completara un cuestionario de evaluación de cada paciente con MG admitido.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN/EXCLUSIÓN

Los criterios de inclusión fueron: MG de hasta 3 años de duración; edad comprendida entre 18 y 60 años; niveles de anticuerpos séricos anti-AChR >1 nmol/L (valores elevados de entre 0,50-0,99 nmol/L, si el diagnóstico había sido confirmado mediante alguna de las siguientes pruebas: prueba con edrofonio positiva, estimulación nerviosa repetitiva anormal o electromiograma de fibra única anormal) y una clase entre 2 y 4, según los criterios de la Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA).¹¹ La MG clínicamente activa puede ser de clase 1, que corresponde a debilidad sólo de los músculos oculares; clases 2, 3 y 4, que corresponden a la enfermedad generalizada leve, moderada y grave, respectivamente; o clase 5, que corresponde a la crisis que requiere intubación. Los participantes se encontraban bajo tratamiento óptimo con anticolinesterásicos solos o con corticosteroides orales. Los criterios de exclusión fueron: presencia de timoma detectado por

medio de tomografía computarizada de tórax o resonancia magnética nuclear; timectomía previa; inmunoterapia previa con un agente diferente a la prednisona; embarazo/lactancia; renuencia a evitar el embarazo; contraindicaciones para la terapia con corticosteroides; y presencia de una enfermedad que impidiese la participación en el estudio. A los fines de aumentar el número de participantes, en octubre de 2008, se incrementaron la duración de la enfermedad de 3 a 5 años y la edad máxima de 60 a 65 años. En octubre de 2009, el tamaño de la muestra se redujo de 200 a 150 con el fin de reflejar la baja tendencia de incorporación y conseguir una mejor retención de los pacientes y se fijaron el 30 de noviembre de 2012 como fecha de aleatorización del último paciente y noviembre de 2015 como el mes de finalización del estudio.

PROCEDIMIENTOS

Los participantes fueron asignados de forma aleatorizada en una proporción 1:1 al grupo de timectomía más el protocolo estándar de administración de prednisona o el grupo de administración de prednisona sola, estratificado por centro. La administración de prednisona se inició de inmediato y la cirugía se llevó a cabo dentro de los 30 días posteriores a la aleatorización. La fecha de aleatorización se consideró como visita mensual 0 (fig. 22-1). Los pacientes fueron atendidos por un neurólogo conocedor del tratamiento hasta el mes 4, mientras se recuperaban de la

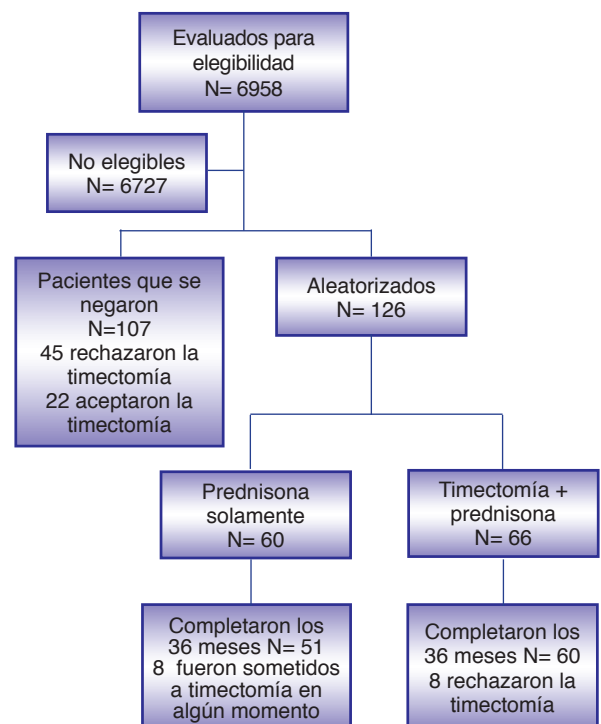


Figura 22-1. Flujograma del estudio.

cirugía o eran tratados con prednisona. En todas las visitas, los participantes vestían suéteres negros de cuello alto para ocultar la incisión transesternal y tenían instrucciones estrictas de no revelar al evaluador ciego el grupo al que pertenecían.

Cada cirujano llevó a cabo una timectomía transesternal extendida completa. Las resecciones incluyeron la extracción de la pleura mediastínica y una disección incisa del pericardio. Los datos correspondientes a un paciente que insistió en cambiarse de grupo y uno en el que se encontró un timoma en el momento de la cirugía se evaluaron empleando el principio de intención de tratar.

Los pacientes que no estaban recibiendo prednisona al comienzo del estudio (aproximadamente un 25%) recibieron una dosis oral de 10 mg, que se incrementó a razón de 10 mg día por medio hasta llegar a 100 mg día por medio o 1,5 mg/kg, cualquiera fuese la dosis más baja. La dosis de los individuos que ya recibían prednisona se ajustó empleando el mismo protocolo. En los pacientes que no lograron alcanzar el MMS el mes 4, la dosis de prednisona se aumentó a 120 mg. El MMS se definió como “la ausencia de síntomas o limitaciones funcionales debidas a la MG”, aunque era admisible algún grado de debilidad en el examen de los músculos.¹¹ La dosis de prednisona se mantuvo hasta alcanzar el MMS, el cual se determinó después que el evaluador ciego valorara el puntaje QMG¹³ (rango: 0-39; los puntajes más altos obtenidos en los 13 ítems indican mayor gravedad de la enfermedad) y éste fuera inferior a 14 y estuviera al menos un punto por debajo del valor inicial. Seguidamente, la dosis de prednisona se redujo a razón de 10 mg día por medio cada 2 semanas hasta alcanzar los 40 mg. Luego, la disminución fue más lenta (5 mg/mes), en tanto y en cuanto se mantuviera el MMS. En aquellos casos en los que el MMS no se pudo mantener, la dosis de prednisona se incrementó 10 mg día por medio cada 2 semanas hasta recuperar dicho estado. La disminución progresiva de la dosis se pudo retomar 4 semanas más tarde.

Una vez iniciada la disminución progresiva de la dosis de prednisona, la dosis total de piridostigmina no podía superar los 240 mg/día. La plasmaféresis o la administración intravenosa de inmunoglobulinas se permitieron en los pacientes muy débiles, pero no para mantener el MMS. En los individuos que no lograron alcanzar el MMS a los 12 meses o sufrieron efectos colaterales intolerables de la prednisona, se permitió la administración de azatioprina (2,5 mg/kg/día) u otro agente inmunosupresor, como la ciclosporina, en caso de intolerancia a la primera.

VARIABLES ADICIONALES

La cantidad de prednisona tomada por cada paciente se midió mediante el recuento de los comprimidos de 10 mg contenidos en cada blíster. Se usaron hojas separadas para

cada dosis y cada paciente registró el esquema de dosificación diario. En cada visita, se hizo el recuento de comprimidos a partir de los envases vacíos y se comparó con los registros diarios. Se entregaron cortadores de comprimidos para la dosis de 5 mg y las mitades de los comprimidos no utilizadas se colocaron nuevamente en los envases. El recuento de comprimidos constituyó la variable primaria, pero los análisis de sensibilidad se llevaron a cabo con la dosis prescrita, que es independiente de la adherencia.

Las variables de valoración secundarias incluyeron la realización de encuestas a los pacientes que se tomaron y adaptaron de la bibliografía sobre trasplante cardíaco. Estas encuestas estuvieron centradas en las complicaciones asociadas con el tratamiento y los síntomas producidos por el tratamiento con corticosteroides.¹⁴ Otras variables de valoración secundaria fueron los valores obtenidos en la escala de actividades de la vida diaria de pacientes con MG (rango: 0-24; los puntajes más altos indican mayor gravedad de la enfermedad);¹⁵ el uso de fármacos inmunosupresores no esteroides; la plasmaféresis; la administración intravenosa de inmunoglobulinas; y la evaluación de la calidad de vida (formulario corto 36).

Las pruebas de laboratorio de control incluyeron hemograma, glucemia, hemoglobina glicosilada y potasemia, medidos al menos 1 vez al mes desde el mes 0 hasta el mes 3 y luego cada 3 meses.

ANÁLISIS ESTADÍSTICOS

El análisis de los datos se llevó a cabo mediante un sistema en línea accesible desde todos los centros de salud, ubicados en distintas partes del mundo. El seguimiento de los efectos adversos graves y las visitas se realizó de manera electrónica. El estudio tuvo el poder estadístico necesario para detectar una diferencia del 30% en la dosis de prednisona ponderada en el tiempo entre los grupos, lo que dio por resultado un tamaño de muestra propuesta de 150 de acuerdo con una prueba *t* para dos muestras independientes, en el nivel de error de tipo I del 5%, sobre la base del trabajo de Palace y colaboradores,³⁹ asumiendo una proporción de desviación media a estándar de 2. El denominador que se utilizó para calcular el promedio ponderado en el tiempo del puntaje QMG y la exposición a prednisona fue el número de días transcurridos desde la aleatorización hasta la última visita. Para los cálculos se usó la regla del trapecio. La intención de tratar se empleó para el análisis de todas las variables.

RESULTADOS

La figura 22-1 representa el flujograma del estudio. En total participaron 67 centros de salud de 6 continentes (América del Norte, América del Sur, Europa, África, Asia y Australia) y 18 países; 32 de los centros estaban en Es-

Tabla 22-1. Pacientes aleatorizados por grupo de tratamiento, sexo, edad, raza, clase de MG y duración de la MG

		Grupo de Tratamiento N, Col %				Total (%)
		Grupo A (N=60)		Grupo B (N=66)		
Sexo	Hombres	21	35	16	24,2	37 (29,4)
	Mujeres	39	65	50	75,8	89 (70,6)
Raza	Amerindios o alasqueños	–	–	1	1,5	1 (0,8)
	Asiáticos	4	6,7	6	9,1	10 (7,9)
	Negros y afroamericanos	6	10	7	10,6	13 (10,3)
	Hispánicos	17	28,3	17	25,8	34 (27)
	Blancos de origen no hispánico	30	50	31	47	61 (48,4)
	Ascendencia mixta	–	–	2	3	2 (1,6)
	Sudafricanos con ascendencia mixta	–	–	1	1,5	1 (0,8)
	SA ascendencia mixta	1	1,7	–	–	1 (0,8)
	Sudafricanos con ascendencia mixta	1	1,7	1	1,5	2 (1,6)
	Chino-ingleses	1	1,7	–	–	1 (0,8)
Clase MGFA[†]	Clase IIa	25	41,7	25	37,9	50 (39,7)
	Clase IIb	14	23,3	18	27,3	32 (25,4)
	Clase IIIa	16	26,7	12	18,2	28 (22,2)
	Clase IIIb	4	6,7	9	13,6	13 (10,3)
	Clase IVa	–	–	1	1,5	1 (0,8)
	Clase IVb	1	1,7	1	1,5	2 (1,6)
Año de los primeros síntomas de MG	2004	5	8,3	5	7,6	10 (7,9)
	2005	7	11,7	3	4,5	10 (7,9)
	2006	9	15	16	24,2	25 (19,8)
	2007	13	21,7	15	22,7	28 (22,2)
	2008	11	18,3	8	12,1	19 (15,1)
	2009	7	11,7	10	15,2	17 (13,5)
	2010	4	6,7	5	7,6	9 (7,1)
	2011	2	3,3	2	3	4 (3,2)
	2012	2	3,3	2	3	4 (3,2)

Estadística descriptiva

Edad (años)	N	60	66	126
	Media ± DE	35,98 ± 13,12	34,26 ± 12,54	35,08 ± 12,80
	Mediana	33	32	32
	Min – Máx	18–64	18–63	18–64

† Clasificación de la Myasthenia Gravis Foundation of America: II, debilidad leve; III, debilidad moderada; IV, debilidad grave; a, debilidad predominante en las extremidades/axial; b, debilidad bulbar predominante.

tados Unidos. Los individuos evaluados fueron en total 6958, de los cuales 3955 se encontraban fuera de Estados Unidos. El centro que más pacientes incorporó al estudio fue el dirigido por Claudio Mazia en Buenos Aires (21 pacientes). Joel Oger en Vancouver, Canadá, aleatorizó 15 pacientes; Gabriel Cea, en Santiago de Chile, aleatorizó 10; y Jennine Hechman, en Ciudad del Cabo, aleatorizó 8 pacientes. Los restantes 5 centros incorporaron 5 pacientes cada uno. Los principales motivos de exclusión fueron la duración de la enfermedad (3129; 46,5%); la edad (2842;

42,4%); la inmunosupresión no debida a corticosteroides (1977; 29,4%); y la timectomía/cirugía torácica previa (1901; 28,3%). De 231 individuos elegibles, fueron aleatorizados 126 entre septiembre de 2006 y noviembre de 2012 (véase la fig. 22-1). No se encontraron diferencias significativas entre los grupos aleatorizados (tabla 22-1), a pesar de que la tasa de consentimiento de los pacientes elegibles fue 2 veces más baja en Estados Unidos que en el resto del mundo. Ocho pacientes que habían sido asignados al grupo quirúrgico se negaron a la timectomía, mien-

Tabla 22-2. Análisis primario y de subgrupos de las variables primarias

	Grupo de tratamiento		Diferencia estimada (IC 95%) [†]	Valor de P ^a
	Prednisona sola	Timectomía + prednisona		
Análisis primarios				
Promedio ponderado en el tiempo del puntaje QMG	8,99 ± 4,93 (N= 56)	6,15 ± 4,09 (N= 62)	2,85 (0,47-5,22)	<0,001
Promedio ponderado en el tiempo de la dosis de prednisona administrada día por medio (mg)	59,8 ± 27,4 (N= 56)	43,6 ± 21,2 (N= 61)	16,2 (7,3-25,2)	<0,001
Análisis de subgrupos				
Promedio ponderado en el tiempo del puntaje QMG				
Uso de prednisona al momento de la admisión en el estudio (valor de P ^b = 0,86 para la interacción con el tratamiento)				
Con tratamiento previo con prednisona	9,10 ± 5,06 (N= 46)	6,30 ± 3,89 (N= 47)	2,80 (0,11-5,49)	0,004
Sin tratamiento previo con prednisona	8,84 ± 4,60 (N= 9)	5,66 ± 4,79 (N= 15)	3,18 (-3,03-9,39)	0,12
Edad (años) al comienzo de la enfermedad (valor de P^b = 0,74 para la interacción con el tratamiento)				
<40	9,60 ± 5,32 (N= 34)	6,50 ± 4,41 (N= 42)	3,10 (0,88-5,33)	0,007
≥40	7,85 ± 3,50 (N= 18)	5,33 ± 2,79 (N= 18)	2,52 (0,38-4,66)	0,02
Promedio ponderado en el tiempo de la dosis de prednisona (mg)				
Uso de prednisona al momento de la admisión al estudio (valor de P ^b = 0,35 para la interacción con el tratamiento)				
Con tratamiento previo con prednisona	61,5 ± 28,5 (N= 46)	44,3 ± 21,9 (N= 46)	17,2 (6,7-27,7)	0,002
Sin tratamiento previo con prednisona	48,5 ± 19,0 (N= 9)	41,5 ± 19,6 (N= 15)	7 (-10-24)	0,40
Edad (años) al comienzo de la enfermedad (valor de P^b = 0,94 para la interacción con el tratamiento)				
<40	60,79 ± 27,11 (N= 33)	44,92 ± 21,95 (N= 41)	15,87 (4,50-27,23)	0,007
≥40	56,08 ± 27,70 (N= 19)	40,93 ± 20,93 (N= 18)	15,16 (-1,30-31,62)	0,07

[†] IC del 95%, con excepción del puntaje QMG, para el que el IC es del 99,5%, de acuerdo con el protocolo.

^a Valor de P obtenido con la prueba τ para dos muestras independientes.

^b Valor de P para la interacción con el tratamiento, basado en el ajuste de un modelo lineal general de manera separada para cada variable.

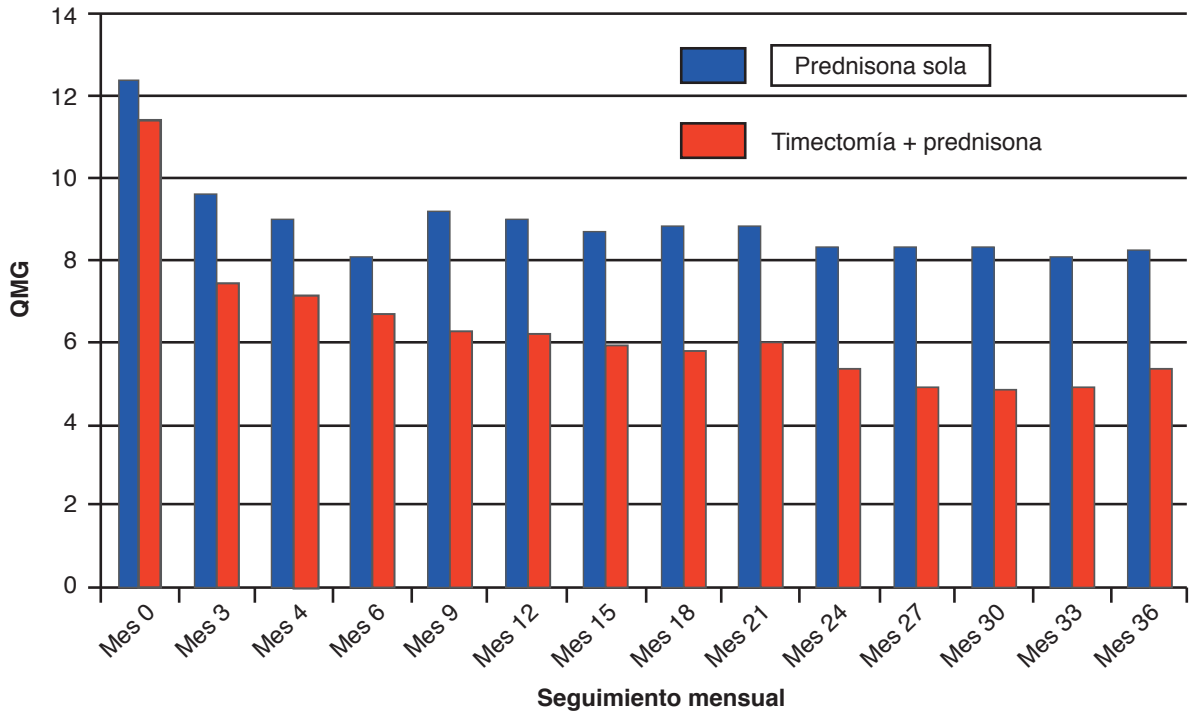


Figura 22-2. Puntaje en la escala QMG (media) en cada grupo.

tras que 8 pacientes que habían sido asignados al grupo prednisona sola fueron sometidos a timectomía fuera del protocolo (véase la fig. 22-1). En un paciente del grupo quirúrgico, se detectó un timoma. Todos los pacientes fueron analizados según el principio de intención de tratar. Se llevaron a cabo análisis de sensibilidad para evaluar los efectos de los cambios de grupo y sobre el uso de agentes ahorradores de esteroides, tales como azatioprina, en los que se administraron dosis “sancionatorias” de prednisona para probar la robustez de los hallazgos.

