



CASO CLÍNICO

Miastenia gravis y solifenacina: a propósito de un caso

Raúl Marcos Hierro, Residente (R) 1º de MFyC (Medicina Familiar y Comunitaria) del Centro de Salud (CS) de Segorbe.

Eduardo Pla Almendros, R1 CS MFyC Altura.

Nuria Orozco Mossi, adjunta de MFyC CS Segorbe.

Maria Gallardo García, R2 MFyC CS Segorbe.

Elena Górriz León, R2 MFyC CS Segorbe.

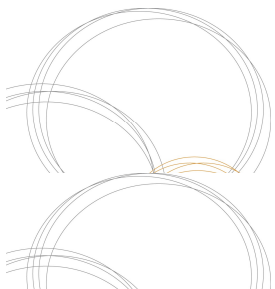
Ainoa González Casañ, R2 MFyC CS Altura.

Contacto: Nuria Orozco mossi. nuriaorozcomossi@gmail.com

Citar como: Marcos Hierro R, Pla Almendros E, Orozco Mossi N, Gallardo García M, Górriz García E, González Casañ A, *Miastenia gravis y solifenacina*. fml. 2022; 27 (1): 4p

Resumen

La miastenia gravis es una enfermedad autoinmune caracterizada por debilidad y fatiga muscular localizada o generalizada, que puede permanecer latente mientras no exista un factor que desencadene la clínica. Las exacerbaciones miasténicas se han relacionado con múltiples causas como las infecciones, estrés o algunos fármacos. La solifenacina es un fármaco empleado en el tratamiento de los síntomas de incontinencia relacionados con la hiperactividad vesical. Según la Agencia Española del Medicamento, está contraindicado en pacientes afectados de miastenia gravis¹ ya que, algunos estudios la han relacionado con crisis miasténicas mayoritariamente de carácter leve.





Enfermedad actual

Paciente de 80 años acude por ptosis palpebral derecha de tres meses de evolución. Dos semanas antes de acudir a consulta de atención primaria aprecia empeoramiento de la ptosis derecha, que se acompaña de ptosis izquierda, voz gangosa y claudicación mandibular durante la masticación de comida sólida. Todo ello se agrava a lo largo del día. Este empeoramiento lo relaciona con la introducción de solifenacina, un antagonista competitivo específico del receptor colinérgico.

Antecedentes personales

Paciente independiente para las actividades de la vida diaria, sin deterioro cognitivo. Hipertenso en tratamiento con valsartan/amlodipino 160/5 mg cada 24 horas y eplerenona 10 mg cada 24 horas, diabético tipo 2 bien controlado con metformina 850 mg cada 24 horas, hiperuricemia asintomática en tratamiento con alopurinol 100 mg cada 24 horas y exfumador desde hace 5 años. No reacciones adversas medicamentosas conocidas. Niega consumo de tóxicos.

Exploración física

Exploración neurológica: paciente consciente y orientado en las tres esferas, sin afasia ni disartria, sin signos de meningismo ni focalidad aparente. Pupilas isocóricas y normorreactivas, ptosis parcial de ojo derecho que ante fatigabilidad se hace completa y ptosis leve en ojo izquierdo. Resto de exploración de pares craneales sin alteraciones. Fuerza 5/5, 30 palmadas y 15 sentadillas sin fatiga. Marcha normal y en tándem sin desviaciones. No disidiadococinesias ni disimetrías, sin alteraciones de fuerza ni sensibilidad en miembros superiores ni inferiores, con reflejos

motores normales excepto los aquíleos, que aparecen abolidos.

Diagnóstico diferencial

Ptosis aponeurótica, ictus, síndrome de Horner, distrofia miotónica de Steinert, miastenia gravis.

Pruebas complementarias durante el ingreso

- Test de Tensilon (edrofonio) positivo.
- Electromiografía: estimulación eléctrica repetitiva y de SFEMG y jitter de difícil interpretación por oscilaciones pero que muestra hallazgos compatibles con posible presencia de trastorno postsináptico de la transmisión neuromuscular.
- Hemograma y bioquímica sin alteraciones relevantes.
- Anticuerpos antirreceptores de acetilcolina y anti-titina positivos.
- Marcadores tumorales negativos.
- Resonancia magnética cerebral: atrofia cortico-subcortical cerebral con aumento del tamaño subaracnoideo. Leve hiperintensidad de señal de sustancia blanca periventricular en relación con leucoaraiosis.
- Resonancia magnética de columna cervical: signos de espondiloartrosis cervical con deshidratación discal, proliferaciones osteofitarias posteriores en los cuerpos vertebrales e hipertrofia leve de elementos posteriores que en el segmento C3-C4 condicionan estenosis moderada del canal.
- TC toracoabdominopélvico con contraste sin alteraciones.

