

GUIES MÈDIQUES DE LA SOCIETAT CATALANA DE NEUROLOGIA

# 08

Protocol de tractament

## **Diagnòstic i tractament de la Miastènia Gravis**



Societat Catalana  
de Neurologia

# Guia oficial de diagnòstic i tractament de la Miastènia Gravis de la Societat Catalana de Neurologia

---

## **Coordinadors**

Jordi Díaz-Manera  
Isabel Illa

## **Assessors**

*Ricard Rojas-García*  
*Jesús Pradas*  
*Jaume Coll*  
*Carles Casasnovas*

# Índex

---

|  |     |
|--|-----|
| <b>1. Introducció</b> .....  | 381 |
| <b>2. Clínica</b> .....  | 381 |
| <b>3. Diagnòstic</b> .....   | 383 |
| <b>4. Proves complementàries</b> .....                               | 389 |
| <b>5. Tractament</b> .....   | 389 |
| <b>6. Recomanacions generals i<br/>escenaris de tractament</b> ..... | 398 |
| <b>Bibliografia</b> .....  | 401 |

# Diagnòstic i tractament de la Miastènia Gravis

## 1.

### Introducció

---

La Miastènia Gravis (MG) és una malaltia produïda per una alteració de la transmissió neuromuscular. Se'n poden diferenciar dos tipus: les d'origen autoimmune, que són les que tractarem en aquest capítol, i unes altres que respondrien a certes mutacions de les diferents proteïnes de la unió neuromuscular, conegudes com a síndromes miastèniques congènites.

## 2.

### Clínica

---

La MG pot aparèixer a qualsevol edat, però els estudis epidemiològics realitzats demostren que hi ha un doble pic de presentació: un primer grup inicia la malaltia entre els 15 i els 35 anys, amb un clar predomini de les dones en aquesta franja d'edat, i un segon pic es produeix en homes a partir dels 50 anys i en dones a partir dels 60. De fet, la incidència de la malaltia per sobre de 60 anys és alta, i arriba als 60,3 casos per milió d'habitants, mentre que la incidència en la població general oscil·la entre els 2,5 i els 11 casos per milió d'habitants. (Aragonès et al.)

La malaltia produeix **debilitat** com a conseqüència de la fatiga muscular i pot afectar tots els músculs voluntaris del cos. Els més freqüent-

ment afectats són: els músculs oculars, que produeixen diplopia i/o ptosi; la musculatura bulbar, amb disfàgia i/o disàrtria; els músculs cervicals,

on provoca debilitat per l'extensió del coll; la musculatura proximal de les extremitats, on es mostren dificultats per pujar escales i/o manipular objectes per sobre del cap; i, ocasionalment, la musculatura respiratòria, que pot provocar dispnea (Kessey, 2004). Quan l'afectació respiratòria és molt greu i els pacients necessiten ventilació mecànica assistida, es considera que es troben en **crisi miastènica**. Una de les classificacions clíniques que té més utilitat a la pràctica clínica diària és la que va publicar la *Myasthenia Gravis Foundation of America* (MGFA) (Jaretzki et al. 2000), on es diferencien els pacients en funció dels símptomes predominants i del grau d'afectació que tenen (taula I).

# 3.

## Diagnòstic

El diagnòstic de la MG es basa en quatre punts diferents: història clínica i exploració física, proves farmacològiques amb anticolinesteràsics, estudis electrofisiològics i estudis immunològics per detecció d'anticossos a sang perifèrica.

Una **història clínica** detallada i una exploració física exhaustiva que demostrï la presència de debilitat muscular fatigable és fonamental per sospitar que es tracta d'una síndrome miastènica (Vicent A et al 2001). La història clínica recull freqüentment la presència de debilitat muscular que empitjora amb l'esforç físic. Les diferents estratègies exploratòries utilitzades intenten mostrar la fatigabilitat mitjançant la repetició d'exercicis com poden ser: asseure's i aixecar-se d'una cadira 20 vegades seguides, o bé mitjançant el manteniment de postures determinades, com la de braços en extensió de 90° durant 4 minuts. La MGFA va publicar l'escala *Quantitative Myasthenia Gravis Score* (QMG score), que permet donar un valor numèric a la debilitat dels pacients i fer-ne així un seguiment a cada una de les visites (Jaretzki et al. 2000) (taula II). Una altra escala molt interessant i de fàcil aplicació és la *MG Composite Scale* publicada recentment (taula III). (Burns TM et al. 2010)

## Taula I

### Classificació clínica de la miastènia gravis segons la Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA)

|                  |   |
|------------------|---|
| <b>Classe 1</b>  | Debilitat muscular que afecta qualsevol múscul <b>ocular</b> . Pot tenir debilitat per tancar els ulls amb força. No hi ha debilitat a la resta de la musculatura del cos.  |
| <b>Classe 2</b>  | Debilitat <b>lleu</b> que afecta altres músculs a més dels oculars. Pot existir, a més, debilitat de qualsevol grau de la musculatura ocular.   |
| <b>Classe 2a</b> | Debilitat predominant dels músculs de les extremitats o axials, però pot existir debilitat bulbar en menor grau.  |
| <b>Classe 2b</b> | Debilitat predominant dels músculs bulbars i/o respiratoris, però pot existir debilitat de les extremitats en igual o menor grau.   |
| <b>Classe 3</b>  | Debilitat <b>moderada</b> que afecta altres músculs a més dels oculars. Pot existir, a més, debilitat de qualsevol grau en la musculatura ocular.   |
| <b>Classe 3a</b> | Debilitat predominant dels músculs de les extremitats o axials, però pot existir debilitat bulbar en menor grau.  |
| <b>Classe 3b</b> | Debilitat predominant dels músculs bulbars i/o respiratoris, però pot existir debilitat de les extremitats en igual o menor grau.   |
| <b>Classe 4</b>  | Debilitat <b>greu</b> que afecta altres músculs a més dels oculars. Pot existir, a més, debilitat de qualsevol grau de la musculatura ocular.   |
| <b>Classe 4a</b> | Debilitat predominant dels músculs de les extremitats o axials, però pot existir debilitat bulbar en menor grau.  |
| <b>Classe 4b</b> | Debilitat predominant dels músculs bulbars i/o respiratoris, però pot existir debilitat de les extremitats en igual o menor grau.   |
| <b>Classe 5</b>  | Definida com a intubació orotraqueal amb o sense ventilació mecànica assistida, excepte quan s'instaura en el postoperatori de processos quirúrgics. L'ús d'una sonda nasogàstrica per alimentació de forma aïllada es contempla com a classe 4b. |

## Taula II

Quantificació del grau de la miastènia gravis segons l'Escales de la Quantitative Myasthenia Gravis Score (QMG)

| Test   | Normal                            | Debilitat lleu                                     | Deb. moderada   | Debilitat greu                            |
|--|-----------------------------------|--|---|---|
| <b>Puntuació</b>   | <b>0</b>                          | <b>1</b>   | <b>2</b>  | <b>3</b>                                  |
| <b>Visió doble quan es mira als costats (segons des de l'inici)</b>                    | <b>61</b>                         | <b>11-60</b>                                       | <b>1-10</b>   | <b>Esponània</b>                          |
| <b>Ptosi (segons des de l'inici)</b>   | <b>61</b>                         | <b>11-60</b>                                       | <b>1-10</b>   | <b>Esponània</b>                          |
| <b>Debilitat facial (intensem obrir parpelles quan el pacient les tanca amb força)</b> | <b>Tancament normal dels ulls</b> | <b>Tancament complet, resistència a l'apertura</b> | <b>Tancament complet, no resistència a l'apertura</b> | <b>Tancament incomplet</b>                |
| <b>Empassar ½ got d'aigua</b>  | <b>Normal</b>                     | <b>Una mica de tos o canvis a la veu lleus</b>     | <b>Tos franca o regurgitació nasal</b>                | <b>No empassa o el test no es pot fer</b> |
| <b>Disàrtria (comptar fins a 50)</b>   | <b>No disàrtria</b>               | <b>Disàrtria de 30 a 49</b>                        | <b>Disàrtria de 10 a 29</b>                           | <b>Disàrtria inicial</b>                  |
| <b>Braç dret, abducció de 90° (duració en segons)</b>                                  | <b>240</b>                        | <b>90-239</b>                                      | <b>10-89</b>  | <b>0-9</b>                                |
| <b>Braç esquerre, abducció de 90° (duració en segons)</b>                              | <b>240</b>                        | <b>90-239</b>                                      | <b>10-89</b>  | <b>0-9</b>                                |
| <b>Capacitat vital (%)</b>   | <b>&gt;80</b>                     | <b>65-79</b>                                       | <b>50-64</b>  | <b>&lt;50</b>                             |
| <b>Handgrip mà dreta (Kw)</b>  | <b>Homes ≥ 45<br/>Dones ≥ 30</b>  | <b>15-44<br/>10-29</b>                             | <b>5-14<br/>5-10</b>                                  | <b>0-4<br/>0-4</b>                        |
| <b>Handgrip mà esquerra (Kw)</b>   | <b>Homes ≥ 45<br/>Dones ≥ 30</b>  | <b>15-44<br/>10-29</b>                             | <b>5-14<br/>5-10</b>                                  | <b>0-4<br/>0-4</b>                        |
| <b>Cap aixecat (posició en 45°), duració en segons</b>                                 | <b>120</b>                        | <b>30-119</b>                                      | <b>1-29</b>   | <b>0</b>                                  |
| <b>Cama dreta aixecada 45°, segons de duració</b>                                      | <b>100</b>                        | <b>31-99</b>                                       | <b>1-30</b>   | <b>0</b>                                  |
| <b>Cama esquerra aixecada 45°, segons de duració</b>                                   | <b>100</b>                        | <b>31-99</b>                                       | <b>1-30</b>   | <b>0</b>                                  |