Los pacientes que fueron sometidos a timectomía mostraron una significativa mejoría de su estado clínico, de acuerdo con el promedio ponderado en el tiempo de los puntajes QMG hasta el mes 36 ($p < 0,001$; tabla 22-2 y fig. 22-2). La diferencia estimada de los puntajes medios fue de 2,85 puntos (IC 99,5%: 0,47-5,22), de manera que el valor 0 fue excluido, lo que indica que el grupo de pacientes timectomizados tuvo puntajes clínicos significativamente más bajos.

En la etapa 2 del análisis, se compararon los requerimientos de corticosteroides. Entre los meses 0 y 3, tanto las dosis

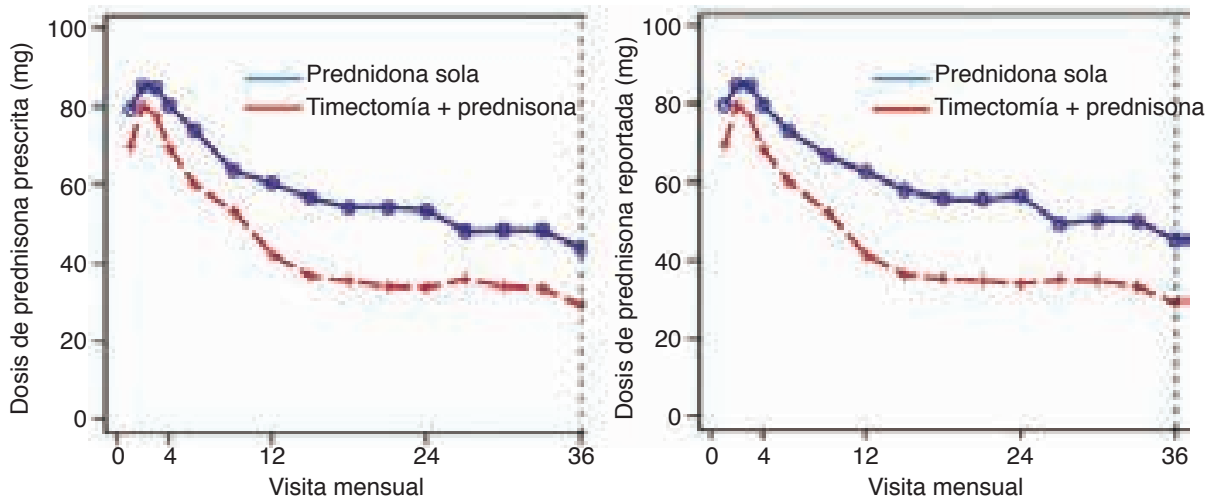


Figura 22-3. Promedio ponderado en el tiempo de la dosis de prednisona administrada día por medio (media ± DE).

prescritas de prednisona como los recuentos de comprimidos fueron similares entre los dos grupos. La mayor diferencia entre los dos grupos se observó el mes 12, aunque disminuyó durante el primer año. La reducción del uso de prednisona, demostrada mediante el recuento de comprimidos y la dosis prescrita, fue más rápida en el grupo de pacientes timentomizados (fig. 22-3). A lo largo de los 3 años de observación, el promedio ponderado en el tiempo de la dosis prednisona correspondiente al grupo de pacientes timentomizados fue significativamente más bajo ($p < 0,001$; tabla 22-2) y tuvo una reducción del 27% (dosis promedio de 44 mg día por medio versus 60 mg día por medio; IC 95%: 7-25 mg).

La concurrencia a las visitas fue excelente. Sólo perdieron un 0,46% de las visitas los pacientes del grupo tratado con prednisona sola y un 1,13% los del grupo timentomizado. Los datos faltantes se evaluaron mediante tres métodos de imputación, ninguno de cuales alteró los resultados.

Ingesta de corticosteroides previa a la inclusión en el estudio

Sólo 26 individuos no habían recibido corticosteroides al momento de la inclusión en el estudio y este dato era

desconocido en 4 pacientes. En los primeros, no se pudo demostrar un beneficio estadísticamente significativo de la timentomía (véase la tabla 22-2), a pesar de observarse una tendencia constante. En grupo que sí había recibido corticosteroides, luego de la timentomía, se observó una mejoría tanto en el promedio ponderado en el tiempo del puntaje QMG ($p = 0,004$) como en la dosis de prednisona ($p = 0,002$; véase la tabla 22-2).

Variables secundarias y datos de seguridad

El promedio ponderado en el tiempo del puntaje obtenido en la escala de actividades de la vida diaria de pacientes con MG favoreció significativamente al grupo de pacientes timentomizados (diferencia estimada: 1,17; $p = 0,008$). El empleo de azatioprina (17 versus 48% de los individuos; $p < 0,001$) también favoreció al grupo de pacientes timentomizados. Un análisis de sensibilidad que tuvo en cuenta la dosis de prednisona al momento de agregar azatioprina al tratamiento y la asignó a todas las visitas hasta el mes 36, permitió demostrar que la exposición a prednisona fue un 30% más baja en el grupo de pacientes

Tabla 22-3. Resumen de efectos adversos

	Prednisona sola (N= 60)	Timentomía + prednisona (N= 66)
Número de eventos	93	48
Pacientes con ≥ 1 evento: N (%)	33 (55)	25 (37,9)
Clasificación por paciente: N (%)		
Con riesgo de vida	7 (11,7)	1 (1,5)
Invalidez/Incapacidad	2 (3,3)	8 (12,1)
Requerimiento de intervención médica o quirúrgica	5 (8,3)	9 (13,6)
Óbito	1 (1,7)	0 (0)
Complicaciones debidas a la timentomía	No aplica	1 (1,5)
Internación	31 (51,7)	15 (22,7)
Internación debida a exacerbación de la MG	22 (36,7)	6 (9,1)
Media \pm DE de días de internación acumulados	7,2 \pm 7,7	5,2 \pm 3,8
Internación según los códigos MEDRA		
Trastornos gastrointestinales	2 (3,3)	2 (3)
Trastornos hepatobiliares	1 (1,7)	0 (0)
Infecciones e infestaciones	7 (11,7)	4 (6,1)
Lesiones, intoxicación y complicaciones del procedimiento	0 (0)	2 (3)
Trastornos nutricionales y metabólicos	0 (0)	1 (1,5)
Trastornos del sistema nervioso	22 (36,7)	8 (12,1)
Trastornos respiratorios, torácicos del mediastino	2 (3,3)	1 (1,5)
Procedimientos quirúrgicos y médicos	7 (11,7)	0 (0)
Trastornos vasculares	1 (1,7)	0 (0)

timectomizados ($p < 0,001$; promedio de dosis requerida día por medio: 45,6 mg versus 65,5 mg; IC 95%: 9-31 mg). Los efectos adversos también fueron menores en el grupo de pacientes sometidos a timectomía (tabla 22-3) y ninguno de ellos fue inesperado.

Desenmascaramiento

Durante los 9 años de visitas a los médicos clínicos, sólo ocurrieron 6 episodios de desenmascaramiento del observador. En un caso, el observador fue remplazado. En otro caso, se produjo un embarazo, por lo que el desenmascaramiento se debió realizar por cuestiones de seguridad. En los restantes casos, el desenmascaramiento sucedió cuando los pacientes se cambiaron al grupo quirúrgico o cuando la evaluación fue llevada a cabo por un observador no ciego debido a la ausencia del observador ciego.

DISCUSIÓN

La realización de la timectomía en los pacientes con MG se basa en las evidencias que indican que el timo tiene un rol central en la patogénesis de la enfermedad.^{16,17} En la actualidad, las inmunoterapias se encuentran en constante evolución y surge la pregunta acerca de la utilidad de la timectomía.² Los ingresos en los hospitales de Estados Unidos para la realización de este procedimiento disminuyeron drásticamente luego del año 2000.¹⁸ El MGTX proporciona evidencia de clase I que respalda el rol de la timectomía en la mejoría del estado clínico y la reducción del requerimiento de esteroides. Si bien se sabía que el estado clínico inducido por la MG podía mejorar con la administración de corticosteroides,⁹ el estudio fue realizado para determinar si esta mejoría podría lograrse con menos cantidad de fármacos. En efecto, el grupo de pacientes timectomizados mostró resultados más favorables durante los 3 años, a juzgar por los puntajes QMG obtenidos, que son medidas con significancia clínica.^{13,19} La mejoría de 2,3 puntos (más baja) en el puntaje QMG estuvo relacionada con una mejoría del estado clínico.¹⁹ El estudio demostró una disminución superior a 2,8 puntos para el grupo de pacientes timectomizados y tratados con prednisona, en comparación con el grupo de pacientes tratados sólo con prednisona. Los resultados de los análisis de sensibilidad demostraron que esta diferencia fue aun mayor cuando se consideró la dosis de prednisona al comienzo de la terapia adyuvante, por ejemplo, con azatioprina. Esto significó una reducción superior al 30% en el uso global de prednisona en los 3 años, en comparación con el valor correspondiente a la intención de tratar del 27%.

Es probable que el nivel real de prednisona administrado día por medio parezca más alto que el que se utiliza en la práctica de rutina. Esto podría deberse a que, según el estricto protocolo, se debió mantener o aumentar la dosis para alcanzar el MMS y evitar el aumento de los agentes

ahorradores de esteroides. El agregado de estos últimos tuvo pocas posibilidades de equiparar los beneficios de la timectomía, ya que se utilizaron más azatioprina e inmunoglobulinas intravenosas en el grupo tratado con prednisona solamente. Los estudios aleatorizados que sumaron micofenolato de mofetilo al tratamiento con prednisona no pudieron demostrar que aquel fármaco favorezca la mejoría clínica, aunque según algunos autores, tales ensayos clínicos fueron muy cortos.^{20,21}

Se sabe que el timo desempeña un rol en la patogénesis de la MG²² y que la timectomía realizada de manera precoz reduciría el número de epítopes que reconocen los linfocitos T autorreactivos.²³ Los timomas, que se presentan aproximadamente en el 10% de los pacientes con MG, hacen que la timectomía sea obligatoria para prevenir el avance de la enfermedad.¹⁷ Casi el 70% de los restantes pacientes tienen hiperplasia tímica, que no está presente en los individuos sanos.^{16,22} Futuros análisis llevados a cabo con los datos obtenidos en el MGTX contribuirán a esclarecer si existe correlación entre los hallazgos histológicos y la respuesta a la timectomía.

La ETTX, procedimiento empleado para la resección del timo, permite extirpar un 85-95% del tejido tímico.^{11,29} Si bien el estudio MGTX no evaluó otras técnicas menos invasivas, aunque con resultados menos cosméticos, estudios retrospectivos realizados con pacientes no aleatorizados demostraron que aquellas tienen un nivel de efectividad similar.³⁰⁻³⁴ No obstante, las técnicas mínimamente invasivas tienen la posibilidad de dejar una mayor cantidad de tejido en las áreas peritímica y pericardiaca.²⁹ Se cree que este tejido tímico ectópico influye negativamente en los resultados, pasados más de 7 años.³⁵ En otros estudios, no se logró la mejoría luego de la resección tímica incompleta.³⁶⁻³⁸ En un futuro, se deberán llevar a cabo ensayos clínicos aleatorizados para comparar los distintos abordajes quirúrgicos. Aun así, es probable que el abordaje sea menos importante que la extensión de la timectomía, por lo que se ha propuesto que con resecciones de tejido tímico equivalentes se obtendrían resultados similares.

El enmascaramiento del observador y la metodología empleada para realizar el recuento de comprimidos son algunas de las posibles debilidades de este estudio. Hubiera sido ideal llevar a cabo una "falsa" timectomía para realizar la comparación, pero no hubiera sido ético practicar una incisión transternal a los pacientes sólo para que todos estuvieran en las mismas condiciones invasivas de partida. Además, los costos de la timectomía se dedujeron del subsidio, por lo que utilizar éste para efectuar un procedimiento falso no hubiera sido razonable. Por otra parte, el resultado clínico podría haber sido idéntico debido a la administración diferencial de prednisona, de tal manera que el uso del resultado clínico como variable de valoración primaria no fue satisfactorio. Esa variable primaria no daría cuenta de la dosis de prednisona necesaria para lograr el MMS, que se sabe se alcanza con los corticosteroides.⁹ Por lo tanto, el pro-

toloco se diseñó para instaurar un tratamiento en respuesta a la condición clínica, seguir una prescripción estricta basada en la condición clínica y, así, determinar la exposición a prednisona de manera precisa. El recuento de comprimidos se usó como variable primaria, aunque los datos fueron confirmados por las dosis recetadas, observándose una alta adherencia y consistencia en los resultados.

El estudio MGTX demostró el impacto favorable de la timectomía, ya que se asoció con mejor resultado clínico, menor requerimiento de fármacos inmunosupresores y tasas de reacciones adversas más bajas en la subpoblación más grande de pacientes con MG generalizada y anticuerpos anti-AChR.^{16,37}

Referencias

- Blalock A, Harvey AM, Ford FR, Lilienthal JL. The treatment of myasthenia gravis by removal of the thymus gland. *JAMA* 1941;117:1529-1533.
- McQuillen MP, Leone MG. A treatment carol: thymectomy revisited. *Neurology* 1977;27:1103-1106.
- Oosterhuis HJ. Observations of the natural history of myasthenia gravis and the effect of thymectomy. *Ann NY Acad Sci* 1981;377:678-690.
- Rodriguez M, Gomez MR, Howard FM, Taylor WF. Myasthenia gravis in children: long-term follow-up. *Ann Neurol* 1983;13:504-510.
- Grob D, Brunner N, Namba T, Pagala M. Lifetime course of myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2008;37:141-149.
- Lanska DJ. Indications for thymectomy in myasthenia gravis. *Neurology* 1990;40:1828-1829.
- Gronseth GS, Barohn RJ. Thymectomy for non-thymomatous autoimmune myasthenia gravis (an evidence-based review). *Neurology* 2000;55:7-15.
- Cea G, Benatar M, Verdugo RJ, Salinas RA. Thymectomy for non-thymomatous myasthenia gravis (Review). *Cochrane Library* 2013;10:1-20.
- Pascuzzi RM, Coslett HB, Johns TR. Long-term corticosteroid treatment of myasthenia gravis: report of 116 patients. *Ann Neurol* 1984;15:291-298.
- Healthcare Cost and Utilization Project: Nationwide Inpatient Sample [online]. Disponible en: www.hcup-us.ahrq.gov.
- Jaretzki III A, Barohn RJ, Ernstoff RM, et al. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. *Neurology* 2000;55:16-23.
- Newsom-Davis J, Cutter G, Wolfe GI, et al. Status of the thymectomy trial for nonthymomatous myasthenia gravis patients receiving prednisone. *Ann NY Acad Sci* 2008;1132:344-347.
- Barohn RJ, McIntire D, Herbelin L, Wolfe GI, Nations S, Bryan WW. Reliability testing of the Quantitative Myasthenia Gravis Score. *Ann NY Acad Sci* 1998;841:769-772.
- Moons P, De Geest S, Abraham I, Van Cleemput J, Vanhaecke J. Symptom experience associated with maintenance immunosuppression after heart transplantation: patient's appraisal of side effects. *Heart Lung* 1998;27:315-325.
- Wolfe GI, Herbelin L, Nations SP, Foster B, Bryan WW, Barohn RJ. Myasthenia gravis activities of daily living profile. *Neurology* 1999;52:1487-1489.
- Conti-Fine BM, Diethelm-Okita B, Ostlie N, Wang W, Milani M. Immunopathogenesis of myasthenia gravis. En: Kaminski HJ. *Myasthenia Gravis and Related Disorders*. New York: Humana Press, 2009: 43-70.
- Drachman DB. Myasthenia gravis. *N Engl J Med* 1994;330:1797-1810.
- Alshekhlee A, Miles JD, Katirji B, Preston D, Kaminski HJ. Incidence and mortality rates of myasthenia gravis and myasthenic crisis in US hospitals. *Neurology* 2009;72:1548-1554.
- Bedlack RS, Simel DL, Bosworth H, Samsa G, Tucker-Lipscomb B, Sanders DB. Quantitative myasthenia gravis score: Assessment of responsiveness and longitudinal validity. *Neurology* 2005;64:1968-1970.
- Muscle Study Group. A trial of mycophenolate mofetil with prednisone as initial immunotherapy in myasthenia gravis. *Neurology* 2008;71:394-399.
- Sanders DB, Hart IK, Mantegazza R, et al. An international, phase III, randomized trial of mycophenolate mofetil in myasthenia gravis. *Neurology* 2008;71:400-406.
- Berrih-Aknin S, Le Panse R. Myasthenia gravis: a comprehensive review of immune dysregulation and etiological mechanisms. *J Autoimmun* 2014;52:90-100.
- Lehmann PV, Forsthuber T, Miller A, Sercarz EE. Spreading of T-cell autoimmunity to cryptic determinants of an autoantigen. *Nature* 1992;358:155-157.
- Kao I, Drachman DB. Thymic muscle cells bear acetylcholine receptors: possible relation to myasthenia gravis. *Science* 1977;195:74-75.
- Wekerle H, Paterson B, Ketelson U-P, Feldman M. Striated muscle fibres differentiate in monolayer cultures of adult thymus reticulum. *Nature* 1975;256:493-494.
- Newsom-Davis J, Willcox N, Calder L. Thymus cells in myasthenia gravis selectively enhance production of anti-acetylcholine-receptor antibody by autologous blood lymphocytes. *N Engl J Med* 1981;305:1313-1318.
- Scadding GK, Vincent A, Newsom-Davis J, Henry K. Acetylcholine receptor antibody synthesis by thymic lymphocytes: correlation with thymic histology. *Neurology* 1981;31:935-943.
- Schonbeck S, Padberg F, Hohlfeld R, Wekerle H. Transplantation of thymic autoimmune microenvironment to severe combined immunodeficiency mice. *J Clin Invest* 1992;90:245-250.
- Jaretzki III A. Thymectomy for myasthenia gravis: analysis of the controversies regarding technique and results. *Neurology* 1997;48 (suppl 5):S52-S63.
- Lee CY, Kim DJ, Lee JG, Park IK, Bae MK, Chung KY. Bilateral video-assisted thoracoscopic thymectomy has a surgical extent similar to that of transsternal extended thymectomy with more favorable early surgical outcomes for myasthenia gravis patients. *Surg Endosc* 2011;25:849-854.
- Mack MJ, Landreneau RJ, Yim AP, Hazelrigg SR, Scruggs GR. Results of video-assisted thymectomy in patients with myasthenia gravis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112:1352-1360.
- Mantegazza R, Baggi F, Bernasconi P, et al. Video-assisted thoracoscopic extended thymectomy and extended transternal thymectomy (T-3b) in non-thymomatous myasthenia gravis patients: remission after 6 years of follow-up. *J Neurol Sci* 2003;212:31-36.

