

## Cartas al Director

### Tratamiento del síndrome de Lambert-Eaton con 3,4-diaminopiridina y piridostigmina

*Sr. Director:*

El síndrome miasténico de Lambert-Eaton (SMLE) es una enfermedad autoinmune de la unión neuromuscular, cuya prevalencia comunicada en los últimos años es de 2,5 por millón de habitantes. La presencia de auto-anticuerpos contra los canales de calcio dependientes de voltaje (*VGCC, voltaje-gated calcium channels*) en la membrana presináptica, provocan una liberación cuántica deteriorada de acetilcolina, interfiriendo en la transmisión de los impulsos nerviosos a los músculos<sup>1,2</sup>.

Se ha debatido ampliamente con respecto a que este trastorno esté asociado o no a una neoplasia. Se ha mencionado la existencia de una asociación entre la enfermedad con el antígeno mayor de histocompatibilidad HLA-B8, siendo más fuerte la asociación con la forma no neoplásica<sup>3</sup>.

La terapia de esta enfermedad contempla tres pilares: a) tratamiento de la neoplasia subyacente, si la hubiese; b) tratamiento sintomático dirigido a mejorar la transmisión neuromuscular, en donde se incluye la 3,4-diaminopiridina (DAP) y la piridostigmina; y/o c) tratamiento inmunosupresor<sup>2</sup>.

DAP es un fármaco cuyo mecanismo de acción consiste en un bloqueo selectivo de los canales de potasio en la membrana presináptica, lo que condiciona una mayor duración del potencial de acción presináptico y de este modo se incrementa la liberación de acetilcolina desde el terminal colinérgico y adrenérgico<sup>4</sup>. Este tratamiento puede ser coadyuvado por inhibidores de la acetilcolinesterasa, como la piridostigmina. Estos fármacos en monoterapia producen una débil/ausencia mejora en el síndrome, sin embargo potencian los efectos de la DAP cuando se usa en combinación con la misma<sup>5,6</sup>.

Presentamos un caso clínico de un SMLE cuyo tratamiento principal se ha basado en la administración de DAP y piridostigmina.

#### Descripción del caso

Mujer de 39 años sin antecedentes familiares de interés. No hábitos tóxicos, hipertensión, diabetes mellitus. Inició síntomas en 1998 con un cuadro consistente en cansancio y debilidad generalizada, fluctuante, con cierto predominio proximal que en los períodos de mayor cansancio asociaba somnolencia. Recibió tratamiento antidepresivo con paroxetina, y venlafaxina los cuales no tuvieron efecto terapéutico. La paciente presentaba anemia ferropénica y la complementación con hierro oral tampoco modificó sustancialmente los síntomas de la enfermedad. Durante los 7 años siguientes, no se llegó a diagnóstico alguno, y el cuadro clínico evolucionó de forma esponánea hasta una mayor debilidad generalizada, presentando dis-

nea y palpitaciones secundarias al esfuerzo, caídas, fatiga, disminución de reflejos y sequedad bucal.

En diciembre de 2005 la paciente acude a la consulta de neurología por los síntomas desarrollados en los últimos 7 años. Se realiza una exploración física en la que se observa que no hay ptosis palpebral ni oftalmoparesia. La fuerza es normal en todos los territorios, destacando masa y tono muscular conservados. Existe arreflexia generalizada. En el estudio neurofisiológico se observó alteración de la transmisión neuromuscular de tipo presináptico o mixto sugestivo de SMLE, descartándose una neoplasia oculta. En mayo de 2005 se inicia tratamiento con DAP de 10 mg (5 comprimidos al día, repartidos cada 8 horas) y piridostigmina de 60 mg (5 comprimidos al día, repartidos cada 8 horas). A los pocos días de este tratamiento se observa una mejoría importante en su estado general, consiguiendo la paciente realizar actividades que anteriormente tenía muy limitadas, incrementándose notablemente su calidad de vida. Esta situación continúa tras la repetición del estudio electromiográfico en mayo de 2006.

Posteriormente, se aumentó la dosis a 7 comprimidos de DAP y 6 comprimidos de piridostigmina, repartidos a lo largo del día, cada 4 horas, ya que con esta nueva pauta se conseguía un mejor control de la sintomatología sin existir aumento de efectos adversos. Esta situación se mantiene en la actualidad tras 15 meses de tratamiento y la paciente se encuentra perfectamente controlada alcanzando un desempeño de la actividad física normal.

#### Discusión

El SMLE es una enfermedad neuromuscular cuya clínica se manifiesta por debilidad muscular y fatiga, de predominio proximal y ausencia de reflejos tendinosos<sup>3</sup>. El pronóstico en las enfermedades autoinmunes es variable, la mayoría de las formas crónicas están asociadas con una esperanza de vida reducida.

El tratamiento sintomático para SMLE incluye fármacos que aumentan la liberación de neurotransmisores en la unión neuromuscular<sup>1</sup>. Inicialmente, se utilizaba la 4-aminopiridina que producía una importante mejora en la sintomatología pero el riesgo a desarrollar reacciones adversas severas en el sistema nervioso central, a diferencia de la DAP, limitó su uso<sup>7</sup>. Por esta razón, como primera opción, se utiliza DAP en combinación o no con piridostigmina. Los efectos beneficiosos de DAP empiezan a sentirse a los 20 minutos de tomarse el comprimido y dura alrededor de 4 horas. La dosis óptima varía entre 5 y 25 mg, cada 6-8 horas al día. Se trata de un fármaco seguro, ya que a dosis terapéuticas rara vez ha causado reacciones adversas del tipo de convulsiones, siendo el efecto secundario más común parestesia peri-oral<sup>3</sup>. En caso de intoxicación por DAP, los síntomas que se presentan parecen ser similares a los producidos por la 4-aminopiridina, pudiendo cursar con náuseas, vómitos, vértigo, debilidad generalizada, convulsiones y taquicardia supra-ventriculares<sup>8</sup>.