## Puntuació total

## Taula III

Quantificació del grau de la miastènia gravis segons l'escala *MG Composite Scale*

|  |                           |  |  |                                       |
|--|---------------------------|--|--|---------------------------------------|
| <b>Visió doble quan es mira als costats (segons des de l'inici)</b>                    | >45 segons: 0 punts       | 11-45:1 punt   | 1-10: 2 punts  | Esponània: 4 punts                    |
| <b>Ptosi (segons des de l'inici)</b>   | >45 segons: 0 punts       | 11-45:1 punt   | 1-10: 2 punts  | Esponània: 3 punts                    |
| <b>Debilitat facial (intensem obrir parpelles quan el pacient les tanca amb força)</b> | Tancament normal: 0 punts | Tancament complet, resistència a l'apertura: 0 punts | Tancament complet, no resistència a l'apertura: 1 punt | Tancament incomplet: 2 punts          |
| <b>Disàrtria (durant l'entrevista)</b>   | Normal: 0 punts           | Disàrtria o veu nasal intermitent: 2 punts           | Disàrtria o veu nasal contínua: 4 punts                | Dificultat per la comprensió: 6 punts |
| <b>Deglució (per història clínica)</b>   | No alteracions: 0 punts   | Alteracions, però de forma infreqüent: 2 punts       | Alteracions en el dia a dia: 4 punts                   | Sonda nasogàstrica: 6 punts           |
| <b>Masticació (per història clínica)</b>   | No alteracions: 0 punts   | Fatiga amb les consistències dures: 2 punts          | Fatiga amb les consistències toves: 4 punts            | Sonda nasogàstrica: 6 punts           |
| <b>Respiració</b>  | Normal: 0 punts           | Respiracions retallades després de l'esforç: 2 punts | Respiracions retallades en repòs: 4 punts              | Ventilació mecànica: 9 punts          |
| <b>Debilitat cervical (per flexió o extensió del coll)</b>                             | Normal: 0 punts           | Lleu: 2 punts  | Moderada: 3 punts                                      | Greu: 4 punts                         |
| <b>Abducció dels braços</b>  | Normal: 0 punts           | Lleu: 2 punts  | Moderada: 4 punts                                      | Greu: 5 punts                         |
| <b>Flexió de malucs</b>  | Normal: 0 punts           | Lleu: 2 punts  | Moderada: 4 punts                                      | Greu: 5 punts                         |

L'objectiu de les **proves farmacològiques** és demostrar una millora inequívoca de la debilitat muscular com a conseqüència de l'administració de fàrmacs que inhibeixen l'acetilcolinesterasa de la unió neuromuscular. La que s'utilitza més és el **test d'edrofoli** (Tensilon®), segons el qual administrem per via endovenosa dosis creixents del fàrmac, inicialment 2 mg, i si no hi ha resposta 3 mg, i a continuació 5 mg com a dosi màxima. L'acció del fàrmac és molt ràpida, uns 30 segons després de l'administració, però també molt curta, de pocs minuts, motiu pel qual cal triar el grup muscular on s'analitzarà la resposta prèviament a l'estudi. Normalment es recomana els músculs oculars, especialment si hi ha ptosi (figura 1). Els efectes secundaris més freqüents de l'edrofoli són d'origen muscarínic: sudoració, hipersiallorrea o dolor abdominal, però en ocasions, menys d'un 1% dels casos, es produeixen efectes greus que inclouen bradicàrdia, asistòlia i broncoconstricció, i que poden posar en perill la vida del pacient. Per aquest motiu es recomana monitoritzar els pacients i disposar d'atropina per revertir els efectes de l'edrofoli (Kessey 2004). En el mateix sentit, el **test de la prostigmina** ofereix alguns avantatges: la prostigmina és un anticolinèstic d'acció perllongada i permet observar la resposta clínica durant més temps, fet que possibilita la realització d'estudis electrofisiològics que demostrin la millora de la transmissió neuromuscular. La tècnica consisteix a injectar de 0,5 a 1 mg de prostigmina per via intramuscular per obtenir una resposta clínicament evident a partir dels 15 minuts de la injecció.

Les **proves electrofisiològiques** s'utilitzen per demostrar l'alteració de la transmissió neuromuscular com a causa de la debilitat dels pacients. S'utilitzen bàsicament dos tests: **l'estimulació repetitiva** i **l'estudi de fibra aïllada**.

L'**estimulació repetitiva** és el test utilitzat amb més freqüència. S'aplica a un nervi motor, *un tren* de 10 estímuls que es repeteixen a una freqüència de 2-3 Hz a una intensitat supramaximal.

## Figura 1

Test de Tensilon. Efecte sobre la ptosi d'un pacient afecte de Miastènia Gravis

(imatge cedida pel Dr. Carles Roig, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona).



Es considera patològica una caiguda de més del 10% en l'amplitud del potencial o en la quantificació de l'àrea del quart o cinquè potencial motor evocat comparat amb la del primer. El patró característic és el d'una progressiva caiguda en l'amplitud fins al cinquè potencial, amb una recuperació *a posteriori* de forma parcial, que dona una imatge clàssica de "patró en U". Es recomana avaluar almenys un nervi proximal i un de distal (cubital, espinal, facial) i considerar com a diagnòstic la troballa de les alteracions esmentades en dos dels tres estudi. (Meriggioli MN, Sanders DB, 2004).

L'**estudi de fibra aïllada** (SFEMG) és una tècnica en la qual s'utilitza una agulla concèntrica especial que permetrà el registre dels potencials d'acció de dues o més fibres musculars d'una unitat moto-

## L'anticòs dirigit contra la proteïna kinasa específica de múscul (MuSK) està present fins en un 35-50% dels pacients amb miastènia generalitzada seronegativa

ra activada voluntària o per estimulació elèctrica (Trontelj JV, Satlberg E, 1992). Es valora la variabilitat existent entre els intervals d'aquests potencials en les successives descàrregues. Aquesta variació és el que es coneix com a *jitter*, que és una mida objectiva de l'estabilitat en l'excitació de la unitat motora i que reflectirà fonamentalment el temps que es requereix perquè els potencials de placa motora (PPM) a la unió neuromuscular arribin al llindar per generar el potencial d'acció, i esdevé una mesura sensible del factor de seguretat de la transmissió neuromuscular. Així, en els pacients amb malalties de placa neuromuscular (MG o també a la síndrome d'Eaton-Lambert), el *jitter* estarà augmentat. Quan els PPM són insuficients per arribar al llindar, no es produeix potencial a la fibra muscular (bloqueig). Un elevat nombre de bloquejos és el responsable de la debilitat muscular, que també es tradueix en el decrement del potencial motor evocat per estimulació repetitiva. En condicions normals, els valors de fluctuació varien entre els diferents músculs inclosos entre les diferents plaques dins el mateix múscul. Per aquest motiu es recomana la valoració de 20 parells de plaques dins el mateix múscul. Es considera que un estudi és patològic si el valor mitjà del *jitter* de totes les fibres estudiades supera el valor normal de cada múscul o si més d'un 10% dels potencials té un valor de *jitter* per sobre de la normalitat. La demostració d'almenys un bloqueig en l'estudi es considera també patològic. L'estudi de fibra aïllada és el més sensible per demostrar una alteració a la transmissió neuromuscular, i són els músculs frontals, orbicular dels ulls i extensor comú dels dits els més utilitzats per fer l'estudi en la pràctica clínica. L'espe-

cificitat de la prova no és absoluta, ja que pot ser patològica a malalties amb denervació (com l'esclerosi lateral amiotròfica) o a les miopaties mitocondrials entre d'altres.