33. Rückert JC, Swierzy M, Ismail M. Comparison of robotic and nonrobotic thoracoscopic thymectomy: A cohort study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011;141:673-677.
 34. Shrager JB, Deeb ME, Mick R, et al. Transcervical thymectomy for myasthenia gravis achieves results comparable to thymectomy by sternotomy. *Ann Thorac Surg* 2002;74:320-327.
 35. Ponseti JM, Gamuz J, Vilallonga R, et al. Influence of ectopic thymic tissue on clinical outcome following extended thymectomy in generalized seropositive nonthymomatous myasthenia gravis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;34:1062-1067.
 36. Jaretzki III A, Penn AS, Younger DS, et al. "Maximal" thymectomy for myasthenia gravis: results. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988;95:747-757.
 37. Masaoka A, Monden Y, Seike Y, Tanioka T, Kagotani K. Reoperation after transcervical thymectomy for myasthenia gravis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982;32:83-85.
 38. Miller RG, Filler-Katz A, Kiproff D, Roan R. Repeat thymectomy in chronic refractory myasthenia gravis. *Neurology* 1991;41:923-924.
 39. Palace J, Newsom-Davis J, Lecky B. A randomized double-blind trial of prednisolone alone or with azathioprine in myasthenia gravis. *Neurology* 1998; 50:1778-1783.
 40. Wolfe GI, Kaminski HJ, Aban IB, Minisman G, Kuo HC, Marx A, Ströbel P, Mazia C, Oger J, Cea JG, Heckmann JM, Evoli A, Nix W, Ciafaloni E, Antonini G, Witoonpanich R, King JO, Beydoun SR, Chalk CH, Barboi AC, Amato AA, Shaibani AI, Katirji B, Lecky BR, Buckley C, Vincent A, Dias-Tosta E, Yoshikawa H, Waddington-Cruz M, Pulley MT, Rivner MH, Kostera-Pruszczyk A, Pascuzzi RM, Jackson CE, Garcia Ramos GS, Verschuuren JJ, Massey JM, Kissel JT, Werneck LC, Benatar M, Barohn RJ, Tandan R, Mozaffar T, Conwit R, Odenkirchen J, Sonett JR, Jaretzki A 3rd, Newsom-Davis J, Cutter GR; MGTX Study Group. Randomized Trial of Thymectomy in Myasthenia Gravis. *N Engl J Med* 2016 Aug 11;375(6):511-22. doi: 10.1056/NEJMoa1602489. PubMed PMID: 27509100.
- versidad Johannes-Gutenberg); Berthold Schalke, Peter Pöschel, Karsten Wiebe y Gisela Hieber (Universidad de Regensburg).
- Argentina:* Claudio Mazia, Valeria Salutto, Moises Rosenberg, Valeria Alvarez y Lisa Rey (Universidad de Buenos Aires).
- Australia:* John King, Helmut Butzkueven, John Goldblatt y John Carey (Universidad de Melbourne); John Pollard, Stephen Reddel, Nicholas Handel, Brian McCaughan y Linda Pallot (Universidad de Sydney).
- Brasil:* Márcia Waddington-Cruz, Ricardo Novis y Carlos Boasquevisque (Universidad Federal de Río de Janeiro); Elza Dias-Tosta, Rubens Morato-Fernandez y Manoel Ximenes (Hospital de Base del Distrito Federal, Brasília); Lineu Werneck, Rosana Scola y Paulo Soltoski (Universidad Federal de Parana).
- Canadá:* Colin Chalk, Fraser Moore, David Mulder y Lisa Wadup (Universidad McGill); Joel Oger, Michele Mezei, Kenneth Evans, Theresa Jiwa y Anne Schaffar (Universidad de Columbia Británica); Chris White, Cory Toth, Gary Gelfand y Susan Wood (Universidad de Calgary); Elizabeth Pringle, Jocelyn Zwicker, Donna Maziak, Farid Shamji, Sudhir Sundaresan y Andrew Seely (Universidad de Ottawa).
- Chile:* Gabriel Cea, Renato Verdugo y Alberto Aguayo (Universidad de Chile).
- España:* Isabel Illa, Jorge Díaz y Carlos León (Universidad Autónoma de Barcelona).
- Estados Unidos:* Anthony Amato, Mohammad Salajegheh, Michael Jaklitsch y Kristen Roe (Hospital de Mujeres de Brigham, Boston); Tetsuo Ashizawa, Robert Glenn Smith, Joseph Zwischenberg y Penny Stanton (Rama Médica de la Universidad de Texas); Alexandru Barboi, Safwan Jaradeh, William Tisol, Mario Gasparri, George Haasler, Mary Yellick y Cedric Dennis (Facultad de Medicina de Wisconsin); Richard Barohn, Mamatha Pasnoor, Mazen Dimachkie, April McVey, Gary Gronseth, Arthur Dick, Jeffrey Kramer, Melissa Currence y Laura Herbelin (Universidad de Kansas); Jerry Belsh, Geoge Li, John Langenfeld y Mary Ann Mertz (Universidad Robert Wood Johnson); Michael Benatar (Universidad de Miami); Taylor Harrison, Seth Force y Sharon Usher (Universidad Emory); Said Beydoun, Frank Lin, Steve DeMeester, Salem Akhter, Ali Malekniazi y Gina Avenido (Universidad del Sur de California); Brian Crum, Margherita Milone, Stephen Cassivi y Janet Fisher (Clínica Mayo); Emma Ciafaloni, Chad Heatwole, Thomas Watson, James Hilbert y Alexis Smirnow (Universidad de Rochester); B. Jane Distad, Michael Weiss, Douglas Wood y Joanna Haug (Universidad de Washington); Raina Ernststoff, Jingyang Cao, Gary Chmielewski, Robert Welsh y Robin Duris (Hospital William Beaumont, Royal Oak); Laurie Gutmann, Gauri Pawar, Geoffrey Marc Graeber, Patricia Altemus, Christopher Nance y Ludwig Gutmann (Universidad de Virginia Occidental); Carlyne Jackson, Patrick Grogan, John Calhoun, Pamela Kittrell y Deborah Myers (Centro de Ciencias de la Salud, Universidad de Texas); Henry Kaminski, Ghazala Hayat, Keith Naunheim, Susan Eller y Eve Holzemer (Universidad St. Louis); Bashar Katirji, Amer Alsheklee, Jason Robke y Brenda Karlinchak (Universidad Case Western Reserve); Jonathan Katz, Robert Miller, Ralph Roan y Dallas Forshew (Centro Médico del Pacífico en California); John Kissel, Bakri Elsheikh, Patrick Ross y Sharon Chelnick (Centro Médico

Comité Ejecutivo del MGTX

- Centro coordinador de datos:* Gary R. Cutter, Inmaculada B. Aban, Greg Minisman, Michelle Feese, Hui-Chien Kuo (Departamento de Bioestadísticas, UAB, Estados Unidos).
- Dirección del ensayo clínico:* John Newsom-Davis (Departamento de Neurología, Universidad de Oxford, Reino Unido); Gil I. Wolfe (Departamento de Neurología, Facultad Jacobs de Medicina y Ciencias Biomédicas, Universidad de Buffalo, Estados Unidos); Henry J. Kaminski (Departamento de Neurología, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad George Washington, Estados Unidos); Alfred Jaretzki III, Joshua R. Sonett (Sección De Cirugía Torácica General, Centro Médico de la Universidad de Columbia Estados Unidos).

Investigadores del MGTX

- Alemania:* Sebastian Jander, Philipp Zickler y Michael Klein (Universidad de Düsseldorf); Alexander Marx, Philipp Ströbel y Cleo-Aron Weis (Universidad de Heidelberg); Arthur Melms, Felix Bischof, Hermann Aebert y Gerhard Ziemer (Universidad de Tübingen); Wilfred Nix, Björn Thümler, Thomas Wilhem-Schwenkmezger y Eckhard Mayer (Uni-

Wexmer, Universidad del Estado de Ohio); Richard Lewis, Agnes Acsadi, Frank Baciewicz y Stacey Masse (Universidad Estatal Wayne); Janice Massey, Vern Juel, Mark Onaitis, James Lowe y Bernadette Lipscomb (Universidad Duke); Tahseen Mozaffar, Gaby Thai, Jeffrey Milliken, Veronica Martin y Ronnie Karayan (Universidad de California); Suraj Muley (Instituto de Neurología Barrow); Gareth Parry y Sara Shumway (Universidad de Minnesota); Shin Oh, Gwen Claussen, Liang Lu, Robert Cerfolio, Angela Young y Marla Morgan (Universidad de Alabama en Birmingham); Robert Pascuzzi, John Kincaid, Kenneth Kesler, Sandy Guingrich y Angi Michaels (Universidad de Indiana); Lawrence Phillips, Ted Burns, David Jones y Cindy Fischer (Universidad de Virginia); Michael Pulley, Alan Berger, Harry D'Agostino y Lisa Smith (Universidad de Florida); Michael Rivner, Jerry Pruitt, Kevin Landolfo y Demetric Hillman (Universidad de Augusta); Aziz Shai-bani, Angelo Sermas, Ross Ruel y Farah Ismail (Centro de Nervios y Músculos de Texas); Mark Sivak, Martin Goldstein, Jorge Camunas y Joan Bratton (Hospital Mount Sinai); Rup Tandan, Hill Panitch, Bruce Leavitt y Marilee Jones (Universidad de Vermont); Gil Wolfe, Srikanth Muppidi, Steven Vernino, Sharon Nations, Dan Meyer y Nina Gorham (Universidad del Sudoeste de Texas).

Holanda: Jan Verschuuren, Chiara Straathof, Maarten Titulaer, Michel Versteegh, Arda Pels e Yvonne Krum (Universidad de Leiden).

Italia: Giovanni Antonini, Alessandro Clemenzi, Vanessa Ceschin, Erino Rendina, Federico Venuta, Stefania Morino y Elisabetta Bucci (Universidad Sapienza de Roma); Luca Durelli, Alessia Tavella, Marinella Clerico, Giulia Contessa y Piero Borasio (Universidad de Torino); Amelia Evoli, Serenella Servidei y Pierluigi Granone (Universidad Católica de Roma); Renato Mantegazza, Emilia Berta, Lorenzo Novellino y Luisa Spinelli (Instituto Nacional de Neurología "Carlo Besta").

Japón: Masakatsu Motomura, Hidenori Matsuo y Takeshi Nagayasu (Universidad de Nagasaki); Hiroaki Yoshikawa, Masaharu Takamori, Makoto Oda, Isao Matsumoto, Yutaka Furukawa, Daisuke Noto, Yuko Motozaki, Kazuo Iwasa y Daisuke Yanase (Universidad de Kanazawa).

México: Guillermo García Ramos, Bernardo Cacho y Lorenzo de la Garza (Instituto Nacional de la Nutrición).

Polonia: Anna Kostera-Pruszczyk, Marta Lipowska, Hubert Kwiecinski, Anna Potulska-Chromik (Universidad Médica de Warsaw); Tadeusz Orłowski (Instituto de Tuberculosis y Enfermedades Pulmonares de Warsaw).

Portugal: Ana Silva, Marta Feijo y Antonio Freitas (Universidad de Oporto).

Reino Unido: Camilla Buckley, M. Isabel Leite, Angela Vincent, David Hilton-Jones, Chandi Ratnatunga y John Newsum-Davis (Universidad de Oxford); María Elena Farrugia, Richard Petty, James Overell y Alan Kirk (Hospital Universitario Reina Elizabeth); Andrew Gibson, Chris McDermott y David Hopkinson (Universidad de Sheffield); Bryan Lecky, David Watling, Dot Marshall, Sam Saminaden, Deborah Davies, Charlotte Dougan, Siva Sathasivam, Richard Page y Dot Marshall (Centro Walton de Neurología y Neurocirugía, Hospital de Corazón y Tórax de Liverpool); Jon Sussman, John Ealing y Peter Krysiak (Universidad de Manchester).

Sudáfrica: Jeannine Heckmann, Andrew Frost, Edward Lee Pan, Lawrence Tucker, Johan Rossouw y Fiona Drummond (Universidad de Cape Town).

Tailandia: Rawiphan Witoonpanich, Supoch Tunlayadechanont y Sukasom Attanavanich (Hospital Ramathibodi, Universidad de Mahidol).

Taiwán: Jiann-Horng Yeh, Hou-Chang Chiu y Yei-San Hsieh (Universidad Católica Fu-Jen).

CAPÍTULO 23

Perspectivas futuras para el tratamiento de la miastenia gravis

Marinos C. Dalakas

RESUMEN

La miastenia gravis (MG) es una enfermedad autoinmune provocada por anticuerpos fijadores del complemento, que actúan contra los receptores de acetilcolina (AChR). Para el desarrollo de la patología también son necesarios los linfocitos T CD4+ específicos de antígeno, los linfocitos T reguladores (Treg) y los linfocitos T cooperadores (Th) 17+. En conformidad, los anticuerpos, los linfocitos B, las moléculas asociadas con las vías de señalización en los linfocitos Th o con el egreso de éstos desde los órganos linfoides, las citoquinas y el sistema del complemento son blancos específicos para el manejo de la MG. Entre los nuevos tratamientos contra la MG con objetivos puntuales son relevantes algunos agentes biológicos, que ya se encuentran en fase de comercialización y están dirigidos contra las siguientes vías moleculares:

- *Vías de transducción de señal intracelulares de los linfocitos T:* estas terapias se asocian con la activación de estos linfocitos y se dirigen específicamente contra los antígenos CD52, los antagonistas de los receptores de la interleuquina (IL) 2, las quinasas Janus JAK1 y JAK3, que bloquean la cascada de señalización intracelular, y las moléculas coestimuladoras.

- *Los linfocitos B y sus factores tróficos:* estas terapias se dirigen contra moléculas claves de los linfocitos B.
- *El sistema del complemento:* estas terapias apuntan contra C3 o C5 e interceptan la formación del complejo de ataque a membrana y el efecto destructivo de los anticuerpos de fijación del complemento.
- *Las citoquinas y sus receptores:* estas terapias se dirigen contra la IL-6, que promueve la producción de anticuerpos, la IL-17 o la subunidad p40 de las IL-12/IL-23, lo cual afecta los linfocitos Treg.
- *Las moléculas de trans migración de los linfocitos T y B:* estas terapias se dirigen, por ejemplo, contra las integrinas o los receptores asociados con la salida de linfocitos de los órganos linfoides.

La efectividad de estos agentes debería ser garantizada mediante la realización de ensayos clínicos sumamente controlados, habida cuenta de su costo excesivo y las infrecuentes complicaciones asociadas con su uso. Además de estos medicamentos que ya están en el mercado, se están evaluando en animales otros dispositivos moleculares, como la construcción de anticuerpos recombinantes contra los AChR, que bloquean la unión de los anticuerpos patógenos y eliminan la citotoxicidad celular dependiente del complemento y los anticuerpos.

INTRODUCCIÓN

La MG es una clásica enfermedad autoinmune mediada por anticuerpos, ya que cumple los siguientes criterios distintivos:¹⁻³

- Se conoce y está bien caracterizado el antígeno, que es el receptor de acetilcolina (AChR)
- Los anticuerpos anti-AChR se pueden identificar y cuantificar en el suero del 90% de los pacientes con MG.
- Las IgG séricas de los pacientes con MG se unen in situ con los AChR en la placa terminal postsináptica y –ya sea por fijación del sistema del complemento o entrecruzamiento– degradan estos receptores y simplifican los pliegues postsinápticos.
- Los anticuerpos anti-AChR son patógenos porque, en contextos experimentales, transmiten la enfermedad a animales y destruyen dichos receptores en miotubos cultivados.
- La inoculación de anticuerpos contra los AChR en animales sanos produce signos clínicos de MG, que a su vez se pueden transmitir a otros animales con IgG purificadas.
- La eliminación de los autoanticuerpos patógenos resulta en mejoría clínica.

La respuesta de los anticuerpos depende de los linfocitos T porque son los linfocitos Treg y los linfocitos T CD4+ los que reconocen los epítopes de los AChR, en el contexto de las moléculas de clase II del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC, por su sigla en inglés), y ejercen una función cooperadora con los linfocitos B para producir anticuerpos.¹⁻³

Por lo expuesto, la MG quizás sea el trastorno más propicio para aplicar inmunoterapias específicas de antígenos. Sin embargo, estas terapias plantean dificultades insuperables porque las respuestas autoinmunes de los linfocitos T y los anticuerpos son muy heterogéneas y, hoy por hoy, es técnicamente imposible dirigir un ataque específico contra las poblaciones de linfocitos T o B sensibilizadas.^{4,5} Además, hay graves riesgos de seguridad porque, para la inducción de tolerancia y la generación de linfocitos Treg capaces de reconocer a los epítopes promotores de la enfermedad, habría que administrar elevadas dosis de epítopes inmunodominantes y potencialmente patogénicos, lo que podría derivar en una activación descontrolada de linfocitos T.⁴ Por todo ello, en la actualidad, la MG sigue siendo tratada con fármacos o procedimientos que ejercen inmunosupresión o inmunomodulación inespecíficas, tal como otras enfermedades autoinmunes.⁶⁻⁹

Durante los últimos 20 años, los tratamientos convencionales y no específicos han funcionado adecuadamente y, en efecto, han mejorado la supervivencia y la calidad de vida de la mayoría de los pacientes miasténicos. Aunque el resultado ha sido bueno y se puede decir con todo derecho

que la miastenia ya no es más “gravis”, es necesario seguir mejorando, porque existe una cantidad de pacientes que no responden del todo a las terapias existentes o sufren efectos adversos graves por usar corticosteroides o inmunosupresores durante tiempos prolongados.^{8,9} Por lo tanto, se requieren terapias más efectivas con beneficios por largo plazo y menos efectos adversos.