Diagnóstico y tratamiento

Exacerbación aguda de miastenia gravis probablemente por solifenacina. El paciente es

tratado con un ciclo de inmunoglobulinas 0,4g/kg 5 dosis y posterior corticoterapia ascendente. Al alta se añade piridostigmina 60 mg cada 8 h. Se analizó la causalidad entre la administración del fármaco y la generación del acontecimiento mediante el algoritmo de Naranjo obteniendo una puntuación de 5 lo que indica una probable relación entre la solifenacina y el agravamiento de la miastenia gravis por lo que se notificó la sospecha al Sistema Español de Farmacovigilancia. Dada la severidad de la clínica no se pudo reintroducir el fármaco para ver si efectivamente había sido el desencadenante de la crisis.

Discusión

La miastenia gravis (MG) es una enfermedad autoinmune, que tiene como característica principal la fatiga y debilidad muscular que puede estar localizada a ciertos grupos musculares o puede ser generalizada, siendo de predominio proximal y de curso fluctuante. Presenta una incidencia de 8 a 10 casos por millón de personas².

A nivel fisiopatológico, parece que existe un fallo en la regulación de la respuesta inmunitaria que interferiría con la tolerancia de células B y de las células T ocasionando una respuesta intensa anticuerpo-dependiente contra los receptores de acetilcolina de la unión neuromuscular².

La solifenacina es un antagonista competitivo específico del receptor colinérgico, concretamente del subtipo M3, implicado predominantemente en la contracción del músculo liso detrusor de la vejiga. La vejiga urinaria está inervada por nervios colinérgicos parasimpáticos. La acetilcolina contrae el músculo liso detrusor mediante los receptores muscarínicos, dentro de los cuales el subtipo M3 está implicado de forma predominante. Ello explica su uso en el tratamiento de la incontinencia urinaria. Sin embargo, el uso de la solifenacina

puede desencadenar crisis miasténicas en pacientes con miastenia gravis³.

El fallo a nivel de la unión muscular en estos pacientes ocasiona una reducción de la respuesta a nivel de la membrana postsináptica pero el exceso de acetilcolina que se libera de forma fisiológica puede compensar esta reducción temporalmente. Si se administra un fármaco con efecto anticolinérgico como la solifenacina, al competir de forma directa con el neurotransmisor, puede dificultar la correcta transmisión del impulso nervioso, reduciendo la amplitud de los potenciales de acción y originando una crisis en pacientes con enfermedad de base³.

El diagnóstico de MG se basa en el cuadro clínico compatible junto con los resultados de pruebas complementarias (test de reversión, anticuerpos, test neurofisiológicos y pruebas de imagen). Ha de realizarse una historia clínica exhaustiva junto con una exploración neurológica completa.

La prueba de Tensilon o Edofronio consiste en la administración de cloruro de edrofonio. Generalmente se le pide al paciente que haga un esfuerzo que genere fatiga muscular como parpadear 100 veces y posteriormente se administra 2 mg vía intravenosa y en caso de que no exista hipersensibilidad a los 60 segundos se administran otros 2 mg más hasta que los síntomas mejoren. Suelen mejorar a los 4-6 mg. Al ser un fármaco anticolinesterásico inhibe la descomposición de la acetilcolina y se produce una estimulación muscular más marcada con mejoría franca de la debilidad muscular a los 30-60 seg, volviendo a las condiciones basales a los 4-5 minutos⁴.

La presencia de anticuerpos dirigidos contra el receptor de acetilcolina (AChR) supone el estudio más específico en el diagnóstico de la miastenia gravis encontrándose aproximadamente entre un

74-88% de las formas generalizadas y cerca del 50% en las oculares puras. Éstos actúan bloqueando sitios de unión colinérgica produciendo una alteración en la hendidura sináptica y distorsión de ésta mediante daño producido por el complemento⁵.