La eficacia de DAP queda avalada por dos ensayos controlados aleatorios: McEvoy 1989<sup>1</sup>, que realizó un estudio cruzado de 12 pacientes con SMLE comparando la máxima dosis oral de DAP (100 mg/día) vs. placebo; Sanders 2000<sup>1</sup>, con un ensayo de diseño paralelo que comparó DAP (60 mg/día) vs. placebo. Ambos ensayos informaron de una mejoría significativa en la puntuación de fuerza muscular después del tratamiento con DAP comparado con placebo, lo que a nivel clínico se traduce en una disminución de la debilidad muscular y de los síntomas de disfunción autonómica. Estos estudios describieron un adicional beneficio de la piridostigmina pero su efecto no fue cuantificado<sup>1</sup>.

Si DAP no está disponible, puede utilizarse piridostigmina en combinación con guanidina a dosis bajas, debido a su toxicidad<sup>3</sup>. Si el paciente no responde a esta medicación, se pueden emplear inmunosupresores como la prednisona en monoterapia o en combinación con azatioprina<sup>3</sup>. En casos severos de SMLE se realiza plasmaféresis o se puede administrar inmunoglobulinas intravenosas, las cuales han demostrado ser eficaces en casos de debilidad importante<sup>9</sup>.

El presente caso clínico cursa con un cuadro típico de evolución crónica cuyos síntomas suelen comenzar de forma gradual e insidiosa, propio de la enfermedad<sup>3</sup>; sin embargo, carece de signos y síntomas que afectan a los pares craneales. Se trata de un SMLE no asociado a tumor tras la realización de las pruebas pertinentes. Los síntomas neurológicos suelen preceder a la detección del tumor, por lo que una vez diagnosticado el SMLE, la búsqueda de la neoplasia oculta debe ser realizada periódicamente<sup>2,10</sup>.

Nuestra paciente ha tolerado bien la medicación sin que se haya observado, hasta el momento, ninguna reacción adversa.

El principal problema observado con DAP es la ausencia de un mercado nacional. Se trata de un medicamento huérfano que para obtenerlo precisa ser solicitado por la vía de Uso Compasivo a través del Ministerio Español de Sanidad y Consumo. Con esta autorización, el servicio de farmacia inicialmente preparaba las cápsulas a partir de la materia prima suministrada por un laboratorio fabricante. Posteriormente, en junio de 2006, y gracias a su disponibilidad, se importa a través de un laboratorio extranjero en envases de 400 comprimidos de 10 mg, que se conservan en nevera.

Como conclusión podemos decir que la asociación de piridostigmina y DAP es el tratamiento sintomático recomendado para el SMLE debido a su gran eficacia y seguridad.

A. Yachachi Monfort, F. Cortés Pastor, A. de la Rubia Nieto,  
M. J. Sánchez Garre

*Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Virgen de la  
Arrixaca. Murcia*

## Bibliografía

1. Maddison P, Newsom-Davis J. Tratamiento para el síndrome miasténico de Lambert-Eaton. Revisión Cochrane traducida. La Biblioteca Cochrane Plus 2006; 2.
2. Guevara C, Pedraza L, Idiáquez J, Delgado M. Síndrome miasténico de Lambert-Eaton idiopático. Rev Med Chile 2006; 134: 217-22.
3. Seneviratne U, De Silva R. Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Postgrad Med J 1999; 75: 516-20.
4. Hiroi Y, Nakao T, Tsuchiya N, Takeda N, Maemura K, Nakamura F, et al. Exacerbation of Lambert-Eaton myasthenic syndrome caused by an L-type Ca<sup>2+</sup> channel antagonist. Jpn Heart J 2003; 44: 139-44.
5. Lundh H, Nilsson O, Rosen I. Treatment of Lambert-Eaton syndrome: 3,4-diaminopyridine and pyridostigmine. Neurology 1984; 34: 1324-30.
6. Lundh H, Nilsson O, Rosen I, Johansson S. Practical aspects of 3,4-diaminopyridine treatment of the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Acta Neurol Scand 1993; 88: 136-40.
7. Sanders DB, Massey JM, Sanders LL, Edwards LJ. A randomized trial of 3,4-diaminopyridine in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Neurology 2000; 54: 603-7.
8. Boerma CE, Rommes JH, Van Leeuwen RB, Bakker J. Cardiac arrest following an iatrogenic 3,4-diaminopyridine intoxication in patient with Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Clin Toxicol 1995; 33: 249-51.
9. Peterlin BL, Flood W, Kothari MJ. Use of intravenous immunoglobulin in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. J Am Osteopath Assoc 2002; 102: 682-4.
10. Vincent A, Beeson D, Lang B. Molecular targets for autoimmune and genetic disorders of neuromuscular transmission. Eur J Biochem 2000; 267: 6717-28.