Finalment, els **estudis immunològics** poden demostrar la presència de dos anticossos altament específics pel diagnòstic de la miastènia gravis. Els **anticossos dirigits contra el receptor d'acetilcolina (AChR-ab)** van ser descrits als anys 70 i són presents fins en un 85% dels pacients amb una miastènia generalitzada i fins a un 50% dels pacients amb una miastènia ocular. La tècnica de detecció basada en el radioimmunoassaig està àmpliament difosa, i valors per sobre de 0,5 nM es consideren positius. Els valors varien àmpliament d'un pacient a un altre sense que es pugui fer una bona correlació entre el títol de l'anticòs i severitat clínica, però sí que sembla haver-hi una bona correlació intrapacient, amb un descens del títol de l'anticòs en pacients que milloren clínicament i un increment en aquells que empitjoren. L'especificitat dels anticossos és molt alta, especialment si s'acompanyen d'una història clínica compatible amb la malaltia, però s'han descrit en altres malalties com el *lupus* o la *cirrosi biliar primària*. Cal destacar que alguns pacients afectes per un timoma sense símptomes miastènics poden tenir anticossos positius en sang. En aquests casos es recomana un seguiment prolongat per descartar l'inici de la clínica miastènica després de la resolució quirúrgica del timoma (Schluep M et al. 1987).

Fins l'any 2003, aquells pacients als quals no es detectava AChR-ab eren considerats seronegatius. Aquell any es va descriure un nou tipus

d'anticòs dirigit contra la proteïna kinasa específica de múscul (MuSK) (McConville J et al. 2004). Aquest anticòs està present fins en un 35-50% dels pacients amb miastènia generalitzada seronegativa (Illa I et al. 2005). Fins al moment actual només s'han descrit dos pacients afectes de miastènia als quals s'hagin detectat els dos anticossos positius en sang (Díaz-Manera J et al. 2007). La tècnica està basada també en el radioimmunoassaig i els resultats es consideren positius si superen 0,05 nM. L'especificitat de la prova és del 100%, ja que no s'han descrit en

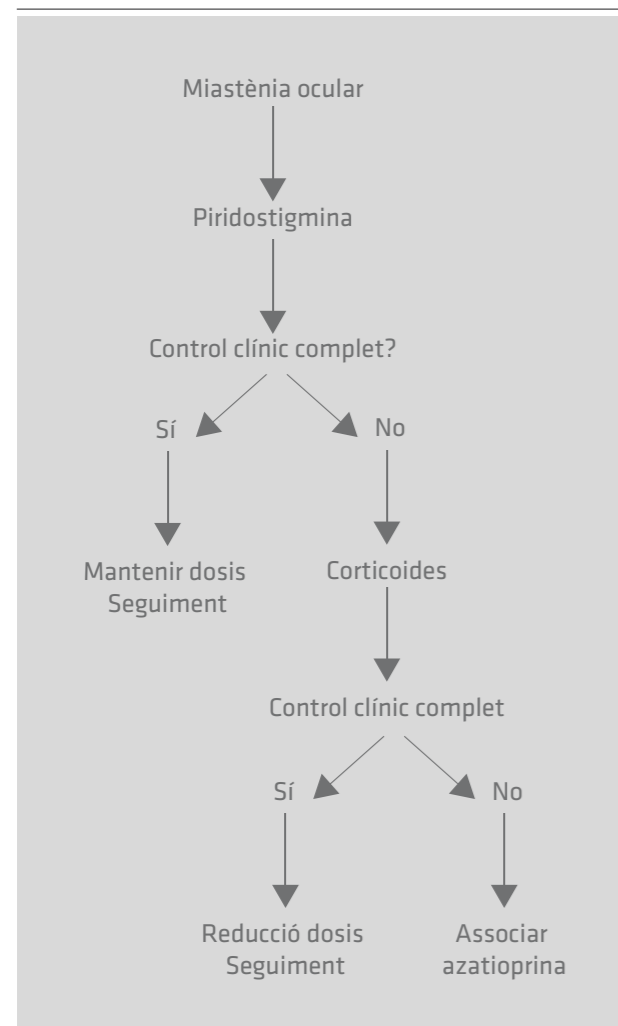
cap altre procés que no sigui la Miastènia Gravis. Existeix una correlació positiva entre els títols de l'anticòs i la gravetat de la clínica dels pacients. Els pacients afectes d'una miastènia MuSK positiva són clínicament molt homogenis i presenten símptomes bulbars de forma predominant, amb una severitat elevada (classes IIIB o IVB) i amb una alta freqüència de crisis respiratòries (Illa I et al.2005)

Finalment, en un 50% dels pacients amb miastènia ocular i en un 5-10% dels pacients amb una miastènia generalitzada no es detecten anticossos AChR ni MuSK. Aquest grup és considerat com una **miastènia seronegativa**. Les teories patogèniques són diverses i apunten cap a la possibilitat que existeixin títols molt baixos d'anticòs AChR no detectables amb les tècniques actuals o a la presència d'anticossos diferents encara no descrits (Vincent A et al. 2003).

S'han descrit en pacients amb MG altres anticossos, com per exemple els *anticossos antimúscul estriat*, descrits per Strauss al 1960 i que es detecten sobretot en aquells pacients afectes d'una miastènia associada a timoma, o els *anticossos anti-rianodina* presents en un 75% dels pacients associats a timoma. (Keesey JC, 2004).

Figura 2

Algoritme terapèutic en la miastènia ocular.



# 4.

## Proves complementàries

Una vegada establert el diagnòstic, recomanem una sèrie de proves complementàries per descartar processos associats a la malaltia.

La miastènia gravis s'associa freqüentment a altres malalties autoimmunes. Els trastorns de la funció tiroïdal, tant l'hipertiroïdisme com l'hipotiroïdisme, són els més freqüentment detectats, i és habitual la detecció d'anticossos antiperoxidasa tiroïdal o antitiroglobulina en el sèrum d'aquests pacients. Altres malalties associades són el *vítiligen*, el *lupus*, l'*artritis reumatoide* o l'*anèmia perniciosa*. En aquests casos és possible detectar anticossos antimucosa gàstrica. (Meriggioli MN, Sanders DB, 2004).

Cal realitzar un estudi d'imatge toràcic a tots els pacients per descartar la presència d'un timoma. Tant el Tc toràcic com la ressonància magnètica toràcica tenen una molt bona sensibilitat, si bé el Tc defineix millor les estructures tímiques, mentre que la ressonància permet diferenciar amb més claredat les estructures peritímiques, com el greix o les estructures vasculares, i així es descarta la seva invasió per part del timoma. (Meriggioli MN, Sanders DB, 2004).

La realització de proves funcionals respiratòries es reserva habitualment per a aquells pacients amb una miastènia generalitzada i en els quals existeixen símptomes o signes exploratoris de debilitat de la musculatura respiratòria.

# 5.

## Tractament

Una de les eines més útils per al seguiment dels pacients amb una MG que reben tractament farmacològic és l'escala de resposta terapèutica que va publicar la MGFA, la *Postintervention Status Scale* (veure taula IB), que permet avaluar en quina situació clínica es troba cada pacient i valorar de forma fàcil la seva progressió i resposta al tractament (Jaretzki A et al. 2000)

### 5.1. Tractament simptomàtic

Els fàrmacs anticolinesteràsics inhibeixen la degradació de l'acetilcolina a la unió neuromuscular per l'enzim acetilcolinesterasa i augmenten la seva disponibilitat per estimular els receptors d'acetilcolina i facilitar l'activació i contracció muscular. La **piridostigmina**, d'administració oral, és el més utilitzat, i se'n recomana una dosi inicial de 60 mg 3-4 vegades al dia, que es poden augmentar en funció de les necessitats fins a un màxim de 120 mg/4 hores. L'efecte terapèutic s'inicia als 15-30 minuts de l'administració i arriba al seu màxim a les 2 hores, els seus efectes no superen les 4-6 hores. La neostigmina, d'ús intramuscular, es reserva per als pacients amb impossibilitat d'administració oral, especialment casos de disfàgia greu. La seva vida mitjana és més curta, de 50-90 minuts si s'administra una dosi d'1 mg cada 4-6 hores. Aquests fàrmacs són normalment ben tolerats pels pacients; els efectes secundaris estan relacionats amb una hiperactivació muscarínica i nicotínica, els més habituals són el dolor abdominal, la diarrea, les fasciculacions i rampes musculars. Tots els met-