El presente capítulo se refiere a los objetivos de las inmunoterapias que se podrían usar en el futuro para el tratamiento de la MG y describe los agentes biológicos ya existentes, que podrían apuntar contra blancos específicos, sobre la base de la experiencia recogida al emplearlos para tratar otras enfermedades autoinmunes, las que también se comentan aquí.⁷⁻⁹

INMUNOTERAPIAS EN EL ACTUAL TRATAMIENTO DE LA MG

Las terapias actualmente utilizadas para tratar la MG se pueden subdividir en dos categorías:⁷⁻⁹ a) tratamientos convencionales e inespecíficos y b) tratamientos inmunomoduladores no específicos de antígenos, que ejercen beneficios por corto plazo

Los corticosteroides y los inmunosupresores son la piedra angular de las actuales inmunoterapias inespecíficas. Estos fármacos se usan desde hace años y tienen excelentes resultados, tanto en la reducción de la mortalidad como en la mejoría de la calidad de vida. Sin embargo, pese a lo mucho que se ha avanzado en inmunología e inmunoterapias, aún es necesario administrar los corticosteroides en altas dosis (hasta de 100 mg/día) para inducir la remisión y en bajas dosis (día por medio) para mantener la respuesta.

Como sucede con otras enfermedades neuromusculares autoinmunes,⁷ para reducir las altas dosis diarias de prednisona a la mínima dosis efectiva, que se pueda dar día por medio, evite las recidivas y reduzca los efectos colaterales de los esteroides, se coadministran ciertos inmunosupresores, como azatioprina, micofenolato de mofetilo, ciclosporina y, últimamente, también metotrexato o tacrolimus (véase el cap. 20). Es posible que estos medicamentos sirvan para alcanzar algunas de las metas mencionadas, pero su efectividad y tolerabilidad varían ampliamente y la adherencia de los pacientes al tratamiento no siempre es óptima. Además, su eficacia se sustenta en ensayos controlados a pequeña escala y con bajo poder estadístico o en evidencia empírica no siempre convincente. En el caso de una enfermedad crónica como la MG, esta combinación terapéutica no es inocua, porque a la larga provoca efectos adversos en la mayoría de los pacientes, debidos en especial a los corticosteroides, lo que refuerza la necesidad de buscar terapias alternativas más efectivas y con menos efectos adversos graves.

La administración intravenosa (IV) de inmunoglobulinas y la plasmaféresis forman parte de las terapias inmu-

nomoduladoras no específicas de antígenos, que ejercen beneficios por corto plazo. Estos tratamientos se utilizan cuando el paciente necesita atención inmediata, mientras se espera a que los fármacos comiencen a hacer efecto o durante las agudizaciones o las crisis miasténicas.^{3,6,8-12} Si bien han salvado muchas vidas y, quizás, tengan que ver con la disminución de la tasa de mortalidad ocurrida en los últimos 20 años, ambas modalidades son costosas y poco prácticas para el manejo crónico de la enfermedad. Ejercen una acción transitoria inmunomoduladora, y no inmunosupresora, por lo que no se puede pretender que produzcan una remisión definitiva o por largo plazo del proceso inmune.

La administración IV de inmunoglobulinas últimamente ha sido cuestionada,¹² ya que de acuerdo con nuevas evidencias no se ha evaluado de manera exhaustiva su efectividad como tratamiento crónico de la MG ni como agente ahorrador de esteroides. Esto hace imperiosa la realización de nuevos estudios, los que —de hecho— están a punto de iniciarse. La necesidad de terapias más específicas, que resulten efectivas por largo plazo, ha sido el motor para la búsqueda de nuevos agentes biológicos.^{8,9}

INMUNOTERAPIAS EN EL FUTURO TRATAMIENTO DE LA MG

Hay muchos agentes biológicos disponibles en el mercado o aun en etapa de ensayo clínico, que apuntan como “misiles” contra blancos específicos y son relevantes para tratar diversas enfermedades autoinmunes, incluida la MG.^{8,9} Algunos de estos agentes son **anticuerpos monoclonales**, que se caracterizan como quiméricos, cuando sólo es humana la región Fc de las IgG, o humanizados, cuando es humana toda la molécula de IgG, salvo la región hipervariable, que sigue siendo de ratón.^{8,9} Otros agentes son **proteínas de fusión**, resultantes de la unión de la región Fc de la IgG1 y el dominio extracelular de las moléculas inmunitarias elegidas como blanco.

Asimismo, está surgiendo una tecnología esperanzadora, que consiste en la reingeniería de los anticuerpos para que dejen de ser patógenos. Se trata de una herramienta terapéutica promisoriosa para el futuro y muy adecuada para la MG, porque implica transformar los anticuerpos en señuelos moleculares, lo que en los hechos impide su unión con los receptores.¹³ Aunque esta opción todavía no se ha estudiado en seres humanos, abre el camino para la exploración de nuevas terapias con blancos específicos dirigidas al tratamiento de distintas enfermedades neurológicas mediadas por anticuerpos.

Para entender el mecanismo de los nuevos agentes biológicos en el tratamiento de la MG, es conveniente recordar el entramado inmunopatogénico principal de la enfermedad, aunque más no sea para poner de relieve cuáles son las moléculas claves a las que aquellos deben apuntar, si

desea inducir tolerancia o restablecer el equilibrio inmunológico.

Blancos terapéuticos claves en función de la inmunopatogénesis de la MG

Como se mencionó,^{8,9} no está claro qué desencadena la MG, pero como sucede con todas las demás enfermedades autoinmunes, el proceso comienza cuando se rompe la tolerancia, lo que puede deberse a ciertas infecciones o la aparición de mimetismo molecular, cuando una proteína de los AChR comparte homologías de secuencia con algunos antígenos microbianos, lo que en última instancia desencadena una reacción cruzada y consecuente autoinmunidad.⁹ En esos casos, las células presentadoras de antígenos (probablemente, las células dendríticas del timo o los linfocitos B de la periferia) presentan los AChR a los linfocitos T CD4+, lo que conduce a la regulación por incremento de ciertas citoquinas claves, como la IL-4 y la IL-6, que a su vez estimulan a los linfocitos B a producir anticuerpos anti-AChR. Estos anticuerpos fijan el complemento en la placa terminal, lo que destruye los AChR y simplifica dicha región (fig. 23-1).

Es fundamental la participación de los linfocitos Treg y Th17+, porque afectan la producción de anticuerpos a través del equilibrio de las citoquinas producidas por las células Th1 y Th2.^{14,15} Algunas citoquinas, como la IL-6, afectan la transformación de los linfocitos Treg en linfocitos Th1 patógenos, mientras que las citoquinas proinfla-

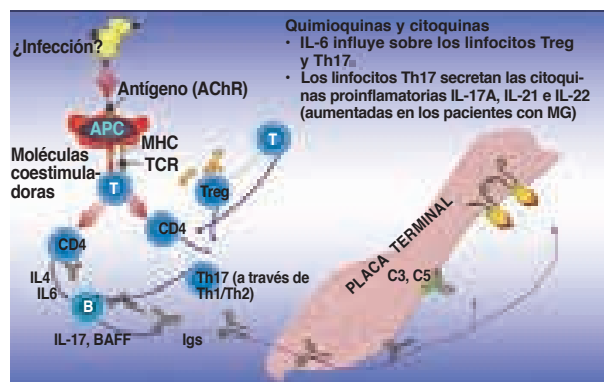


Figura 23-1. Principales actores en la red inmunopatogénica de la MG y su relación con los blancos terapéuticos. Una vez que las células presentadoras de antígeno (APC) presentan los AChR a los linfocitos T CD4+, por medio de moléculas coestimuladoras, ocurre un aumento de ciertas citoquinas que estimulan a los linfocitos B a producir anticuerpos anti-AChR. Estos anticuerpos, al fijar el complemento en la región de la placa terminal, destruyen los AChR. En los pacientes miasténicos, aumentan los linfocitos Treg y Th17+, las citoquinas, como la IL-6, que afecta la inducción de aquellos, y las citoquinas proinflamatorias, como la IL-17A, la IL-21 y la IL-22, lo que mantiene el desequilibrio inmunológico. BAFF, factor activador de linfocitos B; TCR, células receptoras de linfocitos T. (Adaptada de Dalakas MC).^{8,9,62}

matorias, como la IL-17A, la IL-21 y la IL-22, que están aumentadas en los pacientes con MG, favorecen el proceso inmunológico al mantener el desequilibrio inmune.^{5,14,15} En consecuencia, como ya se indicó^{8,9} y como se grafica en la figura 23-2, los blancos de acción específicos de las inmunoterapias que se podrían emplear para el manejo de la MG son: las moléculas implicadas en la activación de los linfocitos T; los anticuerpos, los linfocitos B y los factores tróficos de éstos; el complemento; los receptores de Fc de las IgG, que se unen a sus blancos antigénicos; las citoquinas, que participan en la producción de anticuerpos o la inmunorregulación; y los linfocitos Treg y Th17+, que afectan la producción de anticuerpos a través del equilibrio de citoquinas producidas por las células Th1 y Th2.^{8,9} Ya existen agentes que apuntan contra estos blancos, los cuales se utilizan para el manejo de trastornos autoinmunes sistémicos o neurológicos¹⁶⁻²⁰ y se deberían considerar como opciones para el tratamiento de la MG, como se explica a continuación.

Inmunoterapias dirigidas contra las vías de transducción de señal intracelulares de los linfocitos T y las moléculas asociadas con la presentación de antígenos

Como muestra la figura 23-3, cuando el MHC presenta los antígenos a las células receptoras de linfocitos T, se ac-

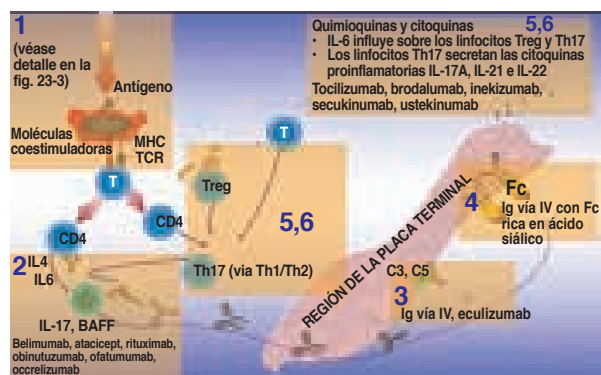


Figura 23-2. Principales blancos de los fármacos inmunoterapéuticos y su relación con la inmunopatogénesis de la MG. Los tratamientos que en el futuro se podrían emplear para el manejo de esta enfermedad se dirigen contra: 1) las moléculas participantes en la activación y coestimulación de los linfocitos T; 2) los anticuerpos, los linfocitos B y los factores tróficos de éstos; 3) el complemento; 4) los receptores Fc de las Ig, que se unen a los tejidos blanco; 5) los linfocitos T CD4+ y las citoquinas que ayudan a los linfocitos B a producir anticuerpos; y 6) los linfocitos Treg y Th17+, que afectan la producción de anticuerpos a través del equilibrio de las citoquinas producidas por las células Th1 y Th2. BAFF, factor activador de linfocitos B; TCR, células receptoras de linfocitos T. (Adaptada de Dalakas MC.)^{8,9,62}

tivan tirosinas fosfoquinasas (p56, ZAP-70), que median la transducción de señal a través de la fosforilación de los motivos de activación de inmunorreceptores basados en tirosina, y moléculas de transducción, como la CD52.¹⁷⁻²³ La activación de los linfocitos T está mediada principalmente por factores coestimuladores liberados por las interacciones LFA-1/ICAM, LFA-3/CD2, CTLA-4/CD40, CD28/B7 e ICOS/ICOSL (véase la fig. 23-3). En los últimos 10 años, se han usado con resultados variopintos anticuerpos monoclonales dirigidos contra estas moléculas coestimuladoras, que son fundamentales para la activación de los linfocitos T. Hubo tres fármacos dirigidos contra estas moléculas que fracasaron o bien se retiraron del mercado. El **alefacept** (dirigido contra la LFA-3), el cual ejerce un efecto regulador decreciente sobre la producción de linfocitos T de memoria y citoquinas, y el **efalizumab** (dirigido contra la LFA-1), que bloquea reactivación de los linfocitos T de memoria,¹⁷⁻²³ habían sido aprobados para el tratamiento de la psoriasis en 2002, pero se retiraron de la venta hace 5 años porque se encontró una asociación con la leucoencefalopatía multifocal progresiva. Un tercer fármaco, el **toralizumab** (dirigido contra la interacción CD40/CD154) no fue efectivo para las enfermedades reumáticas, pese a sus resultados promisorios en modelos autoinmunes.²³

En cambio, otros dos fármacos de esta categoría (específicamente dirigidos contra la CTLA-4) sí resultaron efectivos y están aprobados. Uno de ellos, el **abatacept** (Orencia), una proteína de fusión con el antígeno CTLA-4, que inhibe la unión de CD28 con los linfocitos T, ha sido aprobado para tratar la artritis reumatoidea y está en fase II de estudio para el manejo de las miopatías inflamatorias. El segundo, el **yervoy** (dirigido contra la CTLA-4) es un anticuerpo monoclonal humano, que bloquea la actividad de la CTLA-4 y hace poco se aprobó para el tratamiento de melanomas. El yervoy es potente y, dicho llanamente, suelta las riendas del sistema inmune, permitiendo que los linfocitos T proliferen y ataquen a las células del melanoma. Una de las consecuencias es que aparecen complicaciones, tales como neuropatías y enfermedades autoinmunes.

A diferencia de los agentes dirigidos contra las moléculas coestimuladoras mencionadas, cuyos resultados han sido variados en términos de efectividad y seguridad, los agentes dirigidos contra otros factores asociados con la participación de los receptores de linfocitos T, como las moléculas de transducción y los receptores de citoquinas, han sido inmunomoduladores exitosos y son relevantes como posibles opciones terapéuticas para la MG. Estas moléculas diana son fundamentales para la activación de sustratos posteriores, como por ejemplo, la activación de la calcineurina por medio de fosfolipasas y el factor nuclear de linfocitos T activados, que se transloca hacia el núcleo, se une a la IL-2 promotora e induce la proliferación y la

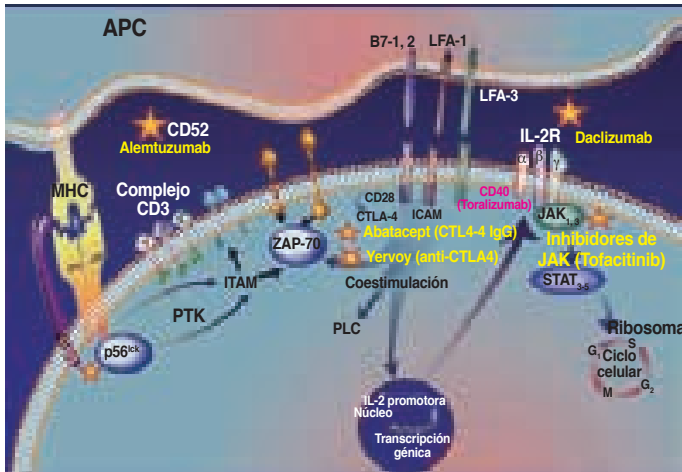


Figura 23-3. Vías de transducción de señal activadas por la participación del MHC y las células receptoras de linfocitos T (TCR) y fármacos que inhiben con éxito ciertas moléculas específicas de transducción de señal (detalle del recuadro 1 de la fig. 23-2). La interacción de las TCR y el complejo antígeno/MHC activa tirosinas fosfoquinasas intracelulares (por ej., proteína 70 asociada con la cadena Z [ZAP-70]), que median la transducción de señal a través de la fosforilación de los motivos de activación de inmunorreceptores basados en tirosina (ITAM), y moléculas de transducción, como la CD52. La activación de los linfocitos T está mediada por factores coestimuladores liberados por las interacciones LFA-1/ICAM, LFA-3/CD2, CD40/CD154 y CD28/CTLA-4. Los fármacos dirigidos contra las moléculas LFA-1 (efalizumab [Raptiva]), LFA-3 (alefacept) y CD40 (toralizumab), que bloquean el proceso de activación de los linfocitos,

fracasaron o fueron retirados del mercado (véase el cuerpo del texto). En cambio, el abatacept y el yervoy, dos fármacos de este grupo, dirigidos contra la molécula CTLA-4 (antígeno 4 de linfocitos T citotóxicos), sí fueron efectivos y se aprobaron.^{1,2} La participación y la coestimulación de las TCR activan eventos posteriores, como la activación de la calcineurina por medio de fosfolipasas (PLC), los cuales activan el factor nuclear de linfocitos T activados (NFAT). Éste se trasloca hacia el núcleo, donde se une a la IL-2 promotora para inducir la proliferación y la diferenciación celulares. Los anticuerpos dirigidos contra la molécula CD52 (alemtuzumab) pueden detener la activación de los linfocitos T. Los linfocitos T activados sintetizan factor de crecimiento, IL-2 y su receptor, que se une a aquella con una afinidad moderada. El anticuerpo monoclonal dirigido contra la molécula CD25 (daclizumab) puede bloquear este receptor. Cuando la IL-2 se une con su receptor, a su vez, activa una cascada de transducción de señal intracelular a través de las quinasas Janus (JAK1 y JAK3) y la subsiguiente fosforilación de proteínas transductoras de señal y activadoras de transcripción (STAT). El compuesto que ataca las quinasas Janus (tofacitinib) inhibe la diferenciación de los linfocitos Th dependiente de la IL-2 y suprime las funciones de los linfocitos B y T. ICAM, molécula de adhesión intracelular; LFA-1, antígeno 1 de la función de los linfocitos; LFA-3, antígeno 3 de la función de los linfocitos; PTK, proteína tirosina quinasa. (Adaptada de Dalakas MC).^{8,9,14-16,19,20,62}

diferenciación celulares.^{17,18,21,22} Los agentes dirigidos contra estas moléculas, que actualmente se comercializan son:

- **Alemtuzumab** (Campath): es un anticuerpo monoclonal dirigido contra la molécula CD52, que produce a través de apoptosis una depleción de linfocitos de larga duración.²⁴ Ha sido aprobado para tratar la esclerosis múltiple y logró prevenir los efectos incapacitantes y reducir las recidivas casi en un 70%.²⁵ Este fármaco también ha tenido resultados promisorios en pacientes con polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica y será evaluado en un ensayo clínico controlado.²⁶
- **Daclizumab**: es un anticuerpo monoclonal que se une a CD25 (un antagonista del receptor de IL-2) e inhibe la proliferación de linfocitos T. Se tolera bien y está aprobado para el manejo de una forma de leucemia; además, resultó muy promisorio en pacientes con esclerosis múltiple, en ensayos clínicos de fase III.^{27,28} Es un excelente agente que debería ser considerado en los ensayos clínicos de MG.
- **Tofacitinib**: es un inhibidor de las quinasas Janus, que se administra por vía oral. Cuando la IL-2 se une con su receptor, activa una cascada de transducción de señal intracelular a través de las quinasas Janus JAK1 y JAK3 y la subsiguiente fosforilación de proteínas transductoras de señal y activadoras de transcripción (STAT).