Los pacientes con miastenia gravis asociada a timoma pueden mostrar patrones distintos de anticuerpos. Casi todos los pacientes con timoma producen anticuerpos que reaccionan con una proteína del músculo estriado llamado titina la cual está involucrada en el ensamblaje muscular y contribuye a la capacidad del músculo para retroceder después de la estimulación. Los anticuerpos anti-Titina tienen una sensibilidad y especificidad del 95% para el diagnóstico de timoma aunque su presencia no confirma la presencia del tumor⁶.

De las pruebas neurofisiológicas existe la electromiografía de fibra única y la estimulación repetitiva del nervio que es el estudio más utilizado. Se estimula a frecuencias de 2-5 Hz por 5 segundos al menos a dos nervios motores, uno distal y uno proximal. En caso de existir una disminución de la amplitud del potencial en la placa terminal de al menos un 10% se considera la prueba positiva.²

Se recomienda también buscar patología tumoral, sobre todo a nivel del timo

El tratamiento se sustenta en tres pilares: tratamiento con fármacos inhibidores de la acetilcolinesterasa (piridostigmina), inmunoterapia (corticoides o fármacos biológicos).

Los fármacos inhibidores de la acetilcolinesterasa proporcionan tratamiento sintomático constituyendo la terapia base sintomática más importante de la MG. Se debe titular la dosis hasta encontrar la dosis mínima efectiva. Generalmente

se evita administrarlos durante las crisis, al igual que los corticoides por el menor umbral de toxicidad colinérgica por un lado y por la posibilidad de agravar la debilidad, producir miopatía y favorecer infecciones por otro.

Durante las crisis miasténicas el tratamiento suele incluir plasmaféresis o inmunoglobulina.

También se utilizan fármacos biológicos como rituximab, ciclosporina micofenolato mofetilo o tacrolimus tras haberse resuelto la crisis, pudiendo necesitar una timectomía en pacientes refractarios a tratamiento.

Una vez más en los diagnósticos diferenciales en pacientes polimedicados, conviene tener en cuenta la etiología farmacológica y en este caso prestando más atención a los fármacos anticolinesterásicos utilizados en el tratamiento de la incontinencia de orina.

Bibliografía

1. Vademecum. [Internet] España https://www.vademecum.es/medicamento-vesicare_28305
2. Castro-Suarez.S, Cáparo-Zamalloa.C, Meza-Vega.M. Actualización en Miastenia gravis: An Update. Rev. Neuropsiquiatr [Internet] 2017 Oct; 80(04): 247-260. Disponible en http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-85972017000400004
3. Konecny.I, Herbest.R. Myasthenia Gravis: Pathogenic Effects of Autoantibodies on Neuromuscular Architecture. Rev. Cells [Internet] 2019 July. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6678492/>
4. Such-Díaz.A , Díaz-Marín.C, Sánchez-Pérez.R, Iglesias-Peinado.I Exposición a fármacos asociados a agravamiento de síntomas en pacientes con miastenia grave. Revista de Neurología [Internet] 2020.

Marcos Hierro R, Pla Almendros E, Orozco Mossi N, Gallardo García M, Górriz García E, González Casañ A, *Miastenia gravis y solifenacina*. fml. 2022; 27 (1): 4p

Agosto;71(04):143-150. Disponible en
<https://www.neurologia.com/articulo/2020198>

5. Naji A, Owens ML. Edrophonium. [Updated 2021 Jul 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554566/>

6. Wang S, Breskovska I, Gandhi S, Punga AR, Guptill JT, Kaminski HJ. Advances in autoimmune myasthenia gravis management. *Expert Rev Neurother*. 2018;18(7):573-588.
doi:10.1080/14737175.2018.1491310

7. Stefanou MI, Komorowski L, Kade S, Bornemann A, Ziemann U, Synofzik M. A case of late-onset, thymoma-associated myasthenia gravis with ryanodine receptor and titin antibodies and concomitant granulomatous myositis. *BMC Neurol*. 2016;16(1):172. Published 2016 Sep 13. doi:10.1186/s12883-016-0697-x

8. Fernández JA1 , Fernández-Valiñas A1 ,Aldrete-Velasco J2 , Hernández-Salcedo D1 , Orozco-Paredes J3 , Lugo-Dimas A. Crisis miasténica. *Med Int Méx*. 2016;32(3):341-354