## Taula IV

### Nomenclatura de resposta terapèutica de la *Postintervention Status Scale* de la MGFA

|                                    |   |
|------------------------------------|---|
| <b>Remissió clínica (RC)</b>       | Absència de símptomes de MG durant més d'un any, sense haver rebut cap tipus de tractament en aquest període. L'exploració física no demostra cap tipus de debilitat, exceptuant debilitat aïllada de l'oclusió palpebral que s'accepta per aquest estatus. |
| <b>Remissió farmacològica (FR)</b> | Els mateixos criteris que la RC, però el pacient segueix prenent algun tipus de tractament per la MG. No s'accepta per aquest estatus que els pacients continuïn prenent anticolinesteràsics.   |
| <b>Manifestacions mínimes (MM)</b> | No existeixen símptomes o limitacions funcionals derivades de la malaltia, però l'exploració física demostra algun tipus de debilitat muscular lleu.  |
| <b>MM-0</b>                        | El pacient no pren cap tractament des de fa més d'un any.   |
| <b>MM-I</b>                        | El pacient segueix prenent algun tipus d'immunosupressors però no colinesteràsics.  |
| <b>MM-II</b>                       | El pacient pren anticolinesteràsics, dosis baixes (<120 mg/dia de piridostigmina) però cap immunosupressor almenys durant un any.   |
| <b>MM-III</b>                      | El pacient continua tractament amb algun tipus d'anticolinesteràsic i immunosupressors.   |
| <b>Milloria clínica (MC)</b>       | Existeix una millora substancial en els símptomes respecte a la situació prèvia al tractament, però el pacient no compleix criteris de MM.  |
| <b>Sense canvis (U)</b>            | No existeixen canvis substancials ni en la clínica ni en la medicació dels pacients.  |
| <b>Empitjorament (E)</b>           | Pacients que han arribat a complir criteris de RC, FR o MM però posteriorment han empitjorat notablement.   |
| <b>Mort per la MG</b>              | Pacients que han mort per culpa de símptomes derivats de la malaltia, per complicacions dels fàrmacs que es donen per la malaltia o bé 30 dies després de la timectomia.  |

ges que recreen aquestes medicacions han de conèixer que dosis massives d'anticolinesteràsics poden provocar una debilitat muscular generalitzada acompanyada de símptomes d'intoxicació muscarínica: sudoració, hipersialorrea, augment de les secrecions respiratòries, llagimeig, miosi, nàusees, vòmits i bradicàrdia mantinguda. Aquesta situació pot ser difícil de diferenciar d'una crisi miastènica, però, si bé l'administració d'edrofonil millora la debilitat a la crisi miastènica, no ho fa a la crisi colinèrgica (Díaz-Manera J et al. 2009). Si es presenta aquesta situació, és recomanable tenir el pacient en condicions de bona ventilació i suprimir durant unes 4-6 hores la medicació anticolinesteràsica.

No existeixen assajos randomitzats controlats amb placebo amb els fàrmacs anticolinesteràsics, però el gran nombre de sèries de casos clínics publicats i l'experiència clínica diària demostren un efecte objectiu sobre la debilitat muscular i, per tant, és un fàrmac recomanat pels comitès d'experts a l'inici del tractament en els pacients afectes d'una miastènia (només **estudis classe IV, grau de recomanació U**) (Skeie GO et al. 2010).

La majoria de pacients respon molt positivament al tractament, però s'ha reportat que la resposta clínica en el grup MuSK pot ser erràtica i no completa. Una sèrie publicada l'any 2005 va reportar que, si bé més del 90% de pacients amb una miastènia AChR-ab positiva i una miastènia seronegativa millorava amb el tractament, aquesta millora només s'objectivava en un 21% dels pacients MuSK. (Hatanaka Y et al. 2005).

## 5.2. Timectomia

La timectomia és un dels tractaments més freqüentment indicats en pacients afectes d'una miastènia gravis associada o no a timoma. Existeixen diverses tècniques quirúrgiques reportades per realitzar aquesta cirurgia (vegeu referència: Jaretzky A et al 2000) però la més utilitzada és la timectomia transesternal ampliada. La millora produïda per la cirurgia pot trigar fins a un any a aparèixer, i a vegades és difícil diferenciar entre la millora de la timectomia i la produïda per altres fàrmacs immunosupressors que puguin necessitar els pacients. La cirurgia és normalment ben tolerada pels pacients. La morbiditat peroperatòria és baixa quan es fa en centres amb experiència i els efectes secundaris més freqüents són el pneumotòrax, les infeccions respiratòries i de la ferida quirúrgica, les lesions del nervi frènic i la manca de consolidació de l'estern. Es recomana l'aplicació de fisioteràpia respiratòria de forma immediata després de la cirurgia per mantenir una correcta ventilació pulmonar i evitar la formació d'atelectasis.

Si bé no existeixen estudis randomitzats controlats amb placebo publicats, el *Quality Standard Subcommittee* de la *Academia Americana de Neurologia* va analitzar 28 treballs publicats entre els anys 1953 i 1998 que descrivien l'evolució clínica a 21 cohorts de pacients tractats o no amb timectomia (Gronseth GS, Barohn RJ, 2000). La majoria de sèries usaven timectomia transesternal i el seguiment va ser de 3 a 28 anys. El mateix comitè reconeixia que hi havia molts problemes metodològics als estu-

**La timectomia es recomana per a tots els pacients afectes d'una miastènia gravis associada a timoma i en els pacients amb una miastènia generalitzada AChR-ab i entre els 18 i 55 anys d'edat.**

dis, com ara la definició de remissió clínica, els criteris de selecció dels pacients i els fàrmacs concomitants prescrits durant el seguiment. En tot cas, en 18 de les 21 sèries tractades van presentar millora clínica, i en el grup de pacients tractats amb cirurgia, les probabilitats d'arribar a remissió clínica eren el doble, les probabilitats d'estar asimptomàtics era d'1,7 vegades més i les de millorar clínicament d'1,6 vegades més respecte als pacients no tractats amb cirurgia. Cap estudi va demostrar que la timectomia fos contraproductiva per a la bona evolució clínica dels pacients. Els pacients amb símptomes purament oculars no es beneficiaven de la cirurgia. L'edat dels pacients no influenciava en els resultats obtinguts, mentre que els pacients més greument afectes, classes III i IV, es beneficiaven més de la cirurgia amb una probabilitat d'arribar a remissió clínica de 3,7 vegades més que en els pacients no operats. Cal destacar que en aquests moments, un assaig randomitzat i doble cec promogut pel *National Institutes of Health (NIH)*, que compara timectomia més corticoides enfront de tractament amb corticoides, està en fase de reclutament.

La **timectomia** es recomana per a tots els pacients afectes d'una MG associada a timoma i en els pacients amb una miastènia generalitzada AchR-ab i entre els 18 i 55 anys d'edat (**evidència classe C**). La cirurgia no es recomana en els pacients MuSK donada l'absència de canvis histològics en els timus d'aquests pacients (**estudis classe IV, recomanació classe U**) (Díaz-Manera J et al. 2009). La indicació en els pacients seronegatius és més controvertida, si bé un estudi retrospectiu comparava la resposta a la timectomia de pacients amb MG generalitzada AchR positiva i pacients seronegatius sense trobar diferències significatives en la resposta clínica. El Comitè d'experts de la *Federació Europea de Societats Neurològiques (EFNS)* recomana la cirurgia també per a aquells pacients amb una miastènia generalitzada seronegativa (**recomanació classe U**) (Skeie GO et al. 2010).

### 5.3. Corticoides

Els corticoides són els immunosupressors recomanats com a primera opció terapèutica en les guies terapèutiques publicades per les diferents Societats Científiques i pels experts en la malaltia (Newsom-Davis J, 2003; Skeie JO et al. 2010). El fàrmac usat amb més freqüència és la **prednisona** per via oral. Es recomanen dues estratègies diferents per a l'administració de la medicació en funció de la clínica dels pacients.

La **primera opció terapèutica** es reserva als pacients amb una *miastènia generalitzada* i s'aconseïlla iniciar el tractament a la dosi d'1 mg/kg/dia fins a un màxim de 90 mg/dia. Aquesta dosi s'ha de mantenir de 4 a 8 setmanes, moment en què normalment s'objectiva una millora clínica notable. En aquest punt es recomana un pas progressiu, en 4-6 setmanes, de la medicació a dies alternatius, és a dir, fins administrar 1 mg/kg però cada 48 hores. En aquest punt s'inicia una reducció progressiva a un ritme de 5-10 mg/mes fins a arribar a la dosi mínima eficaç. Es pot produir un empitjorament dels símptomes miastènics, especialment del 7è al 10è dia d'administració, motiu pel qual es recomana ingressar i/o vigilar els pacients a l'inici de la corticoteràpia, especialment si els símptomes bulbars en són els predominants.

La **segona opció terapèutica** es reserva per a pacients amb una *miastènia ocular*, on s'aconseïlla iniciar la prednisona a dosis baixes, 15 mg/dia i augmentar setmanalment fins arribar al control terapèutic o a una dosi màxima de 60 mg/dia. Una vegada controlats els símptomes, es recomana passar la medicació a dies alternatius de forma progressiva i, a partir d'aquí, reduir a un ritme de 10 mg/mes fins arribar a la dosi mínima eficaç. En aquells pacients en els quals la dosi no pugui ser reduïda per sota dels 40 mg/48 hores a causa de la reaparició o empitjorament dels símptomes, es recomana associar un fàrmac immunosupressor de segona línia (Newsom-Davis J, 2003).