Las quinasas JAK1 y JAK3 median la transducción de señal en los receptores superficiales de múltiples citoquinas, incluidas IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 e IL-21, todas las cuales son esenciales para la activación, el funcionamiento y la proliferación de los linfocitos y para la inmunopatología de la MG. In vitro, el tofacitinib inhibe la diferenciación de los linfocitos Th2 y Th17 mediada por la IL-2 y atenúa la transductividad de la señal de las citoquinas proinflamatorias, como IL-6 e interferón gamma.²⁹⁻³¹ El bloqueo de las quinasas Janus lleva a la supresión de los linfocitos T y B, sin que se pierda la función de los linfocitos Treg. El tofacitinib ha sido efectivo contra la colitis ulcerosa y la artritis reumatoidea²⁹⁻³² y es un candidato excelente para los futuros ensayos con MG.

Linfocitos B, factores tróficos de éstos y autoanticuerpos

Los linfocitos B participan en la activación del complemento y la producción de anticuerpos, así como también en la presentación de antígenos y la producción de citoquinas, como IL-1, IL-6, IL-10 y factor de necrosis tumoral (FNT).³³⁻³⁵ En ese sentido, dirigir un ataque contra los linfocitos B puede restaurar el equilibrio inmunitario, pues éstos participan en distintas áreas de los procesos de

activación inmunológica. Más allá de los linfocitos B circulantes, hay dos factores tróficos de los linfocitos B, el factor de activación de los linfocitos B (BAFF) y el ligando inductor de la proliferación de linfocitos B (APRIL), ambos ligandos del FNT-alfa, que también son relevantes y podrían ser blancos terapéuticos, dado que los niveles séricos de BAFF se encuentran elevados en todo individuo con MG activa.³⁶

Se han probado con éxito en pacientes con enfermedades autoinmunes o se encuentran en etapa de ensayos clínicos al menos 10 anticuerpos monoclonales o proteínas de fusión dirigidos contra los linfocitos B o sus factores tróficos.³³⁻³⁵ Entre aquellos dirigidos contra los factores tróficos, el **belimumab**, cuyo blanco es el BAFF soluble humano, ha sido el primer fármaco aprobado para tratar el lupus.³⁵ El **atacept** es una proteína de fusión dirigida contra los receptores TACI de las IgG, que impide que los estimuladores BlyS y los ligandos APRIL se unan con tales receptores. Fue probado en pacientes con esclerosis múltiple, pero no tuvo buenos resultados, quizás, porque: a) los estimuladores BlyS pueden tener un papel protector, al estimular a los linfocitos B reguladores, productores de IL-10, que favorecen la supervivencia de los plasmocitos; b) los estimuladores BlyS y los ligandos APRIL se expresan tardíamente en la maduración de los linfocitos B; y c) el atacept genera una depleción incompleta de los linfocitos B.³⁷

En el mercado estadounidense, hay tres fármacos que apuntan contra la molécula CD20 de los linfocitos B y han sido aprobados por la FDA para indicaciones específicas: el rituximab, el ofatumumab y el obinutuzumab. El **rituximab**, un anticuerpo monoclonal quimérico, se dirige contra la CD20, una fosfoproteína con un peso molecular de 33-37 kDa (297 AA) no secretada, asociada con la membrana y presente en todos los linfocitos B, excepto en las células madre, los linfocitos pro-B y los plasmocitos.³³⁻³⁴ El ocrelizumab, la versión humanizada del rituximab, ha tenido resultados muy promisorios en el manejo de la esclerosis múltiple y ahora es objeto de un segundo ensayo clínico de fase III. El **ofatumumab** (Arzera) está dirigido contra otros epítopes de la molécula CD20 porque, además de unirse a su bucle grande, también se une al más pequeño, que se encuentra más cercano a la membrana de los linfocitos B, por lo que produce una lisis más efectiva de éstos. El ofatumumab resultó muy efectivo para tratar la esclerosis múltiple en ensayos clínicos de fases II y III.³⁸ El **obinutuzumab** (Gazyva), el más reciente anticuerpo monoclonal humanizado anti-CD20 aprobado para tratar la leucemia linfocítica crónica, es mucho más efectivo que los otros dos para profundizar la lisis de los linfocitos B.

Todos los fármacos que se dirigen contra la molécula CD20 producen depleción de los linfocitos B —principalmente, de los circulantes—, ya sea por activación del complemento o por apoptosis, pero no afectan su población en

la médula ósea o los linfonódulos ni lisan los plasmocitos productores de anticuerpos. Sin embargo, el obinutuzumab afecta algunos linfocitos B centrales, además de los circulantes.

Según una cantidad de informes (aunque no de estudios controlados), el rituximab administrado a razón de 375 mg/m² 1 vez a la semana durante 4 semanas o 2 g (divididos en dos infusiones quincenales de 1 gramo cada una) fue efectivo en pacientes con MG y tuvo resultados especialmente promisorios en aquellos con anticuerpos anti-MuSK.³⁹ En un estudio, hubo mejorías hasta en el 96% (25 de 26) de los pacientes miasténicos con anticuerpos anti-MuSK y el 81% (30 de 37) de los pacientes miasténicos con anticuerpos anti-AChR. En pacientes con MG y anticuerpos anti-MuSK de las subclases IgG1 e IgG4, la respuesta al rituximab fue más sólida y hubo remisiones duraderas.³⁹

Actualmente, se encuentra en curso un estudio controlado multicéntrico sobre la efectividad del rituximab. En general, la duración de la respuesta varía, pero la mayoría de las veces se necesitan infusiones adicionales tras 6-12 meses. El momento de la segunda infusión puede depender de la reaparición al cabo de 6-8 meses de linfocitos B de memoria CD20+CD27+, los cuales participan directamente en la producción de anticuerpos.^{34,40} La experiencia con el uso de rituximab en casos de neuropatías con anticuerpos dirigidos contra la glicoproteína asociada con mielina (MAG) ha demostrado que, pasados 8 meses desde la infusión, la expansión de las secuencias CDR3 de los linfocitos B de memoria podría ser un factor predictor de la respuesta. En este estudio, los pacientes que no respondieron tuvieron más expansiones de los linfocitos B de memoria que expresan IgM, tras el tratamiento.⁴⁰ Esto lleva a pensar que, ante una baja efectividad para reducir las expansiones de los linfocitos B, se debería esperar una pobre respuesta clínica; habría que evaluar series de numerosos casos para determinar si los pacientes que no responden tras una infusión de rituximab podrían beneficiarse o no tras un tratamiento repetido que reduzca aun más los linfocitos B autorreactivos relacionados clónicamente.³⁴

Complemento

Las inmunoglobulinas administradas por vía IV son la opción más efectiva para inhibir la activación del complemento. De acuerdo con una serie de estudios in vitro con modelos animales y pacientes humanos, las inmunoglobulinas administradas por vía IV inhiben la absorción del complemento e interceptan a nivel de C3 la formación y el depósito del complejo de ataque a la membrana en los tejidos blanco.^{8,9,43} Las inmunoglobulinas poseen múltiples vías de acción,¹⁰ pero uno de los mecanismos que más probablemente dan cuenta de su efectividad en el tratamiento de la MG es la inhibición del complemento y el suministro de anticuerpos idiotípicos. El segundo

agente, el cual actúa de manera muy específica y directa contra el complemento, es el eculizumab, un anticuerpo monoclonal que ataca e inhibe el C5 y, a la vez, impide la formación del complejo de ataque a la membrana y la subsecuente generación de moléculas proinflamatorias.^{8,9,42} Este fármaco está aprobado para tratar la hemoglobinuria paroxística y podría probarse en casos de MG refractarios, habida cuenta de que los anticuerpos anti-AChR fijan el complemento en la región de la placa terminal.^{1,2} La efectividad del eculizumab quedó demostrada en un pequeño estudio multicéntrico de fase II, aleatorizado, cruzado, a doble ciego y controlado con placebo, que incluyó pacientes con MG generalizada y refractaria,⁴³ tras el cual se puso en marcha un estudio de fase III, cuyos resultados se esperan para 2017. El eculizumab también resultó muy promisorio en el manejo de la neuromielitis óptica, otra enfermedad neurológica de fijación del complemento a través de anticuerpos.⁴⁴

Modulación de receptores Fc

Los receptores Fc son importantes porque determinan las funciones efectoras mediadas por anticuerpos, la activación del complemento y la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos.⁴⁵ En modelos animales de enfermedades autoinmunes mediadas por anticuerpos, las porciones de azúcares ligadas a la región Fc sirvieron como vínculo para dirigir la actividad de las IgG hacia las vías antiinflamatorias. Las inmunoglobulinas administradas por vía IV tienen efectos sobre los receptores Fc. Aquellas ricas en ácido siálico suprimen la inflamación mediante la regulación por incremento de los receptores inhibitorios FcγRIIB.⁴⁶ Por lo común, el 1-2% de las IgG que hay en los preparados de inmunoglobulinas para administración IV contienen la glicofórmula antiinflamatoria con ácido siálico; sin embargo, al enriquecerla, se puede aumentar su efecto antiinflamatorio un 20%.⁴⁶ Queda aún por establecer si las nuevas inmunoglobulinas para administración IV, diseñadas para tener mayor ácido siálico dentro de la región Fc, son más efectivas para el manejo de la MG.⁹

Citoquinas y receptores citoquinicos

Los agentes anti-citoquinas más difundidos en el uso clínico son los que atacan el FNT-alfa, como los aprobados para tratar la artritis reumatoidea a partir de ensayos controlados. Ellos incluyen el etanercept (Embril), el remicade (Infiximab) y el atalimumab (Humira). Estos fármacos ejercen un efecto paradójico en pacientes con distintas enfermedades neurológicas autoinmunes; de hecho, producen reagudizaciones de la esclerosis múltiple, las miopatías autoinmunes y algunas neuropatías. También se han asociado con reagudizaciones de la MG. Tras el tratamiento con estos agentes, se generaron anticuerpos contra los AChR o MG clínica plenamente desarrollada,⁴⁷ todo lo cual remitió tras la interrupción del tratamiento. Por

lo tanto, estos fármacos no son recomendables para tratar la MG. En cambio, otros agentes anti-citoquinas que son importantísimos en la patogénesis de esta enfermedad, y en especial los que apuntan contra los receptores IL-6 e IL-17,^{48,49} podrían considerarse futuras opciones terapéuticas. Los siguientes son algunos de ellos:

- El **tocilizumab**, un agonista de los receptores de IL-6, ha tenido resultados promisorios en el manejo del lupus eritematoso sistémico^{50,51} y bastante efectividad en pacientes con MG, habida cuenta de que la IL-6 afecta la inducción de los linfocitos Treg a células patógenas Th1. Este fármaco fue efectivo contra la neuromielitis óptica, una enfermedad neurológica autoinmune mediada por los anticuerpos IgG contra las acuaporinas 4.⁵²
- El **brodalumab**, el **inekizumab** y el **secukinumab**, todos anticuerpos monoclonales contra los receptores de IL-17 o IL1-7A, resultaron efectivos contra la psoriasis en ensayos clínicos de fase III.⁵³⁻⁵⁵
- El **ustekinumab**, un anticuerpo monoclonal humano dirigido contra la subunidad p40 de los receptores de IL-12/IL-23, tuvo buenos resultados en pacientes con artritis psoriásica y está aprobado para tratar la psoriasis en placa.⁵⁶

Adhesión celular y migración de linfocitos T

El fármaco prototípico de esta categoría es el **natalizumab**, el cual está aprobado para tratar la esclerosis múltiple y la enfermedad de Crohn. Evita la adhesión y la trans migración de linfocitos T al unirse con las integrinas $\alpha 4\beta 1$ (VLA4) y $\alpha 4\beta 7$ en los leucocitos.⁵⁷ Debido a que afecta los linfocitos T y B, podría ser una indicación razonable para los casos recientes y difíciles de MG, siempre que se resuelvan los riesgos de seguridad relacionados con la leucoencefalopatía multifocal progresiva. Un anticuerpo monoclonal anti-integrina más adecuado para la MG podría ser el **vedolizumab**, el cual apunta únicamente contra la integrina $\alpha 4\beta 7$ y sólo modula los linfocitos T y B del intestino y no los del cerebro.⁵⁸ Como no afecta el tráfico de linfocitos hacia el cerebro mediado por la integrina $\alpha 4\beta 1$, no se ha asociado con leucoencefalopatía multifocal progresiva. Este fármaco ha sido efectivo en pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa.⁵⁸

El **ingolimod** es un fármaco dirigido contra la migración de linfocitos T, que se une a los receptores esfingosínicos y atrapa los linfocitos que egresan de los órganos linfoides. Está aprobado para tratar la esclerosis múltiple⁵⁹ y es un buen candidato para futuros ensayos con pacientes miasténicos, porque también afecta los linfocitos B y ejerce una acción trófica que podría ser relevante para fomentar la recuperación de los AChR y la regeneración de la placa terminal. Esta hipótesis se basa en la idea de que ciertos factores locales situados en la región de la placa terminal, como la liberación crónica de citoquinas tóxicas, FNT-alfa

o MMP, podrían modular la recuperación de los AChR tras el ataque continuo de los anticuerpos. Hasta cierto punto, la resíntesis de los AChR podría compensar el bloqueo y la destrucción por parte de los autoanticuerpos patógenos.¹⁴ El efecto neuroprotector del fingolimod podría ser relevante en los pacientes con MG, en tanto brinda el efecto adicional de evitar la degeneración axonal de las terminales nerviosas distales y la fibrosis de la placa terminal.

Reingeniería de los anticuerpos patógenos (señuelos moleculares)

Recientemente, para tratar la neuromielitis óptica, una enfermedad causada por anticuerpos dirigidos contra la acuaporina 4 (AQP-4), se han desarrollado anticuerpos recombinantes, que bloquean la unión de los anticuerpos circulantes y eliminan la citotoxicidad celular y dependiente del complemento.^{13,60} Los anticuerpos monoclonales recombinantes tienen origen en células blásticas expandidas por clonación y derivadas del líquido cefalorraquídeo de pacientes con neuromielitis óptica y son producidos mediante la introducción de mutaciones de aminoácidos en la fracción Fc de la IgG1. Actúan bloqueando la unión de los anticuerpos circulantes y eliminan la citotoxicidad celular dependiente de los anticuerpos y la citotoxicidad dependiente del complemento por competencia estérica, ya que su tamaño es mayor que el de la AQP-4 nativa. Como estos anticuerpos no bloquean todos los linfocitos B ni inhiben la vía universal del complemento, son una herramienta terapéutica ideal para los trastornos mediados por anticuerpos, como la MG, en los cuales los anticuerpos patógenos fijan el complemento.^{13,60}

Poco tiempo atrás, el mismo grupo de investigadores que desarrolló los anticuerpos monoclonales recombinantes demostró que la desglucosilación enzimática (eliminación de las porciones de azúcar) de la IgG puede convertir los anticuerpos patógenos anti-AQP-4 en anticuerpos terapéuticos.⁶¹ Estas técnicas de manipulación de los anticuerpos patógenos deben ensayarse en modelos experimentales de MG autoinmune y, si tuviesen buenos resultados, podrían convertirse en nuevas herramientas para el tratamiento de la enfermedad en humanos.

Desventajas: seguridad y costo

Los nuevos agentes biológicos, como los anticuerpos monoclonales o las técnicas moleculares de reingeniería de los agentes patógenos, despiertan un cauto optimismo como futuros tratamientos de la MG. Muchos de los fármacos mencionados, al igual que otros similares que están siendo evaluados, tienen dos grandes desventajas: su costo excesivo y la incertidumbre con respecto a su seguridad en el largo plazo. Aunque a veces son prohibitivos, la posibilidad de que puedan mejorar la calidad de vida y reducir los efectos adversos de los corticosteroides usados por largo plazo o la toxicidad medular causada por otros fármacos puede llegar a ser más fuerte que

esta desventaja, siempre que su efectividad haya sido probada en ensayos controlados. Quizás, el riesgo más alarmante es la falta de certeza sobre su seguridad en el largo plazo. Se ha consignado el desarrollo de infecciones bacterianas, micóticas u otras infecciones oportunistas luego de la administración de varios de los fármacos aquí mencionados. Otro riesgo que obliga a un estricto control clínico y de laboratorio es el de reactivación de infecciones latentes, como las causadas por herpesvirus o el virus de John Cunningham, o tuberculosis latentes. Como el riesgo aumenta con la exposición previa a inmunosupresores, hecho frecuente en los pacientes con MG, es fundamental mantener un estricto control. En general, habría que contraponer los riesgos y beneficios de estos agentes en el contexto de otras opciones viables, teniendo entre cuenta la necesidad de mejorar la calidad de vida del paciente en el largo plazo.⁹

Referencias

1. Vincent A, Rothwell P. Myasthenia gravis. *Autoimmunity* 2004;37(4):317-319.
2. Engel AG. Acquired autoimmune myasthenia gravis. En: Engel AG, Frankni-Armstrong C. *Myology*. New York: McGraw-Hill, 2006;1769-1792.
3. Drachman DB. Therapy of myasthenia gravis. *Handb Clin Neurol* 2008;91:253-272
4. Sabatos-Peyton CA, Verhagen J, Wraith DC. Antigen-specific immunotherapy of autoimmune and allergic diseases. *Curr Opin Immunol* 2010;22(5):609-615.
5. Meriggioli MN, Sheng JR, Li L, Prabhakar BS. Strategies for treating autoimmunity: novel insights from experimental myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci*. 2008;1132:276-282.
6. Sanders DB, Evoli A. Immunosuppressive therapies in myasthenia gravis. *Autoimmunity* 2010;43(5-6):428-435
7. Dalakas MC. Inflammatory muscle diseases. *N Engl J Med* 2015;372:1734-1747.
8. Dalakas MC. Biologics and other novel approaches and new therapeutic options in Myasthenia Gravis: a view to the future. *Ann. NY Acad Sci* 2012;1274:1-8.
9. Dalakas MC. Novel future therapeutic options in myasthenia gravis. *Autoimmunity Reviews* 2013;12(9):936-941
10. Dalakas MC. Evidence-based efficacy of intravenous immunoglobulin in human myasthenia gravis and mechanisms of action. En: *Myasthenia Gravis: Mechanisms of Disease and Immune intervention*. New York: Premkumar Christadoss Ed., Linus Publication, Inc., 2010; 89-102.
11. Gajdos P, Chevret S, Toyka K. Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(1):CD002277.
12. Dalakas MC. IVIg in the chronic management of myasthenia gravis: Is it enough for your money? *J Neurol Sciences* 2014;15;338(1-2):1-2.
13. Steinman L, Zamvil SS. Re-engineering of pathogenic aquaporin 4-specific antibodies as molecular decoys to treat neuromyelitis optica. *Ann Neurol* 2012;71(3):287-288
14. Aricha R, Mizrahi K, Fuchs S, Souroujon MC. Blocking of IL-6 suppresses experimental autoimmune myasthenia gravis. *J Autoimmun* 2011;36(2):135-141.
15. Masuda M, Matsumoto M, Tanaka S, et al. Clinical impli-