Els corticoides estan associats a un important nombre d'*efectes secundaris* que es poden dividir en efectes a curt i efectes a llarg termini. Els *efectes a curt termini* més freqüents són: hiperglicèmia, hipertensió, risc de glaucoma, retenció de líquids, augment de pes, l'arrodoniment facial o "cara de lluna plena", nerviosisme i ansietat, insomni i ocasionalment episodis de psicosis. A *llarg termini* destaquen l'osteoporosi, la necrosi avascular del cap de fèmur, les cataractes, les hemorràgies gastrointestinals, les perforacions gàstriques i la miopatia corticoide. L'osteoporosi ha de ser tractada amb suplementes de calci, vitamina D i bifosfonats (**evidència classe IV**) des que s'iniciï la teràpia amb corticoides. Es poden donar protectors gàstrics per evitar complicacions gastrointestinals (Díaz-Manera J et al. 2009).

Fins al moment actual s'han publicat quatre assajos randomitzats controlats amb placebo on s'administraven diferents tipus de corticoides a pacients afectes d'una miastènia generalitzada. D'aquests pacients, tan sols un únic estudi va demostrar una millora clínica significativa a les dues setmanes de l'administració endovenosa de metilprednisolona. Existeixen, però, nombroses publicacions de sèries de casos que han millorat amb corticoides. Entre 1984 i 1991 quatre estudis retrospectius van incloure un total de 422 pacients tractats amb corticoides per via oral, i reportaven una millora significativa al 75% dels pacients i una remissió clínica en un 34% dels pacients tractats. Cal destacar la metaanàlisi realitzada per la *Fundació Cochrane* l'any 2005, que evidenciava la situació paradoxal dels corticoides a la miastènia, ja que, tot i que es rezepten des de fa més de 80 anys, no existeix una evidència basada només en estudis randomitzats (**evidència classe B**). Els autors conclouien, però, que l'evidència que procedia dels estudis observacionals era suficientment important com per considerar poc ètic realitzar estudis randomitzats per valorar l'eficàcia dels corticoides enfront del placebo en l'actualitat (Schneider-Gold C et al. 2005).

### 5.4. Azatioprina

L'azatioprina és un fàrmac àmpliament utilitzat a les malalties immunomediades. Una vegada administrat, es metabolitza a 6-mecaptopurina, que inhibeix la síntesi de DNA i RNA, i interfeïx amb la funció dels limfòcits T. Per calcular la dosi òptima per a cada pacient, recomanem comprovar l'activitat de la tiopurina 5-metiltransferasa (TPMT), enzim que metabolitza l'azatioprina, si bé la dosi habitual acostuma a estar entre els 100 i 150 mg/dia, i es recomana la seva administració en monodosis matutines. L'inici de l'acció acostuma a ser retardat, normalment de 4 a 12 mesos després de l'administració de la medicació i l'efecte màxim es pot veure de 6 a 24 mesos després. Aquest fàrmac acostuma a ser ben tolerat, però símptomes secundaris com febre, malestar general, erupcions cutànies, nàusees i vòmits poden aparèixer fins en un 10% dels pacients els primers dies de l'administració. A llarg termini, els efectes secundaris més freqüents són la pancreatitis, l'hepatopatia, l'anèmia i la leucopènia. Recomanem realitzar una analítica al primer mes de l'administració del medicament i cada sis mesos, que inclogui funció hepàtica, lipasa i amilasa i recomptes hematològics. No hi ha dades suficients per recomanar el seu ús durant l'embaràs, però hi ha diferents casos publicats de pacients que han seguit el tractament sense que s'hagin reportat malformacions fetals (Newsom-Davis 2003).

L'any 1998, Palace i col·laboradors van publicar els resultats d'un assaig doble cec randomitzat amb placebo que comparava *azatioprina + prednisona* enfront de *prednisona sola*, i van demostrar que la duració de la milloria clínica era major i que les dosis necessàries per al manteniment dels pacients en aquest estat era menor en el grup tractat amb azatioprina i corticoides (Palace J et al. 1998). Així mateix, múltiples sèries de casos clínics han reportat la millora clínica de pacients tractats amb azatioprina sola o associada a corticoides (**evidència classe B**).

## 5.5. Ciclosporina

La ciclosporina inhibeix la proliferació i l'activació dels limfòcits T mitjançant un bloqueig de la calcineurina, proteïna relacionada amb múltiples processos intracel·lulars dels quals destaquen la producció de diverses interleucines com la IL-2.

És un fàrmac àmpliament utilitzat com a segona línia en pacients que no responen de forma completa a corticoides o en aquells on les dosis de corticoides no es poden reduir sense que els pacients empitjorin clínicament. La majoria d'autors prefereix prescriure el fàrmac després de l'ús de l'azatioprina, però en ocasions, especialment quan es necessita una resposta ràpida, es recomana el seu ús si no hi ha una resposta satisfactòria als corticoides.

S'inicia amb dosis de 50 mg/12 hores, i s'augmenta progressivament fins que es detecten nivells sanguinis d'entre 100 i 200. Els efectes de la medicació poden trigat de 2 a 4 mesos a ser observats, i es consideren els sis mesos com a límit màxim per dir que un pacient no respon a la medicació. La ciclosporina es tolera normalment bé, però poden aparèixer nombrosos efectes secundaris entre els quals els més freqüents són la hipertensió arterial, la cefalea i la hipercolesterolemia. La insuficiència renal pot presentar-se en relació amb l'administració del fàrmac, i es recomana un seguiment analític semestral per comprovar els nivells sanguinis de creatinina. Altres efectes secundaris associats a la medicació són la hipertricosi, la hiperplàsia gingival i la hiperuricèmia. S'ha descrit un increment de la incidència de neoplàsies renals en pacients tractats de forma crònica, i el fàrmac també està contraindicat durant l'embaràs i la lactància.

Existeixen dos assajos randomitzats i doble cec que valoren l'efectivitat de la ciclosporina, bé sola contra placebo, bé associada a prednisona contra prednisona sola (Tindall RS et al. 1987; Tindall RS et al. 1993). En tots dos casos el grup de pa-

cients tractats amb ciclosporina va demostrar un augment significatiu de la força muscular (**evidència classe A**). Aquests resultats es veuen recolzats per diversos assajos oberts que han reportat una millora significativa dels pacients tractats amb ciclosporina i seguits durant un o dos anys (Sathasivam S, 2008).

## 5.6. Micofenolat

El micofenolat inhibeix la replicació dels limfòcits B i T mitjançant un bloqueig de la síntesi de nucleòtids de guanosina. S'administra per via oral, inicialment 500 mg/12 hores de micofenolat mòfetil (MF) o 360 mg/12 hores de micofenolat sòdic (MS) i, després d'un mes, la dosi s'augmenta a 1.000 mg/12 hores de MF i 720 mg/12 hores de MS si ha estat ben tolerat i no han aparegut efectes secundaris. Es recomana administrar-lo amb l'estómac buit, d'una a dues hores abans dels menjars. El seu inici d'actuació és ràpid, i pot presentar-se una millora clínica dins del primer mes de tractament, però és recomanable esperar fins als sis mesos de tractament per considerar el pacient com a no responent a micofenolat. Els efectes secundaris més habituals són els gastrointestinals, especialment borborigme, que sol millorar amb el fraccionament de la dosi, les nàusees, la diarrea i els espasmes intestinals. Altres efectes freqüents són la cefalea episòdica, les infeccions virals de repetició i les reaccions cutànies. S'han descrit efectes teratogènics, especialment limfomes, i està contraindicat durant l'embaràs i la lactància.

Fins ara s'han publicat dos estudis randomitzats controlats amb placebo que han avaluat el paper del micofenolat en pacients amb miastènia generalitzada AchR-ab positiva que necessitaven dosis de prednisona superiors als 40 mg/48 hores. En cap dels dos estudis es va demostrar un efecte superior al placebo en la capacitat de disminuir les dosis de corticoides necessàries per mantenir una situació de manifestacions mínimes (Sanders DB et al. 2008). Existeixen, però, algunes sèries de

casos, i és també l'experiència dels autors d'aquestes guies, que reporten una adequada resposta en pacients fàrmacoresistents al micofenolat, motiu pel qual recomanem el seu ús com a fàrmac de segona línia en aquells pacients que no han respost o no han tolerat la cortisona, l'azatioprina o la ciclosporina (**recomanació classe U**).

## 5.7. FK506 (tacrolimus)

El mecanisme d'acció del tacrolimus és similar al de la ciclosporina: mitjançant un bloqueig de la calcineurina, inhibeix la proliferació i activació dels limfòcits T, però també activa la sortida de calci des del reticle sarcoplasmàtic i potencia la contracció dels músculs esquelètics. El fàrmac s'administra per via oral, les dosis inicials són de 0,1 mg/kg/dia repartits en dues preses diàries, i s'augmenta de forma progressiva fins a obtenir nivells sanguinis de 7-8 ng/mL. Cal administrar el fàrmac amb l'estómac buit: 1 hora abans o 2-3 hores després dels dinars. Els efectes secundaris més habituals estan relacionats amb el sistema nerviós: cefalea, tremolor, insomni i parestèsies a mans i peus, que poden ser secundàries a trastorns iònics, especialment del magnesi, però també poden ser ocasionades per una polineuropatia subjacent, motiu pel qual caldria suspendre la medicació. Altres efectes són la hiperglucèmia, la hipertensió arterial, les nàusees i els vòmits i els efectes nefrotòxics. Es recomana realitzar controls periòdics analítics amb recomptes hematològics, donat que hi ha la possibilitat de mielosupressió. S'han descrit efectes teratogènics i el fàrmac està contraindicat en cas d'embaràs o lactància.

Fins al moment actual no s'ha publicat cap assaig clínic doble cec randomitzat amb placebo en pacients afectes de MG amb aquest fàrmac. Les dades que donen suport al seu ús es basen en un estudi obert randomitzat publicat l'any 2005 (Nagane Y et al. 2005). En aquest estudi es comparava la resposta clínica de pacients *de novo* tractats

amb *prednisona i tacrolimus* enfront de *prednisona i placebo*, i s'observava, d'una banda, un menor període necessari per adquirir un estatus de manifestacions mínimes, i de l'altra, dosis de cortisona menors a llarg termini en el grup tractat amb tacrolimus. Així mateix, existeixen diverses sèries de casos que mostren un efecte positiu en pacients amb resposta incompleta a corticoides o en aquells que, malgrat haver respost de forma correcta, sofreixen efectes secundaris importants amb la ciclosporina (Ponseti JM et al. 2008). Els autors recomanem el seu ús com a fàrmac de segona línia en aquells pacients que no han respost o no han tolerat la cortisona o la seva associació amb azatioprina o ciclosporina (**recomanació classe C**).

## 5.8. Metotrexat

El seu mecanisme d'actuació està relacionat amb la inhibició de l'enzim dihidrofolat reductasa, que bloqueja la replicació del DNA i impedeix la divisió dels limfòcits B i T. S'administra per via oral en dosis de 20 mg/setmana repartits en tres dosis, que es donen cada 12 hores en dos dies consecutius. Els efectes secundaris més habituals són les nàusees, especialment en els dies que es pren la medicació, l'alopecia i els efectes mielosupressors, que es poden reduir si s'administra conjuntament àcid fòlic. El seu ús crònic pot produir fibrosi pulmonar, motiu pel qual es recomana realitzar una radiografia de tòrax cada 6-12 mesos. L'inici de l'efecte terapèutic és a partir del tres mesos de l'administració, però s'han reportat respostes que poden aparèixer fins a 10 mesos després d'iniciar-se el tractament.

La recomanació de metotrexat es basa únicament en l'opinió d'experts, ja que no existeixen assajos randomitzats ni sèries de casos suficientment àmplies publicades fins al moment actual. Els autors recomanem el seu ús com a tercera línia en pacients sense resposta a la resta de fàrmacs immunosupressors descrits prèviament (Art IK et al. 2007) (**recomanació classe U**).

## 5.9. Ciclofosfamida

La ciclofosfamida és un agent alquilant àmpliament utilitzat en el tractament de neoplàsies. Bloqueja la replicació del DNA i impedeix la proliferació de cèl·lules que tenen una alta taxa de divisió, com per exemple les hematològiques, gastrointestinals o les cèl·lules dels epitelis urològics. Els seus efectes sobre la miastènia es deuen al bloqueig de la replicació dels limfòcits B i T. Existeixen diferents protocols d'administració possible. El *primer protocol* consisteix en l'administració mensual de polsós de ciclofosfamida, de 750 a 1.000 mg/m<sup>2</sup> per via endovenosa. El *segon protocol* consisteix en una administració a altes dosis, 50 mg/kg/dia per quatre dies, situació que indueix a una ablació del moll d'os i fa necessari l'ús de factors de maduració granulocítica per recuperar l'aplàsia medul·lar produïda. El tercer és l'administració a dosis baixes, de 50 a 100 mg/24 hores per via oral. (Díaz-Manera J et al. 2009) (**recomanació classe U**).

El fàrmac està associat a efectes secundaris potencialment greus, com per exemple les cistitis hemorràgiques, la mielosupressió i les neoplàsies de l'endoteli urotelial. Per aquest motiu recomanem l'ús d'aquest fàrmac només en pacients greument afectes (classes IV i V de la *classificació de la NYHA*) que no han respost a cap dels fàrmacs que s'han comentat prèviament.

## 5.10. Rituximab

El rituximab és un anticòs monoclonal anti-CD20 utilitzat amb freqüència als limfomes i leucèmies de cèl·lules B. Pel seu efecte específic sobre aquestes cèl·lules, s'ha utilitzat en diverses malalties immunològiques, entre les quals s'inclou la miastènia. Existeixen diferents protocols d'administració, però el més habitualment utilitzat és de 375 mg/m<sup>2</sup> per setmana, durant 4 setmanes, seguit d'una dosi de record a les 8 setmanes de l'inici. Els

efectes secundaris més habituals estan relacionats amb la infusió endovenosa, i pot aparèixer en ocasions febre, calfreds, prurit generalitzat i, en ocasions, reaccions de tipus al·lèrgic que es poden evitar administrant 100 mg d'hidrocortisona per via endovenosa 30 minuts abans de la infusió. Si bé l'experiència amb el fàrmac és a curt termini, el seguiment no supera els cinc anys en cap pacient publicat, i no s'han descrit efectes secundaris a llarg termini, ni augment en el risc d'infeccions. S'ha de considerar, però, el risc de *leucoencefalopatia multifocal progressiva* que, si bé s'ha reportat a altres malalties tractades amb el fàrmac, mai no ha estat reportada en pacients afectes de MG.

S'han publicat diverses sèries de pacients greument afectes, fàrmacoresistents tractats amb rituximab, i s'ha reportat en general una bona resposta al fàrmac, especialment en els pacients MuSK positius (Illa I et al. 2008). Com que l'experiència amb el fàrmac és a curt termini i no existeixen estudis randomitzats amb placebo, recomanem el seu ús únicament en pacients fàrmacoresistents que presenten una miastènia greu, classes IV o V de la MGFA (**recomanació classe U**).

## 5.11. Tractament immunomodulador: immunoglobulines i plasmafèresi.

Les **immunoglobulines endovenoses** (IvIg) s'utilitzen des de fa més de 25 anys en el tractament de diverses malalties immunomediades. Actuen a diferents nivells de la resposta immune: s'uneixen als components del complement activat i als anticossos per neutralitzar-los, modulen l'efecte de citoquines proinflamàtores, inhibeixen diverses vies de senyalització intracel·lular i bloquegen el desplaçament cel·lular mitjançant la inhibició de molècules d'adhesió. La seva administració és endovenosa a dosis de 2 g/kg de pes repartits en 5 dies. És un fàrmac habitualment ben tolerat, però els efectes secundaris lleus són

molt habituals i inclouen: cefalea, febre durant la infusió, reaccions cutànies, sensació de calfreds i miàlgies; aquests dos darrers efectes depenen de la velocitat d'infusió. Es poden presentar de forma ocasional efectes més seriosos com meningitis asèptica i trombosi venosa o arterial: infarts de miocardi, trombosi venosa profunda o infarts retinians. S'han descrit reaccions anafilàctiques greus en pacients afectes d'un dèficit d'IgA. Basats en la nostra experiència personal recomanem l'ús habitual d'heparina subcutània durant els dies que duri la infusió. Així mateix, si la cefalea és habitual i limita l'ús de les immunoglobulines, l'administració d'AINES cada 8 hores de forma prèvia (2-3 dies abans de l'inici) i durant els dies que dura la infusió pot evitar-ne la presència o disminuir-ne la intensitat (Gold R et al. 2007).

L'efecte terapèutic de la **plasmafèresi** (PE) es basa en l'eliminació de partícules grans del plasma, inclosos autoanticossos, immunocomplexos i mediadors de la inflamació. Es recomanem de 5 a 7 sessions de plasmafèresi, que es realitzen en dies alterns. Els efectes secundaris més habituals es relacionen amb la canalització d'una via venosa central, normalment la subclàvia, i inclouen el pneumotòrax, les infeccions de la ferida o les trombosis venoses, però d'altres estan en relació amb els fluids que s'utilitzen (poden produir hipocalcèmia o alteracions a l'equilibri àcid-base) o amb l'ús d'anticoagulants (poden presentar-se sagnats).