- cation of peripheral CD4+CD25+ regulatory T cells and Th17 cells in myasthenia gravis patients. *J Neuroimmunol* 2010;225(1-2):123-131.
16. Dalakas MC. Immunotherapy of inflammatory myopathies: practical approach and future prospects. *Curr Treat Options Neurol* 2011;13(3):311-23.
 17. Gold R, Dalakas MC, Toyka KV. Immunotherapy in autoimmune neuromuscular disorders. *Lancet Neurology* 2003;2:22-32.
 18. Hohlfeld R, Dalakas MC. Basic principles of immunotherapy in neurological diseases. *Sem Neurol* 2003;23:121-132.
 19. Dalakas MC. Immunotherapy of Myositis: issues, concerns future prospects *Nature Review Rheumatol* 2010;6(3):129-37.
 20. Dalakas MC. Advances in the diagnosis, pathogenesis and treatment of CIDP. *Nat Rev Neurol* 2011;7(9):507-517.
 21. Peterson EJ, Koretzky GA. Signal transduction in T lymphocytes. *Clin Exp Rheumatol* 1999;17:107-114.
 22. Halloran PF. Sirolimus and cyclosporin for renal transplantation. *Lancet* 2000;356:179-180.
 23. Tak PL, Kalden JR. Advances in rheumatology: new targeted therapeutics. *Arthritis Res Ther* 2011;25;13 Suppl 1:S5.
 24. Flynn JM, Byrd JC. Campath-1H monoclonal antibody therapy. *Curr Opin Oncol* 2000;12:574-581.
 25. The CAMMS223 Trial Investigators. Alemtuzumab vs. Interferon Beta-1a in Early Multiple Sclerosis *N Engl J Med* 2008;359:1786-1801.
 26. Marsh EA, Hirst CL, Llewelyn JG, et al. Alemtuzumab in the treatment of IVIG-dependent chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol* 2010;257(6):913-919.
 27. Wynn D, Kaufman M, Montalban X, et al. Daclizumab in active relapsing multiple sclerosis (CHOICE study): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled, add-on trial with interferon beta. *Lancet Neurol* 2011;9:381-390.
 28. Gold R, Giovannoni G, Selmaj K, et al. Daclizumab high-yield process in relapsing-remitting multiple sclerosis (SELECT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2013;381(9884):2167-75.
 29. van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2012;367(6):508-519.
 30. Fleischmann R, Kremer J, Cush J et al. Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2012;367(6):495-507.
 31. Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J, et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in active ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2012;367(7):616-624.
 32. Lee EB, Fleischmann R, Hall S, et al. Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis *N Engl J Med* 2014;370(25):2377-2386.
 33. Dalakas MC. Inhibition of B cell functions: Implications for neurology. *Neurology* 2008;70:2252-2260.
 34. Dalakas MC. B cells as therapeutic targets in autoimmune neurological disorders. *Nat Clin Pract Neurol* 2008;4(10):557-567.
 35. Tsokos GC. Systemic lupus erythematosus *N Engl J Med* 2011;365(22):2110-21.
 36. Ragheb S. A potential role for B-cell activating factor in the pathogenesis of autoimmune myasthenia gravis. *Arch Neurol* 2008;65(10):1358-1362.
 37. Kappos L, Hartung HP, Freedman MS. Atacicept in multiple sclerosis (ATAMS): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2014;13(4):353-363.
 38. Sorensen PS, Lisby S, Grove R, Safety and efficacy of ofatumumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2 study. *Neurology* 2014;82(7):573-581.
 39. Díaz-Manera J, Martínez-Hernández E, Querol L, et al. Long-lasting treatment effect of rituximab in MuSK myasthenia. *Neurology* 2012;78(3):189-193.
 40. Maurer MA, Rakocevic G, Leung CS et al. Rituximab induces sustained reduction of pathogenic B cells in patients with peripheral nervous system autoimmunity. *J Clin Invest* 2012;122(4):1393-1402.
 41. Basta M, Dalakas MC. High-dose intravenous immunoglobulin exerts its beneficial effect in patients with dermatomyositis by blocking endomysial deposition of activated complement fragments *J Clin Invest* 1994;94(5):1729-1735.
 42. Tüzün E, Huda R & Christadoss P. Complement and cytokine based therapeutic strategies in myasthenia gravis. *J Autoimmun* 2011;37(2):136-143.
 43. Howard JF Jr, Barohn RJ, Cutter GR, A randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study of eculizumab in patients with refractory generalized myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2013;48(1):76-84.
 44. Pittock SJ, Lennon VA, McKeon A. Eculizumab in AQP4-IgG-positive relapsing neuromyelitis optica spectrum disorders: an open-label pilot study. *Lancet Neurol* 2013;12(6):554-562.
 45. Dhodapkar KM, Banerjee D, Connolly J, et al. Selective blockade of the inhibitory FcγRIIB in human dendritic cells and monocytes induces a type I interferon response program. *J Exp Med* 2007;204(6):1359-1369.
 46. Anthony RM, Nimmerjahn F, Ashline DJ, Reinhold VN, Paulson JC, Ravetch JV. Recapitulation of IVIG anti-inflammatory activity with a recombinant IgG Fc. *Science* 2008;320:373-376.
 47. Fee DB, Kasarskis EJ. Myasthenia gravis associated with etanercept therapy *Muscle Nerve* 2009;39(6):866-870.
 48. Mu L, Sun B, Kong Q, et al. Disequilibrium of T helper type 1, 2 and 17 cells and regulatory T cells during the development of experimental autoimmune myasthenia gravis. *Immunology* 2009;128(1 Suppl):e826-36.
 49. Roche JC, Capablo JL, Larrad Let al. Increased serum interleukin-17 levels in patients with Myasthenia gravis *Muscle and Nerve* 2011;44:278-280.
 50. Sheng JR, Li LC, Ganesh BB, Prabhakar BS, Meriggioni MN. Regulatory T cells induced by GM-CSF suppress ongoing experimental myasthenia gravis. *Clin Immunol* 2008;128(2):172-180.
 51. Tsai CY, Wu TH, Yu CL, Lu JY, Tsai YY. Increased excretions of beta2-microglobulin, IL-6, and IL-8 and decreased excretion of Tamm-Horsfall glycoprotein in urine of patients with active lupus nephritis. *Nephron* 2000;85(3):207-214.
 52. Araki K, Terada K, Usui K Bidirectional neural connectivity between basal temporal and posterior language areas in humans. *Clin Neurophysiol* 2015;126(4):682-688.
 53. Papp KA, Leonardi C, Menter A, et al. Brodalumab, an anti-interleukin-17-receptor antibody for psoriasis. *N Engl J Med* 2012;366(13):1181-1189.

54. Leonardi C, Matheson R, Zachariae C, et al. Anti-interleukin-17 monoclonal antibody ixekizumab in chronic plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2012;366(13):1190-1199.
55. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M et al. Secukinumab in plaque psoriasis--results of two phase 3 trials. *N Engl J Med* 2014;371(4):326-338.
56. Gottlieb A, Korman NJ, Gordon KB, et al Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 2. Psoriatic arthritis: overview and guidelines of care for treatment with an emphasis on the biologics. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:851-864.
57. Castro-Borrero W, Graves D, Frohman TC, et al. Current and emerging therapies in multiple sclerosis: a systematic review. *Ther Adv Neurol Disord* 2012;5(4):205-220.
58. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2013;369(8):699-710.
59. Kappos L, Radue EW, O'Connor P. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010;362(5):387-401.
60. Tradtrantip L, Zhang H, Saadoun S, et al. Anti-aquaporin-4 monoclonal antibody blocker therapy for neuromyelitis optica. *Ann Neurol* 2012;71:314-322.
61. Tradtrantip L, Ratelade J, Zhang H, Verkman AS. Enzymatic deglycosylation converts pathogenic neuromyelitis optica anti-aquaporin-4 immunoglobulin G into therapeutic antibody. *Ann Neurol* 2013;73(1):77-85.
62. Dalakas MC. Future perspectives in target-specific immunotherapy in myasthenia gravis. *Therap Advances in Neurological Disorders* 2015;8(6):316-327.

CAPÍTULO 24

Aspectos nutricionales del manejo de la miastenia gravis

Julieta Verónica Olave

Los alimentos que ingerimos son la fuente de energía para que el organismo pueda realizar todas sus funciones. Estos alimentos deben aportar los nutrientes, que son sustancias químicas que las células necesitan para su crecimiento, mantenimiento y reparación.

La alimentación de los individuos con miastenia gravis (MG), una enfermedad autoinmune, crónica y fluctuante, puede variar según se encuentre afectada la zona bulbar (lugar donde se producen diversos trastornos que afectan los nervios motores de la lengua y la boca y las funciones de deglución y fonación) o el paciente padezca efectos secundarios o colaterales de la medicación prescrita para tratar su enfermedad. Algunos de estos efectos secundarios se pueden llegar a prevenir, controlar o mejorar con una nutrición adecuada.

Una buena alimentación es aquella que cumple las cuatro leyes de la alimentación del Dr. Pedro Escudero:

- *Ley de la cantidad:* todo plan alimentario debe cubrir las necesidades calóricas del organismo. Éstas deben estimarse de acuerdo con el gasto energético del individuo para mantener el equilibrio. En los pacientes con MG, se pueden presentar dos situaciones completamente diferentes. Por un lado, una insuficiente ingesta de comida, que no permite satisfacer las necesidades calóricas del paciente; esto puede ser secundario a la afección de los músculos bulbares, que genera disfagia y puede llegar a complicar la evolución. Por otro lado,
- *Ley de la calidad:* todo plan alimentario debe ser completo en su composición, es decir que debe aportar hidratos de carbono, proteínas, grasas, vitaminas y minerales. En los pacientes con disfagia, la calidad nutricional puede estar supeditada a qué alimentos puede tolerar el paciente. Siempre se debe tratar de recomendar alimentos que aporten nutrientes y especialmente que tengan alto valor biológico. Los alimentos con alto valor biológico son aquellos que aportan los aminoácidos esenciales en cantidad suficiente para que el organismo pueda sintetizar nuevas proteínas. El valor calórico total debe tener una distribución adecuada y considerar, además, los alimentos protectores y reguladores. Éstos son los que aportan vitaminas y minerales y se encuentran en las frutas y verduras. Cuando la medicación produce diarrea, los alimentos ricos en fibras están restringidos, pero no prohibidos. Es recomendable aumentar la cantidad de alimentos con hemicelulosa y pectina, ya que contienen una fibra soluble con efecto astringente; éstos incluyen el zapallo y la zanahoria hervidos, la manzana rallada y oxidada

(ligeramente oscurecida), la pera y/o el durazno cocidos, el membrillo, la banana madura, etc.

- *Ley de la armonía:* los distintos nutrientes deben guardar una relación proporcional. Se debe tratar de armonizar la alimentación del paciente en función de los signos/síntomas y los efectos secundarios que puedan ocasionar los medicamentos recomendados para el tratamiento de la patología.
- *Ley de la adecuación:* la alimentación se debe adecuar a la etapa biológica del paciente, sus gustos y hábitos, su situación socioeconómica y las patologías que pueda presentar. En presencia de disfagia, se debe tener en cuenta la textura de los alimentos para facilitar su ingestión. Si el paciente retiene líquidos, también es necesario adecuar el plan alimentario: hay que disminuir o restringir los alimentos con alto contenido de sodio e incrementar la cantidad de alimentos ricos en potasio para mejorar su situación.

Las cuatro leyes de la alimentación están relacionadas entre sí y se complementan. Por lo tanto, desde el punto de vista biológico, se puede decir que existe una sola ley: la alimentación debe ser suficiente, completa, armónica y adecuada. Se debe alentar al paciente con MG a cumplir esta ley para lograr una nutrición equilibrada y evitar que se complique su enfermedad de base.

Durante el año 2016, se presentaron las nuevas Guías Alimentarias para la Población Argentina, que tienen como objetivos la promoción de un estilo de vida más saludable y la prevención de problemas de salud relacio-

ados con la alimentación, como obesidad, diabetes, enfermedades cardiovasculares, etc.¹⁵ Estas guías se proponen contribuir a la educación alimentaria por medio del uso de un lenguaje claro y fácil, para que toda las personas tengan acceso a la información necesaria para lograr una nutrición equilibrada. En tal sentido, la educación alimentaria de los pacientes miasténicos requiere trabajar aun con mayor énfasis para que estén informados sobre las ventajas y las desventajas de ciertos alimentos y eviten la obesidad, que desencadena otro tipo de enfermedades o predispone a su desarrollo.

El sobrepeso y la obesidad se definen como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud. El índice de masa corporal (IMC) es un indicador simple de la relación entre el peso y la talla, que se utiliza frecuentemente para identificar el sobrepeso y la obesidad en los adultos. Se calcula dividiendo el peso de una persona en kilogramos por el cuadrado de su talla en metros (kg/m^2). La Organización Mundial de la Salud define el sobrepeso como un IMC igual o superior a 25 y la obesidad como un IMC igual o superior a 30.¹

El IMC proporciona la medida más útil del sobrepeso y la obesidad en la población, pues es la misma para ambos sexos y para los adultos de todas las edades. Sin embargo, hay que considerarlo un valor aproximado porque no siempre se corresponde con el mismo nivel de grosor en diferentes personas.¹ En una investigación llevada a cabo por la autora con pacientes miasténicos, el 49% de los encuestados presentaban IMC dentro de los rangos correspondientes a obesidad (32%) o sobrepeso (17%)

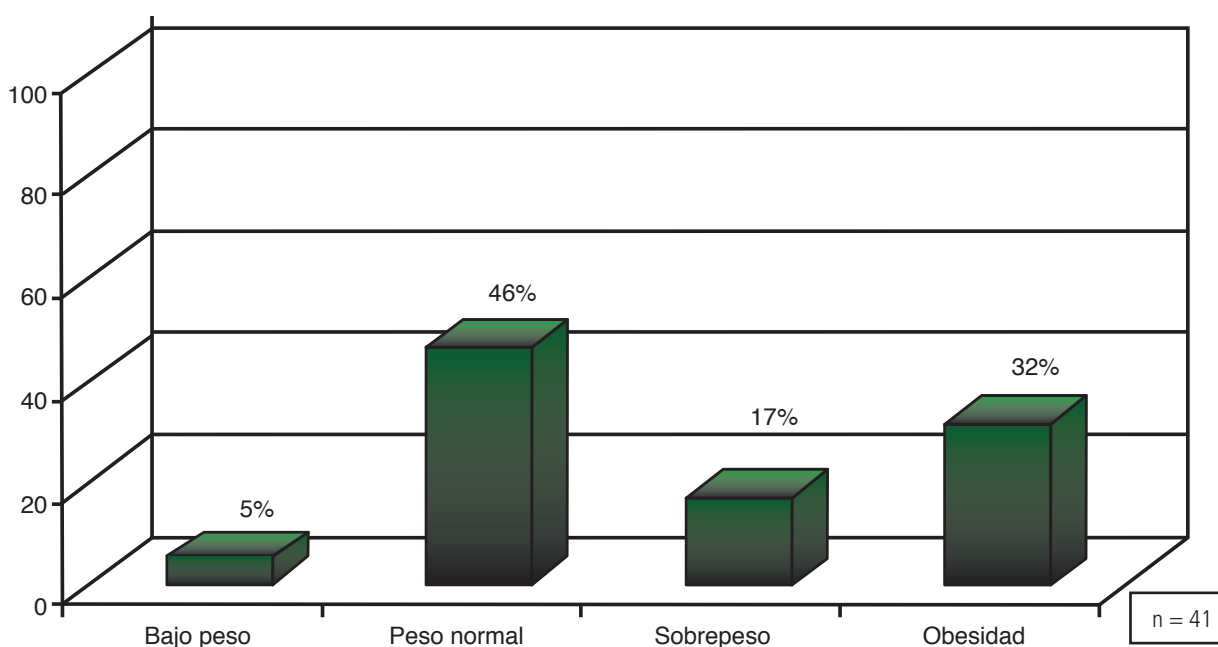


Figura 24-1. Distribución de la población con MG encuestada (junio de 2010, Mar del Plata, Argentina) en función del IMC. (Reproducida con autorización de la ref. 5.)

(fig. 24-1).⁵ Un IMC elevado es un importante factor de riesgo de enfermedades no transmisibles, como afecciones cardiovasculares (principalmente, cardiopatías y accidente cerebrovascular), diabetes, trastornos del aparato locomotor (en especial, osteoartritis, una enfermedad degenerativa de las articulaciones muy discapacitante) y algunos tipos de cáncer, como el de endometrio, el de mama y el de colon.

Identificar el lugar donde se acumula la grasa es tan importante como valorar el peso. La acumulación abdominal es más frecuente en el hombre, aunque no es exclusiva de este género; en la mujer, la grasa suele depositarse en la cadera y, en ciertos casos, también lo hace en el abdomen. La distribución abdominal de la grasa se evalúa por medio de la medición del perímetro de la cintura abdominal. Este tipo de distribución se asocia con un aumento del riesgo de enfermedades cardiovasculares, diabetes e hipertensión arterial, entre otras patologías.²

La correcta educación nutricional de los pacientes con MG es indispensable para que ellos logren un peso adecuado para su edad y talla y tengan un IMC dentro del rango normal, pues el exceso de peso no sólo aumenta la fatigabilidad y el cansancio de los músculos, sino que también afecta el sistema inmune y predispone a la diabetes. Se ha descubierto que el tejido adiposo de las personas con peso normal posee gran cantidad de células T y poca proporción de macrófagos inflamatorios, mientras que en los individuos obesos sucede lo contrario. Si bien hasta hace poco se creía que sólo controlaban a otras células inmunes, las células T reguladoras actúan como nexo entre el sistema metabólico y el inmunológico, mediando la inflamación del tejido adiposo.³ La inflamación leve crónica del tejido adiposo ha sido propuesta como posible mecanismo iniciador de la diabetes en los pacientes obesos.

Asimismo, se debe tener presente que un gran porcentaje de los pacientes con MG son tratados con corticoides y una de las consecuencias más conocidas de la corticoterapia es su efecto deletéreo sobre el metabolismo de los hidratos de carbono, que exacerba la hiperglucemia casi en la totalidad de los individuos con diabetes previa o precipita la “diabetes inducida por corticoides” en aquellos sin tal condición.⁴ Esta es otra de las razones por las cuales se debe incentivar a los pacientes con MG a mantener un peso saludable y evitar la obesidad.

La hidratación es, al igual que la correcta alimentación, un aspecto importante a tener en cuenta en quienes padecen MG. Estos pacientes deben evitar deshidratarse porque esto causa mayor debilidad, dificultad para tragar, visión borrosa y espasmos musculares, manifestaciones que se pueden confundir con los síntomas miasténicos o pueden complicar aun más su patología. Garantizar un adecuado consumo de agua es fundamental, especialmente en la época estival.

El agua es, después del oxígeno, el segundo componente más importante para el mantenimiento de la vida. Es esencial para la salud y el bienestar. Todas las células del cuerpo humano necesitan agua, ya que ésta es un constituyente de todos los tejidos corporales. En las articulaciones, el agua actúa como un lubricante. Los músculos están compuestos en un 70-75% por agua, de manera que ésta es fundamental para un óptimo funcionamiento muscular. La deshidratación, así como la pérdida de potasio, pueden hacer que los individuos con MG presenten mayor debilidad y calambres. Los primeros síntomas de la deshidratación incluyen cefalea, fatiga, ojos y boca secos, sensación de ardor en el estómago y orina oscura y de olor intenso. En caso de deshidratación severa, se manifiestan dificultad para tragar, desorientación, visión borrosa, dolor durante la micción, espasmos musculares y delirio. Cuando la pérdida de agua es mayor al 10% del peso corporal, hay riesgo de muerte.⁶

MASTICACIÓN

La digestión mecánica se produce en la boca, donde los alimentos son manipulados por la lengua, triturados, desgarrados y cortados por los dientes y mezclados con la saliva. Esto transforma el alimento en una masa blanda, flexible y fácil de deglutir, llamada bolo.⁷

Los músculos que intervienen en la masticación son: el músculo masetero, encargado de elevar la mandíbula y cerrar con firmeza la boca; el músculo temporal, el cual tiene la misma función que el músculo masetero, pero es más potente, y lleva la mandíbula hacia atrás gracias a la acción de sus fibras posteriores; el músculo pterigoideo lateral (o externo), que lleva la mandíbula hacia adelante; y el músculo pterigoideo medial (o interno), que actúa de forma sinérgica con los músculos temporal y el masetero para elevar la mandíbula. La función de los músculos elevadores de la mandíbula permite que el alimento sea cortado por los dientes. Los molares y los premolares muelen el alimento por la acción coordinada de los músculos pterigoideos, que se contraen alternativamente (primero, los de un lado; después, los del otro).⁸

Como se explica en detalle en los capítulos previos, la MG se caracteriza por la presencia de anticuerpos que alteran la función de la unión neuromuscular y, en consecuencia, causan fatigabilidad y debilidad de los músculos voluntarios.⁹ La debilidad de los músculos masticatorios crea dificultades para comer y, en los casos más graves, produce claudicación mandibular, que es el dolor que se experimenta al masticar y manipular la mandíbula. Es típico que los pacientes miasténicos con trastornos bulbares presenten la combinación de músculos maseteros débiles y músculos pterigoideos fuertes —aunque la modificación de éstos no es tan factible— y manifiesten tener dificultades para ejecutar la masticación, “como si los

dientes no tuvieran fuerza”. También pueden estar afectados los músculos buccinador y orbicular de los labios, lo que dificulta el cierre de la boca durante el proceso de masticación y puede dar lugar a un problema aun mayor: la broncoaspiración. La debilidad de los músculos del cuello puede hacer necesaria la sujeción de la mandíbula, en especial durante la ingesta de alimento. De la población con MG analizada por la autora, solamente el 32% de los pacientes manifestaron presentar problemas masticatorios (fig. 24-2).⁵

DISFAGIA

La deglución es una respuesta neuromuscular anatómicamente compleja. La lengua es un órgano esencial de este proceso. Su punta se eleva hacia el paladar y su cuerpo se deprime en el canal inclinado hacia atrás, en dirección a la faringe bucal. El músculo geniogloso eleva la punta, mientras que los músculos estilgloso, hiogloso y lingual superior la ahuecan y proyectan hacia la faringe. Estos músculos son los encargados de mover la lengua de un lado al otro y de adentro hacia fuera para acomodar los alimentos durante la masticación, formar el bolo alimenticio y llevarlo hacia atrás para deglutirlo.

Los movimientos del velo del paladar son importantes en la deglución y el habla. Durante la deglución, el velo del paladar es tensado y elevado por la acción de los músculos tensores y elevadores y se adosa contra la pared posterior de la faringe. En esta región, por la contracción del músculo constrictor superior de la faringe, se forma una prominencia anular (relieve de Passavant) sobre la cual se ubica el velo del paladar; esto separa la porción nasal de la porción oral de la faringe e impide la regurgitación del bolo alimenticio.⁸ Los alimentos, cuando son deglutidos, pasan de la boca a la faringe, un conducto con forma de

embudo que se extiende desde las coanas u orificios posteriores de las fosas nasales hacia el esófago por detrás y la laringe por delante.⁷

En los pacientes con MG, pueden estar afectados los músculos extrínsecos de la lengua (geniogloso, hiogloso y estilgloso) y también los músculos intrínsecos, que modifican la forma y el tamaño de la lengua para el habla y la deglución. El compromiso de la musculatura bulbar produce disfagia, disfonía, disartria y disnea. La disfagia es de tipo orofaríngeo y se debe no sólo a la afección muscular, sino también a la incoordinación entre el sistema nervioso y los músculos. Es un síntoma miasténico frecuente, que se presenta en el 15-40% de los individuos que padecen la forma generalizada de la enfermedad.¹⁰

La MG, como se describe en otros capítulos, es una enfermedad causada por el desarrollo de anticuerpos que tienen como blanco distintas proteínas de la unión neuromuscular. La figura 24-3 ejemplifica las características distintivas de la musculatura de la lengua de los pacientes con anticuerpos dirigidos contra los receptores de acetilcolina (AChR) o contra la quinasa específica de músculo (MuSK). La modificación de la musculatura de la lengua involucra especialmente su cara dorsal. En los casos con afección grave, se pueden ver en esa zona hasta tres surcos longitudinales, que dificultan aun más la deglución. No obstante, hay entre un 5 y 10% de pacientes miasténicos, en los que todavía no se ha hallado ningún anticuerpo patogénico.⁹ Estos individuos con MG seronegativa también presentan flaccidez y dificultad para mover la lengua o manifiestan no tener control sobre ella.

En los pacientes miasténicos, los músculos tardan más en realizar los movimientos y el ejercicio puede tener un efecto debilitante –debido a la repetición–, que disminuye la realización efectiva de la función. La deglución sufre un retraso imperceptible, que sólo se puede determinar por medio de estudios específicos de los músculos de la mandíbula. La debilidad de los músculos del cuello y la garganta

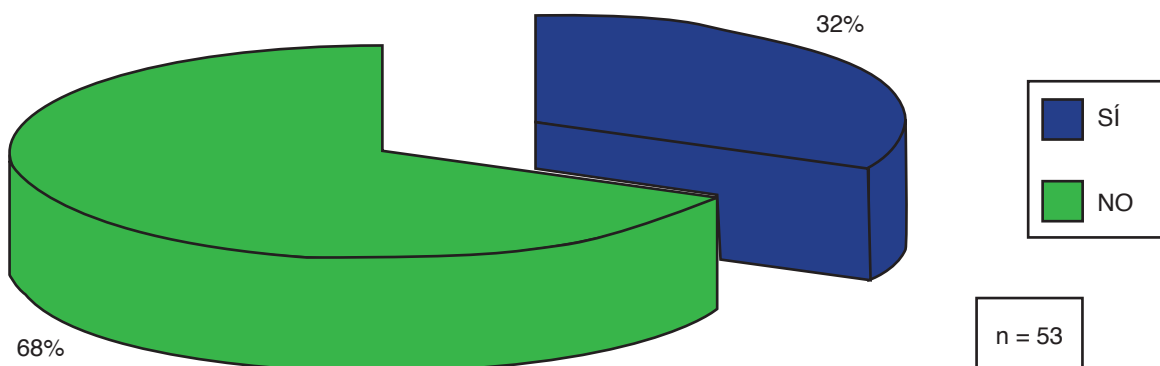


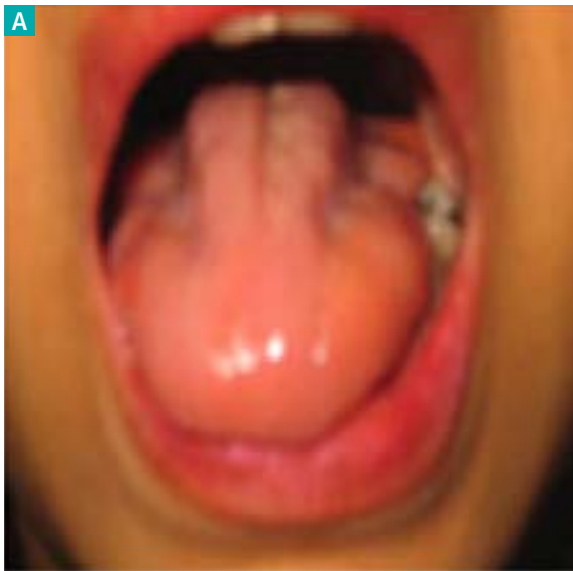
Figura 24-2. Distribución de la población de pacientes miasténicos encuestados (junio de 2010, Mar del Plata, Argentina), en función de la presencia de problemas de masticación. (Reproducida con autorización de la ref. 5.)

genera dificultad para empujar la comida hacia atrás. La alteración de la deglución o disfagia resulta en una deficiente ingesta de nutrientes y, por consiguiente, obliga a adecuar el plan alimentario del paciente. Asimismo, la disfagia da lugar a regurgitación nasal y pequeños aspirados, que ocasionan ataques de tos, o aspirados más severos, que pueden llegar a desencadenar crisis miasténicas.

En presencia de disfagia, es importante determinar si el paciente tiene dificultad para digerir alimentos sólidos, líquidos o ambos (fig. 24-4). De esta manera, se pueden

establecer recomendaciones para asegurar una buena alimentación y prevenir las consecuencias de las broncoaspiraciones. Cuando la disfagia es orofaríngea, se deben programar los horarios de las comidas para que coincidan con los momentos en los que el paciente tiene mayores fuerza y tonicidad musculares, tanto para masticar los alimentos como para deglutirlos. En caso de que el aporte de líquidos y nutrientes por vía digestiva sea inadecuado, se puede colocar una sonda nasogástrica o nasoentérica para evitar la deshidratación y la desnutrición.

Anticuerpos anti-AChR



Anticuerpos anti-MuSK



Figura 24-3. Anticuerpos y su relación con la musculatura de la lengua. En las imágenes superiores, se observa una clara diferencia en la curvatura de la cara dorsal de la lengua. Las imágenes inferiores dejan en evidencia diferencias en la musculatura.

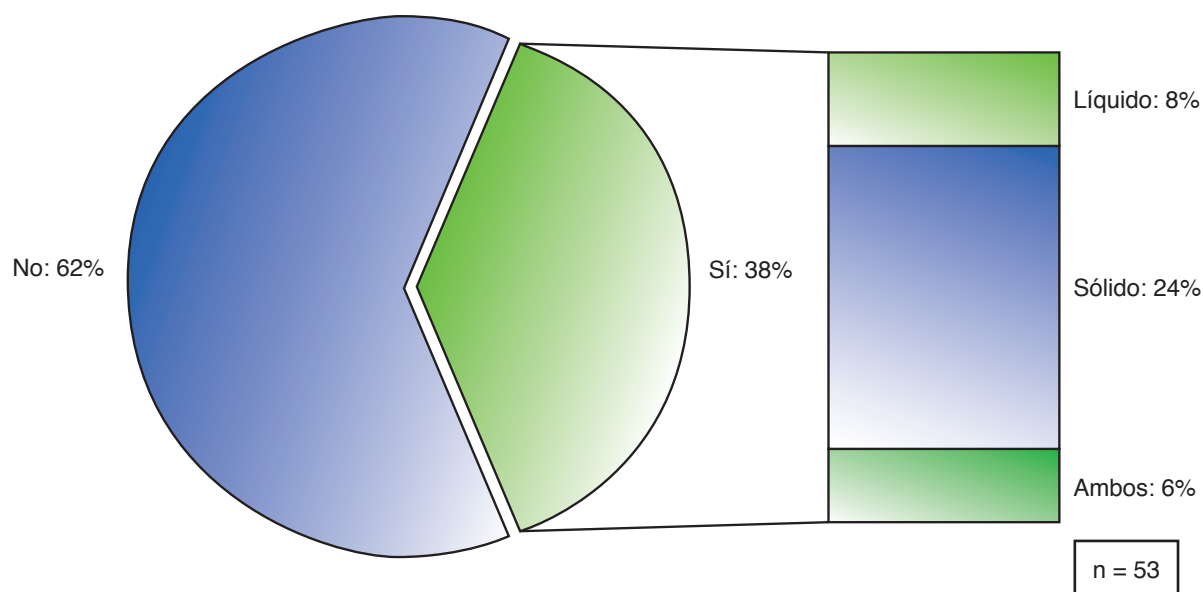


Figura 24-4. Distribución de la población con MG encuestada (junio de 2010, Mar del Plata, Argentina), en relación con sus dificultades para ingerir alimentos. (Reproducida con autorización de la ref. 5.)

La alimentación de un paciente con MG que presenta disfagia debe adaptarse a sus necesidades particulares. Cuando el cuadro provoca la aspiración de alimento, es recomendable realizar la maniobra de Heimlich, un procedimiento de primeros auxilios para desobstruir el conducto respiratorio, normalmente bloqueado por un trozo de alimento o cualquier otro objeto. Se trata de una técnica de compresión abdominal, que sirve para salvar vidas, en caso de asfixia por atragantamiento.

Dado que afecta la ingesta de alimentos, la disfagia puede tener un profundo impacto sobre el estado nutricional y conducir a la desnutrición. Este cuadro deteriora la capacidad funcional del organismo y disminuye la respuesta del sistema inmunológico, por lo cual merma la resistencia a las infecciones y el paciente se vuelve más susceptible de contraerlas. Además, la deficiencia de nutrientes priva a los músculos de la energía que necesitan para llevar a cabo su actividad. Se ha comprobado que dicha energía disminuye rápidamente con la falta de ingesta y se repone con la realimentación, por lo cual asegurar la adecuada nutrición de los pacientes miasténicos es fundamental para evitar una mayor debilidad muscular. Por otra parte, hay que tener en cuenta que la disfagia limita la ingesta de líquidos y obliga al paciente con MG a adoptar nuevos hábitos para evitar la deshidratación.

En síntesis, la disfagia predispone a la deficiencia nutricional e hídrica, lo que en definitiva afecta las funciones del sistema inmune, los músculos y el tracto digestivo y aumenta la incidencia de las complicaciones propias de la enfermedad.

Síntomas característicos de la presencia de disfagia

- Pérdida de peso.
- Rechazo de la comida.
- Babeo, dificultad para el control de la saliva.
- Dificultad para la formación del bolo y el manejo de la comida en la boca.
- Deglución fraccionada (ingesta de pequeñas cantidades).
- Tos y carraspera al comer y, en especial, al ingerir líquidos.
- Salida de comida y saliva por boca y, en ocasiones, por la nariz.
- Cambios en la voz (húmeda o mojada).
- Restos de comida en la cavidad bucal.
- Sensación de nudos en la garganta.
- Mantenimiento del alimento en la boca por mucho tiempo.

Complicaciones de la disfagia

- Disminución de la capacidad para alimentarse y mantener un nivel óptimo de nutrición e hidratación.
- Aumento de los riesgos asociados con la ingesta, como obstrucción brusca, atragantamiento, aspiración y neumonía.

Recomendaciones generales

Las que siguen son las recomendaciones generales que se le deben hacer al paciente miasténico con disfagia para asegurar una nutrición y una hidratación adecuadas.

- Modificar la textura de los alimentos sólidos a fin de evi-

tar atragantamientos y broncoaspiraciones de comida, que pueden derivar en infecciones pulmonares.

- Adaptar los líquidos para conseguir una alimentación segura. Por ejemplo, se los puede espesar mediante el agregado de una preparación semisólida, como cremas de verdura, purés de fruta, yogur, queso crema, etc. También es importante evitar los líquidos sin consistencia, como el agua, el caldo, las infusiones, etc. En el caso de la gelatina, después de evaluar si el paciente la tolera, se la debe administrar de a cucharadas y en poca cantidad.
- Comer cuando se encuentre menos cansado e ingerir pequeñas raciones, en lo posible, varias veces al día. Lo ideal es comer un plato único, pero nutritivo. El tiempo dedicado a la ingesta no debería exceder los 30 minutos.
- Beber al menos 2 litros de líquidos por día (incluidos lácteos y otros líquidos espesados) de a sorbos muy pequeños, pero constantes.
- Preparar los alimentos para que sean homogéneos y de fácil masticación.
- Evitar grumos, espinas y semillas.
- Utilizar alimentos de textura uniforme y evitar la mezcla de líquidos y sólidos en un mismo plato, como por ejemplo, sopa con legumbres sin pasar por la procesadora o masas o magdalenas mojadas en leche.
- Evitar los alimentos que desprendan líquido al masticarlos (por ej., sandía, melón, naranja) o se puedan convertir en líquido (por ej., determinados tipos de helados).
- Evitar los alimentos pegajosos o que puedan quedar adheridos al paladar porque provocan mayor movimiento muscular y consecuente cansancio.
- Evitar los alimentos con filamentos u hollejos, como naranja, mandarina, pomelo y algunas verduras (por ej., chauchas), además de los alimentos fibrosos, como ciertas carnes.
- Elegir los alimentos templados, ya que se digieren mejor que los alimentos fríos y los calientes.
- Evitar las bebidas alcohólicas y gaseosas por su escaso o nulo aporte de nutrientes.
- Cerrar la boca y mejorar la postura para evitar atragantamientos. (Caso clínico 24-1.)