Les IvIg i la plasmafèresi es reserven per determinades situacions especials en el maneig dels pacients afectes de MG. La indicació habitual és en pacients afectes d'una crisi miastènica o d'una descompensació molt greu de la malaltia. La majoria d'assajos randomitzats controlats amb placebo s'han realitzat en aquesta situació i indiquen un clar benefici del tractament respecte al placebo (**evidència de classe A**) sense que hi hagi diferències significatives entre l'ús de PE o d'IvIg. Altres indicacions habituals d'aquests tractaments són la preparació dels pacients per un acte quirúrgic, habitualment la timectomia, o com a tractament

ràpid de pacients en els quals s'ha començat un fàrmac immunosupressor i encara no ha passat el temps suficient per evidenciar-ne un efecte terapèutic. En aquests casos, la indicació està basada en l'opinió d'experts i casos clínics reportats (**evidència de classe C**). Finalment, no existeixen dades que suportin l'ús d'aquestes medicacions com a tractament continuat dels pacients amb MG a llarg termini (Illa I, 2005).

No existeixen diferències significatives a priori entre les IvIg i la PE, però normalment s'indiquen les IvIg en primer lloc per la facilitat de l'administració i per la disponibilitat de la medicació, així com per la menor taxa d'efectes secundaris. S'han reportat casos de resposta a PE en pacients que no havien millorat després del tractament amb IvIg (**evidència classe U**) (Díaz-Manera J et al. 2009).

# 6.

## Recomanacions generals i escenaris de tractament

Abans d'iniciar el tractament amb immunosuppressors en pacients afectes de malalties immunomediades s'han de tenir en consideració una sèrie de punts importants. És fonamental que el diagnòstic de la malaltia estigui ben establert, especialment en aquells pacients amb una miastènia seronegativa, ja que el diagnòstic se centrarà en una bona història clínica i en la demostració d'una alteració de la transmissió neuromuscular. La selecció d'un o altre tractament s'ha de fer en funció d'una balança entre els símptomes del pacient i els potencials efectes secundaris de les medicacions. És important que tant el pacient com el metge coneguin bé què poden esperar de cada una de les medicacions: quin és el temps necessari perquè comenci l'efecte terapèutic, quins són els efectes secundaris més habituals i quin grau de millora es pot esperar en cadascuna de les medicacions. Finalment, l'elecció d'un determinat immunosuppressor es pot basar també en l'experiència i coneixement que el neuròleg tingui dels fàrmacs (Díaz-Manera J et al. 2009).

### Miastènia ocular

En pacients afectes d'una **miastènia ocular** recomanem l'ús de **piridostigmina** com a primer fàrmac, inicialment amb dosis de 60 mg/8 hores, que es poden augmentar fins a la resolució dels símptomes o fins a una dosi màxima de 120

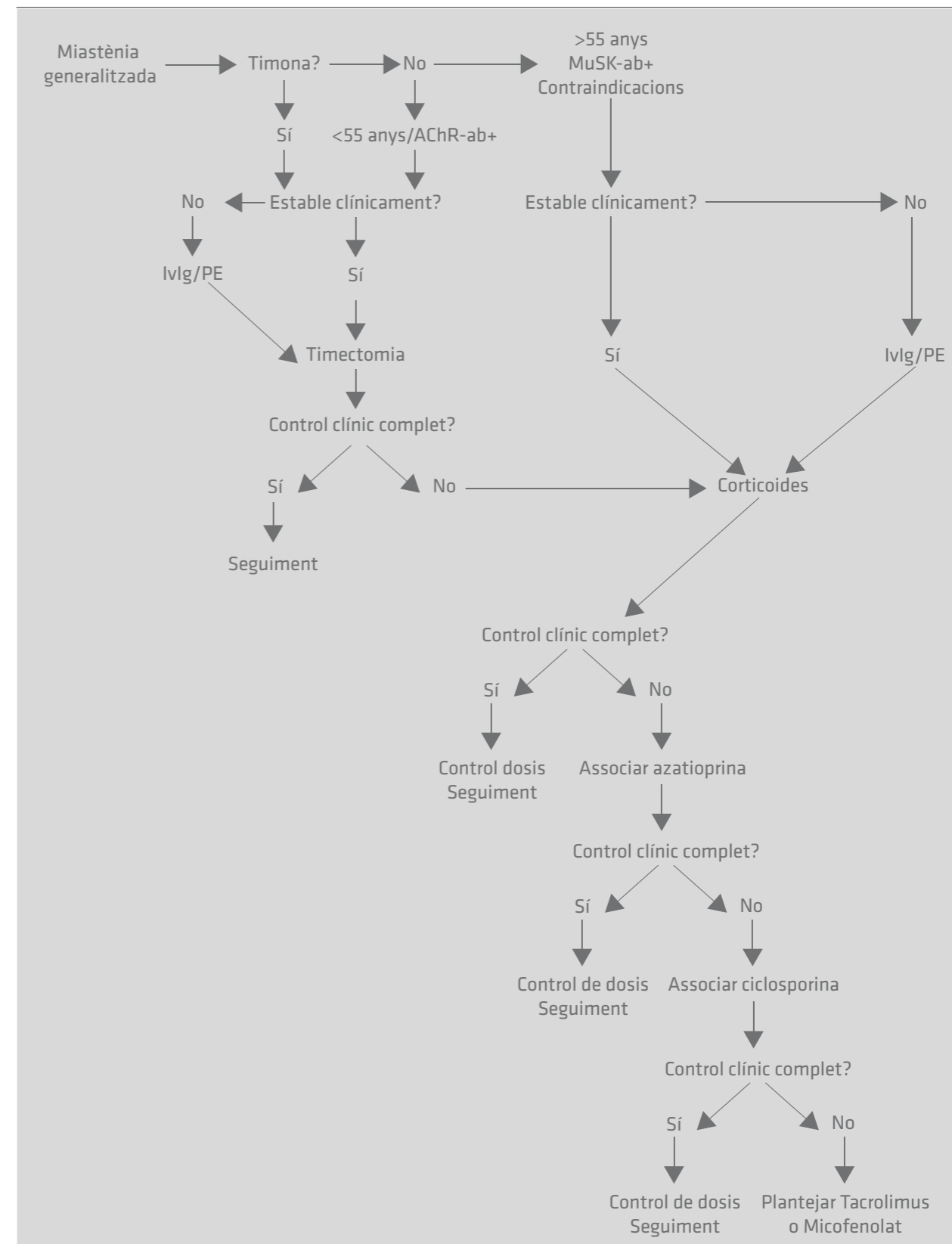
mg/4 hores. Generalment, un 30% dels pacients respondran de forma completa a aquest tractament. La timectomia no està indicada en aquest grup de pacients. Si no existeix una millora completa amb anticolinesteràsics, especialment si els símptomes són greus, l'ús d'immunosuppressors està ben indicat. La **prednisona** és el tractament de primera línia usat. Es recomana iniciar a dosis de 15 mg/dia per via oral i augmentat setmanalment a raó de 5-10 mg/dia fins a la resolució dels símptomes o fins a la dosi màxima de 60 mg/dia. Una vegada s'ha arribat a la dosi òptima o a la dosi màxima, es recomana mantenir el tractament durant 4-6 setmanes i iniciar en aquest punt el pas de la medicació a dies alterns, per continuar posteriorment el descens progressiu de les dosis. La majoria dels pacients responen a corticoides, però en aquells casos on els símptomes no es controlin de forma completa, les dosis de prednisona necessària siguin superiors als 40 mg/48 hores o els efectes secundaris siguin intolerables, es recomana afegir **azatioprina** com a primer fàrmac de segona línia. Aquesta combinació és normalment efectiva, i són pocs els casos que no hi responen. En cas de no resposta a aquesta medicació, existeixen casos publicats de resposta a la combinació de **prednisona i ciclosporina** o **prednisona i micofenolat** (Evoli A et al. 2001).

### Timoma

S'ha de descartar l'existència d'un timoma en tots els pacients afectes d'una MG, especialment si existeixen anticossos AchR-ab positius, mitjançant un Tc o RM toràcica. La timectomia es recomana com a primera elecció terapèutica si no existeixen contraindicacions mèdiques o anestèsiques. La **quimioteràpia** i la **radioteràpia** estan indicades en aquells casos en què es demostra una invasió de la càpsula tímica o del greix peritímic pel tumor. Recomanem l'ús **d'IvIG o PE** dues setmanes abans de la cirurgia només en aquells pacients greument afectes. Si

Figura 3

Algoritme terapèutic en la miastènia generalitzada



existeixen contraindicacions mèdiques, els pacients rebutgen la cirurgia o en pacients d'edat avançada, la radioteràpia pot ser un tractament alternatiu (Newsom-Davis J, 2003). En la nostra experiència, la miastènia associada a un timoma acostuma a ser més agressiva i de més difícil control terapèutic, però l'ús d'immunosupressors en aquests pacients ha millorat de forma considerable el seu pronòstic a llarg termini.

## Miastènia generalitzada

En aquells pacients afectes d'una **miastènia generalitzada no associada a timoma**, recomanem **anticolinesteràsics** com a fàrmac de primera elecció. Administrem piridostigmina a dosis inicials de 60 mg/6-8 hores, i es pot augmentar la dosi en funció de la resposta obtinguda. La **ti-mectomia** està indicada en pacients menors de 55 anys amb una miastènia seropositiva AchR-ab positiva, i es recomana habitualment una timectomia transesternal extensa com a tècnica quirúrgica idònia (Jaretzki A et al. 2000). La millora amb la cirurgia, si es presenta, ho fa durant el primer any, però alguns pacients continuen millorant durant el segon i tercer any de la timectomia. En aquells pacients on la timectomia no està indicada (majors de 55 anys, pacients amb miastènia MuSK-ab positiva), aquells que no accepten la cirurgia, els que tenen una situació clínica greu o en els que la millora obtinguda ha estat parcial, es recomana la **prednisona** com a primera opció terapèutica (Newsom-Davis J, 2003; Díaz-Manera J et al. 2009). Recomanem iniciar el tractament a dosis d'1 mg/kg/dia fins a un màxim de 90 mg/dia per via oral i ingressar o vigilar tots els pacients durant els 10 primers dies de tractament per controlar l'empitjorament que es pugui presentar. Aquesta dosi s'ha de mantenir durant 1-2 mesos i posteriorment iniciar un pas progressiu de la medicació a dies alterns. Una vegada la medicació es dona cada 48 hores, es recomana disminuir progressivament les dosis, a un ritme de 5-10 mg/mes, fins a la dosi mínima eficaç. Recomanem administrar suplementes de calci, vita-

mina D i bifosfonats en tots els pacients tractats amb corticoides. En la nostra experiència, més d'un 90% dels pacients presentarà algun tipus de resposta al tractament amb corticoides, però en aquells pacients que no responen de forma completa a la prednisona, o si la dosi necessària per mantenir un estat de MM és superior a 40 mg/48 hores o si existeixen efectes secundaris indesitjables, recomanem l'associació d'**azatioprina**. L'objectiu en aquests casos és millorar el control dels símptomes miastènics per poder continuar amb el descens progressiu de les dosis de prednisona. L'azatioprina pot ser el fàrmac immunosupressor de primera línia en pacients d'edat avançada o en els que la prednisona està contraindicada. En aquells pacients que no responen a aquesta combinació després de com a mínim 8 mesos de tractament, recomanem associar **prednisona i ciclosporina**. La resposta a la ciclosporina acostuma a ser més ràpida, de manera que el seu ús pot ser preferible al de l'azatioprina en pacients greument afectes. Si no s'objectiva una resposta clínica adequada, s'associa la **cortisona a mico-fenolat o tacrolimus**. En aquells pacients afectes d'una miastènia lleu o moderada (classes II i III de la MGFA) que no responen a les combinacions anteriorment esmentades es poden utilitzar infusions periòdiques d'**immunoglobulines** o cicles de **plasmafèresi**. Reservem l'ús de **rituximab** o **ciclofosfamida** en aquells pacients greument afectes (classes IV o V de la MGFA) que no han respost a cap de les combinacions prèviament esmentades.

## Bibliografia

ARAGONÈS, J. M.; BOLIBAR, I. [et al.] (2003). *Myasthenia gravis: a higher than expected incidence in the elderly*. Neurology **60**(6): 1024-6.

ART, I. K.; SATHASIVAM, S. [et al.] (2007). *Immunosuppressive agents for myasthenia gravis*. Cochrane Database Syst Rev(4): CD005224.

BURNS, T. M.; CONAWAY, M. [et al.] (2010). *The MG Composite: A valid and reliable outcome measure for myasthenia gravis*. Neurology **74**(18): 1434-40.

DÍAZ-MANERA, J.; ROJAS-GARCÍA, R. [et al.] (2007). *Antibodies to AChR, MuSK and VGKC in a patient with myasthenia gravis and Morvan's syndrome*. Nat Clí Pract Neurol **3**(7): 405-10.

DÍAZ-MANERA, J.; ROJAS-GARCÍA, R. [et al.] (2009). *Treatment strategies for myasthenia gravis*. Expert Opin Pharmacother **10**(8): 1329-42.

EVOLI, A.; BATOCCHI, A. P. [et al.] (2001). *Therapeutic options in ocular myasthenia gravis*. Neuro-muscul Disord **11**(2): 208-16.

GOLD, R., STANGEL, M. [et al.] (2007). *Drug Insight: the use of intravenous immunoglobulin in neurology-therapeutic considerations and practical issues*. Nat Clí Pract Neurol **3**(1): 36-44.

GRONSETH, G. S.; BAROHN R. J. (2000). *Practice parameter: thymectomy for autoimmune myasthenia gravis (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology*. Neurology **55**(1): 7-15.

HATANAKA, Y.; HEMMI, S. [et al.] (2005). *Non-responsiveness to anticholinesterase agents in patients with MuSK-antibody-positive MG*. Neurology **65**(9): 1508-9.

ILLA, I. (2005). *IVIg in myasthenia gravis, Lambert Eaton myasthenic syndrome and inflammatory myopathies: current status*. J Neurol **252** Suppl 1: I14-8.

ILLA, I.; DIAZ-MANERA, J. [et al.] (2008). *Sustained response to Rituximab in anti-AChR and anti-MuSK positive Myasthenia Gravis patients*. J Neuroimmunol **201-202**: 90-4.

ILLA, I.; DIAZ-MANERA, J. A. [et al.] (2005). *["Seronegative" myasthenia gravis and antiMuSK positive antibodies: description of Spanish series]*. Med Clí (Barc) **125**(3): 100-2.

JARETZKI, A.; 3RD; BAROHN, R. J. [et al.] (2000). *Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America*. Neurology **55**(1): 16-23.

KEESEY, J. C. (2004). *Clinical evaluation and management of myasthenia gravis*. Muscle Nerve **29**(4): 484-505.

MCCONVILLE, J.; FARRUGIA, M. E. [et al.] (2004). *Detection and characterization of MuSK antibodies in seronegative myasthenia gravis*. Ann Neurol **55**(4): 580-4.

MERIGGIOLI, M. N.; SANDERS, D. B. (2004). *Myasthenia gravis: diagnosis*. Semin Neurol **24**(1): 31-9.

- NAGANE, Y.; UTSUGISAWA, K. [et al.] (2005). *Efficacy of low-dose FK506 in the treatment of Myasthenia gravis-a randomized pilot study*. *Eur Neurol* **53**(3): 146-50.
- NEWSOM-DAVIS, J. (2003). *Therapy in myasthenia gravis and Lambert-Eaton myasthenic syndrome*. *Semin Neurol* **23**(2): 191-8.
- PALACE, J.; NEWSOM-DAVIS, J. [et al.] (1998). *A randomized double-blind trial of prednisolone alone or with azathioprine in myasthenia gravis*. *Myasthenia Gravis Study Group*. *Neurology* **50**(6): 1778-83.
- PONSETI, J. M.; GÁMEZ, J. [et al.] (2008). *Tacrolimus for myasthenia gravis: a clinical study of 212 patients*. *Ann N Y Acad Sci* **1132**: 254-63.
- SANDERS, D. B.; ART, I. K. [et al.] (2008). *Han international, phase III, randomized trial of mycophenolate mofetil in myasthenia gravis*. *Neurology* **71**(6): 400-6.
- SATHASIVAM, S. (2008). *Steroids and immunosuppressant drugs in myasthenia gravis*. *Nat Clin Pract Neurol* **4**(6): 317-27.
- SCHLUEP, M.; WILLCOX, N. [et al.] (1987). *Acetylcholine receptors in human thymic myoid cells in situ: han immunohistological study*. *Ann Neurol* **22**(2): 212-22.
- SCHNEIDER-GOLD, C.; GAJDOS, P. [et al.] (2005). *Corticosteroids for myasthenia gravis*. *Cochrane Database Syst Rev*(2): CD002828.
- SKEIE, G. O.; APOSTOLSKI, S. [et al.] (2010). *Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders*. *Eur J Neurol* **17**(7): 893-902.
- TINDALL, R. S.; PHILLIPS, J. T. [et al.] (1993). *A clinical therapeutic trial of cyclosporine in myasthenia gravis*. *Ann N Y Acad Sci* **681**: 539-51.
- TINDALL, R. S.; ROLLINS, J. A. [et al.] (1987). *Preliminary results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial of cyclosporine in myasthenia gravis*. *N Engl J Med* **316**(12): 719-24.
- TRONTELJ, J. V.; STALBERG, E. (1992). *Jitter measurement by axonal micro-stimulation. Guidelines and technical notes*. *Electroencephalogr Clín Neurophysiol* **85**(1): 30-7.
- VINCENT, A.; BOWEN, J. [et al.] (2003). *Seronegative generalised myasthenia gravis: clinical features, antibodies, and their targets*. *Lancet Neurol* **2**(2): 99-106.
- VINCENT, A.; PALACE, J. [et al.] (2001). *Myasthenia gravis*. *Lancet* **357**(9274): 2122-8.