Caso 24-1

Paciente con MG con dificultad deglutoria

Este caso corresponde a una paciente que comenzó a manifestar disartria (trastorno de la programación motora del habla; los músculos de la boca, la cara y el sistema respiratorio se debilitan, se mueven con lentitud o no se mueven en absoluto) en el año 2009. Poco después, empezó a tener problemas con la deglución de sólidos. La primera vez que sintió que no podía masticar estaba comiendo carne vacuna. Más tarde, se agregó la dificultad para ingerir líquidos. Evitaba tomar los líquidos con rapidez porque de esta manera sufría aspiraciones. Sorbía con lentitud cantidades muy pequeñas de agua para que ésta no pasara hacia la nariz. Con respecto a los sólidos, los masticaba muchas veces, sin poder tragarlos. Esto aumentaba la fatigabilidad de sus músculos masticatorios y, en ocasiones, provocaba la contracción de los músculos maseteros y la articulación temporomandibular y consiguiente dolor de oído y de cabeza. La mujer infería que esto se debía a que no podía manejar la lengua. Ni siquiera podía sacarla o moverla y sentía que era más grande que la boca. Además, percibía que los dientes no tenían fuerza para ejercer su función.

Los alimentos que ingería tenían una consistencia semisólida y una textura suave, como puré o postre. Consumía un preparado en polvo (Ensure), al que preparaba de forma que quedara con consistencia semisólida, y ocasionalmente otro suplemento nutricional sin sabor (Fortiship), al que le agregaba una banana procesada para comer como postre. La gelatina, que en la boca se disuelve, era aspirada por la nariz. Todos los panificados le producían ahogos, motivo por el cual sus familiares muchas veces debían realizar la maniobra de Heimlich. La paciente sentía que al comer con la boca cerrada no podía respirar y, por lo tanto, no cumplía con una de las pautas para evitar el ahogo, ya que tampoco podía esputar.

A la mañana podía desayunar una taza de leche con una tostada sin ahogarse, pero a medida que transcurría el día sus limitaciones para masticar y deglutir empeoraban. La paciente percibía que, luego de descansar, podía masticar y digerir mejor los alimentos, por eso antes de comer solía acostarse para reponer energías. Si bien aún no estaba diagnosticada, esta conducta coincidía con lo indicado en la bibliografía, en cuanto a que el paciente miasténico con disfagia debe comer en los momentos en los que tenga mayor energía.

La manifestación intermitente de los síntomas obstaculizaba el diagnóstico. Además, como la mujer había vivido una situación de gran estrés, pensaban que se trataba de un trastorno postraumático y se la medicaba para tratar este problema, lo que empeoraba los síntomas miasténicos. A principios del año 2010, la paciente adelgazaba entre 1 y 1,5 kg por semana. Su masa muscular se consumía. Cuando comenzó a tener disartria y problemas de deglución pesaba alrededor de 70 kg y su talla era de 1,75 m, es decir que su IMC era normal ($70 \div [1,75]^2 = 22,8$). En menos de 1 año llegó a pesar 50 kg y su IMC era indicativo de bajo peso ($50 \div [1,75]^2 = 16,3$). Por las noches tenía una tos intermitente porque no podía respirar. La disfagia no sólo le impedía alimentarse adecuadamente, sino que también le generaba un gran temor a ahogarse. Recién a mediados de 2010 se confirmó el diagnóstico de MG (fig. 24-5). Según los análisis clínicos, la paciente no tenía indicios de desnutrición. Luego de iniciar el tratamiento con un anticolinesterásico y corticoides, sus síntomas empezaron a aliviarse y su deglución comenzó a mejorar poco a poco.

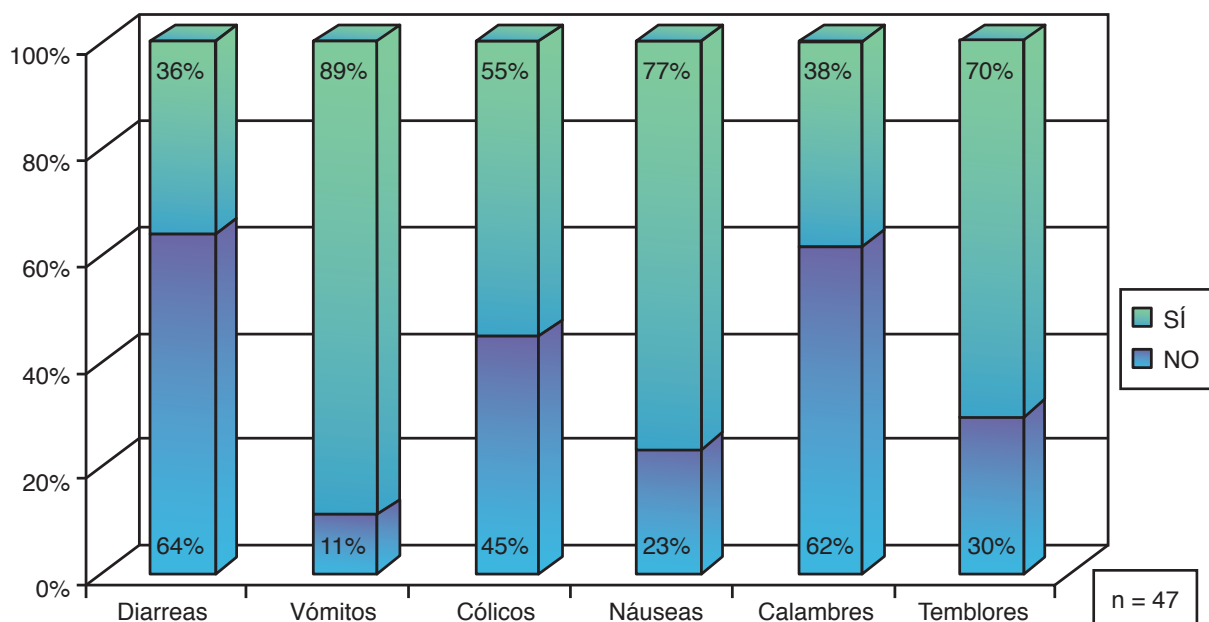


Figura 24-6. Distribución de la población con MG encuestada (junio de 2010, Mar del Plata, Argentina), en relación con los efectos adversos del bromuro de piridostigmina. (Reproducida con autorización de la ref. 5.)

de Cushing exógeno. Este trastorno se caracteriza por la degradación de las proteínas musculares y la redistribución de la grasa corporal y quienes lo padecen tienen brazos y piernas extremadamente largos, acompañados de cara de luna llena, giba de búfalo y abdomen penduloso.

Recomendaciones para pacientes con síndrome de Cushing por medicamentos

- Tratar de bajar la ansiedad, no desesperarse por el aumento de peso, sino ocuparse de realizar un control de su plan alimentario.
- No tomar ningún producto de venta libre para bajar de peso.
- Tratar de disminuir la voracidad por los alimentos.
- Disminuir el consumo de hidratos y, especialmente, los hidratos de carbono simples (azúcar, miel).
- Reducir el consumo de sodio y alimentos ricos en este mineral.
- Caminar según lo permitan la fatigabilidad y el cansancio.
- Dado que la dosis de corticoides debe ser modificada por un profesional hasta hallar la adecuada, evitar la suspensión de estos fármacos sin consultar a un especialista.

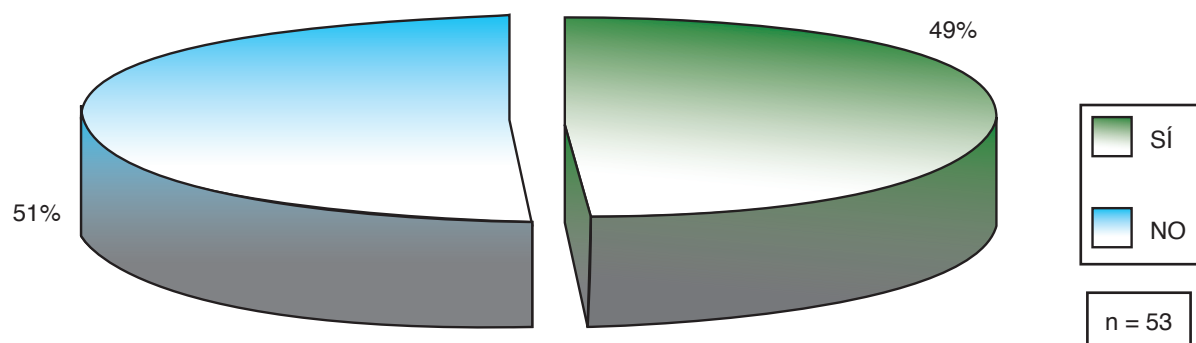


Figura 24-7. Distribución de la población con MG encuestada (junio de 2010, Mar del Plata, Argentina), según el consumo de corticoides. (Reproducida con autorización de la ref. 5.)

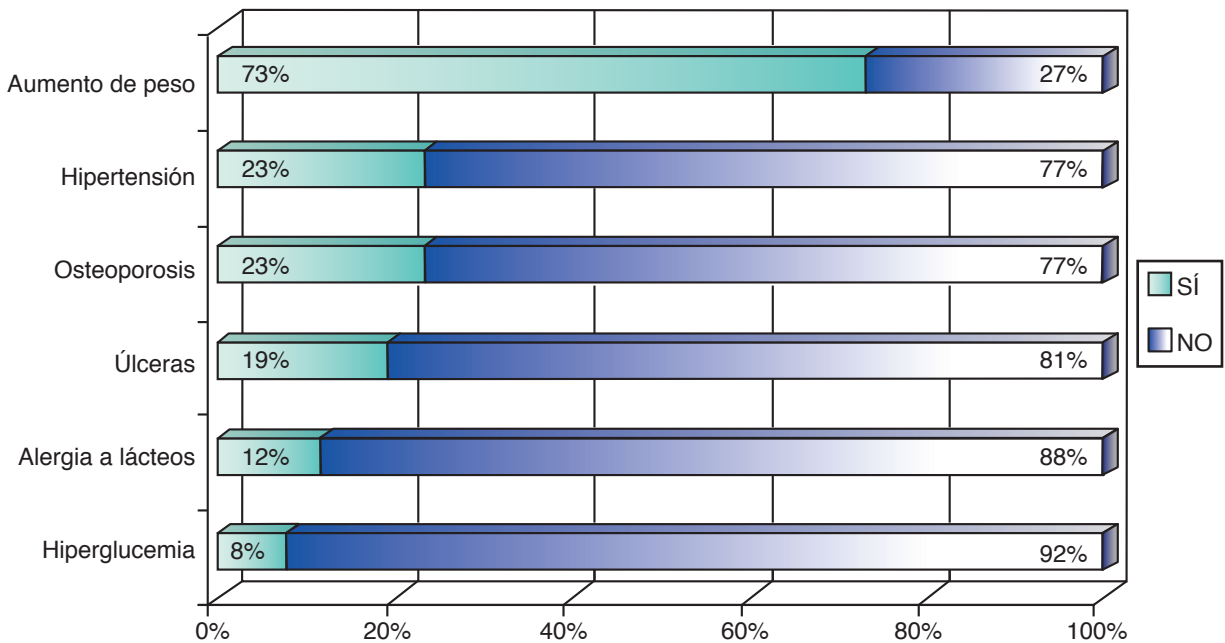


Figura 24-8. Distribución de la población con MG encuestada (junio de 2010, Mar del Plata, Argentina), en relación con los efectos adversos de los corticoides. (Reproducida con autorización de la ref. 5.)

Corticoides y su relación con el calcio

El tratamiento prolongado con corticosteroides puede contribuir a la pérdida ósea, ya que disminuye la absorción de calcio. La deficiencia de este mineral con el tiempo puede derivar en osteopenia u osteoporosis. A fin de mejorar la absorción del calcio es necesario el aporte de vitamina D. Ésta es sintetizada a partir del 7-dehidrocolesterol cuando la piel toma contacto con la radiación ultravioleta. Ciertos alimentos, como quesos, leche y yogures, contienen vitamina D y son fortificados con ella durante su producción industrial.

La deficiencia de esta vitamina no sólo se relaciona con una mala absorción ósea de calcio, sino que también desempeña un papel importante en la patogénesis de las enfermedades autoinmunes. Se ha comprobado que la vitamina D estimula la diferenciación de monocitos y macrófagos, células presentadoras de antígenos, células dendríticas y linfocitos. Además, promueve el desarrollo de linfocitos T supresores y reduce la actividad de los linfocitos T inflamatorios, lo que favorece la tolerancia inmunológica.¹² Es crítica para lograr una adecuada respuesta inmune innata, modular los mecanismos de la inmunidad adquirida y, en definitiva, disminuir el riesgo de infecciones y enfermedades autoinmunes.

Corticoides y su relación con el potasio

El potasio es un nutriente muy importante para nuestro organismo, ya que está involucrado en la contracción mus-

cular y participa en la transmisión del impulso nervioso. Una baja concentración sérica de potasio hace que una persona sienta debilidad, fatiga o calambres. En los pacientes con MG, el síndrome de Cushing exógeno, ocasionado por el consumo de corticoides, puede producir pérdida de potasio, al igual que la diarrea secundaria al tratamiento con bromuro de piridostigmina. Teniendo esto en cuenta, se debe indagar si la potasemia del paciente es normal y, si sufre diarrea, se le debe sugerir la cocción de las frutas y verduras para incorporar el potasio a la dieta en forma de hemicelulosa. El consumo de alimentos ricos en potasio puede aliviar la sintomatología miasténica. (Caso clínico 24-2.)

MG: ALIMENTOS QUE SE DEBEN EVITAR

La quinidina es un estereoisómero de la quinina, alcaloide natural que se extrae de la corteza de la quina (*Cinchona officinalis*). En dosis terapéuticas o excesivas puede causar un síndrome reversible, denominado cinchonismo, con manifestaciones tóxicas gastrointestinales, visuales, auditivas, cardiovasculares y neurológicas (por ej., cefaleas, confusión, coma, ceguera e, incluso, psicosis).¹³ La quinidina está contraindicada en los pacientes con MG, ya que por sus efectos anticolinérgicos podría agravar la debilidad y la fatiga.¹⁴ El agua tónica, un refresco carbonatado, aromatizado con quinina, y el polvo de quina, habitualmente usado como digestivo y estimulante del apetito, también se deben evitar, dado que podrían empeorar los síntomas de la enfermedad.

Caso 24-2*Paciente que recibió corticoides*

Este caso corresponde a una paciente que comenzó a manifestar signos de MG 1 año antes que se diagnosticara esta enfermedad y se iniciara su tratamiento con bromuro de piridostigmina. Sus síntomas mejoraron levemente, por lo que el médico le prescribió corticoides. En un breve período, la paciente aumentó de peso y su cara se transformó en una luna llena (redonda). Si bien se sentía decaída por la MG, su principal preocupación era el sobrepeso. Se le indicó registrar la totalidad de su alimentación diaria durante 1 semana para evaluar y planificar el plan alimentario más adecuado para ella. A fin de reducir la retención de líquidos se recomendó disminuir el consumo de sodio y realizar caminatas dentro de sus posibilidades.

CONCLUSIONES

Teniendo en cuenta que la alimentación que recibe el paciente con MG puede empeorar o mejorar los síntomas de la enfermedad, del mismo modo que puede acentuar o aliviar los efectos secundarios de los fármacos utilizados para su tratamiento, resulta indispensable la supervisión nutricional por parte de un profesional idóneo, no sólo para diseñar un plan alimentario adecuado a las necesidades del individuo, sino también para promover la educación nutricional con miras a asegurar su mejor calidad de vida.

Referencias

1. Organización Mundial de la Salud. Obesidad y sobrepeso. Nota n° 311, junio de 2016. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/>
2. Ministerio de Salud, Presidencia de la Nación. Obesidad y sobrepeso. Disponible en: <http://www.msal.gov.ar/index.php/programas-y-planes/90-obesidad-y-sobrepeso>
3. Islas Piek K. Las células Tregs median la inflamación en el tejido adiposo. Disponible en: <http://www.diariomedico.com/2009/07/27/area-cientifica/especialidades/bioteecnologia/investigacion/celulas-tregs-median-inflamacion-tejido-adiposo>
4. Conn JW, Fajans SS. Influence of adrenal cortical steroids on carbohydrate metabolism in man. *Metabolism* 1956;5(2):114-127.
5. Olave J. Miastenia gravis: Relación entre los síntomas de la enfermedad, la ingesta alimentaria y la medicación administrada. Tesis de grado. Disponible en: http://redi.ufasta.edu.ar:8080/xmlui/bitstream/handle/123456789/440/2010_N_069.pdf?sequence=1
6. López LB, Suarez MM. Fundamentos de la Nutrición Normal, 1a. ed. Buenos Aires: El Ateneo, 2005.
7. Tortora G. Principios de Anatomía y Fisiología, 13a. ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 2014.
8. Torres Gallardo B. Anatomofisiología de la deglución. Disponible en: http://diposit.ub.edu/dspace/bitstream/2445/42652/1/ANATOMOFISIOLOGIA_DEGLUCION.pdf
9. Illa I. Miastenia autoinmune. Diagnóstico y tratamiento. Disponible en: <https://neuromuscularsantpau.files.wordpress.com/2012/06/miastenia-i-illa-22-junio.pdf>
10. Ertekin C, Yuceyr N, Aydogdu I. Clinical and electrophysiological evaluation of dysphagia in Miastenia Gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65:848-856.
11. Christensen PB et al. Associated autoimmune diseases in myasthenia gravis. A population-based study. *Acta Neuro Scand* 1995;91(3):192.
12. Chrystakos S, DeLuca H. Minireview: Vitamin D: Is There a Role in Extraskelatal Health? *Endocrinology* 2011;152:2930-6.
13. Howard MA, Terrel AB, Terrel DR, Medina PJ, Vesely SK, George JN. Quinine allergy causing acute severe systemic illness: report of four patients manifesting hematologic, renal and hepatic abnormalities. *Baylor University Medical Center Proceedings* 2003;16:21-26.
14. Quinidina en vademecum. Disponible en: <http://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/q003.htm>.
15. Ministerio de Salud de la Nación. Guías Alimentarias para la Población Argentina, Buenos Aires, 2016. Disponible en: http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000817cnt-2016-4_Guia_Alimentaria_completa_web.pdf

