



IMPLICACIONES DE LA MIASTENIA GRAVIS EN LA VISIÓN

TRABAJO FIN DE GRADO
GRADO EN ÓPTICA Y OPTOMETRÍA
FACULTAD DE CIENCIAS
CURSO ACADÉMICO [2022-2023]

ALUMNA: LARISA ANDREEA ZAMFIRACHE
TUTOR: RAFAEL JOSÉ PÉREZ CAMBRODÍ

Resumen

Fundamento: La Miastenia Gravis es un trastorno neurológico autoinmune que se caracteriza por una transmisión deficiente del impulso nervioso en la unión neuromuscular. La principal manifestación clínica es la debilidad muscular fluctuante y fatigabilidad anormal. La Miastenia Gravis ocular es un subtipo de la Miastenia Gravis cuyo cuadro clínico se limita solo a nivel ocular, siendo la ptosis palpebral y/o diplopía las características definitorias de esta enfermedad.

Objetivos: El objetivo de este trabajo es familiarizar al óptico-optometrista con esta condición y también recopilar información sobre las pruebas diagnósticas y los tratamientos actuales desde el punto de vista optométrico.

Metodología: Para la realización de esta revisión bibliográfica, las fuentes principales consultadas han sido PubMed, Scopus, Dialnet y Google Scholar. Se han incorporado aquellos artículos publicados entre los años 2010-2023, en inglés y español, que cumplen con los criterios de inclusión/exclusión.

Resultados: Tras establecer la estrategia de búsqueda se incluyeron un total de 39 artículos, de los cuales 9 se utilizaron para la elaboración de la introducción.

Discusión: La información se dividió en tres categorías: la primera categoría está dedicada a las características de la Miastenia Gravis ocular y su repercusión en la visión; la segunda categoría incluye el diagnóstico no farmacológico y el diagnóstico diferencial de esta condición y, por último, la tercera categoría abarca el tratamiento que puede ofrecer el óptico-optometrista a las personas que padecen la enfermedad.

Conclusión: Aparte de la sintomatología común, se han evidenciado otras afectaciones a nivel ocular como alteraciones en los movimientos oculomotores, en el sistema acomodativo y vergencial, irritación corneal y signos de ojo seco. Asimismo, se ha objetivado la falta de ensayos clínicos centrados en el diagnóstico y tratamiento.

Y, por último, este trabajo abre paso a futuras líneas de investigación siendo el desarrollo de la terapia visual una posible alternativa para mejorar la calidad de vida.

Palabras claves: Miastenia Gravis ocular, optometrista, diagnóstico y tratamiento optométrico, terapia visual

Abstract

Background: Myasthenia Gravis is an autoimmune neurological disorder characterized by impaired nerve impulse transmission at the neuromuscular junction. The main clinical manifestation is fluctuating muscle weakness and abnormal fatigability. Ocular Myasthenia Gravis is a subtype of myasthenia gravis whose clinical picture is limited only to the ocular level, being palpebral ptosis and/or diplopia the defining features of this disease.

Objectives: The aim of this work is to familiarize the optometrist with this condition and to gather information on diagnostic tests and current treatments from the optometric point of view.

Methodology: For this literature review, the main sources consulted were PubMed, Scopus, Dialnet and Google Scholar. Articles published between 2010-2023, in English and Spanish, that met the inclusion/exclusion criteria were included.

Results: After establishing the search strategy, a total of 39 articles were included, of which 9 were used for the preparation of the introduction.

Discussion: The information was divided into three categories: the first category is dedicated to the characteristics of ocular Myasthenia Gravis and its impact on vision; the second category includes the non-pharmacological diagnosis and differential diagnosis of this condition; and finally, the third category covers the treatment that the optometrist can offer to people suffering from the disease.

Conclusion: Apart from the common symptomatology, other ocular affectations have been evidenced, such as alterations in oculomotor movements, in the accommodative and vergence system, corneal irritation and signs of dry eye. The lack of clinical trials focused on diagnosis and treatment has also been observed.

Finally, this work opens the way to future lines of research, being the development of orthoptic rehabilitation as a possible alternative to improve quality of life.

Key words: Ocular Myasthenia Gravis, optometrist, optometric diagnosis and treatment, vision therapy.

Agradecimientos

Después de estas semanas de trabajo intenso, ha llegado el momento de cerrar esta etapa y decir por fin que he terminado el trabajo fin de grado. Ha sido un camino arduo, estresante, lleno de noches de insomnio, pero del que aprendí mucho. Me ha hecho darme cuenta que la constancia y la tenacidad son la clave para todo, extrapolable también a la vida. Por eso, quiero dar las gracias a aquellas personas que han estado a mi lado durante este trayecto, a los que me han apoyado, me han animado y me han ofrecido su ayuda cuando más lo necesitaba.

Ante todo, quiero agradecer a mi familia y a mi novio por ser mis pilares fundamentales. A mis padres por darme el privilegio de poder estudiar en la universidad y a mi novio, por ser mi mejor profesor de español. Gracias por vuestro amor ilimitado y vuestra paciencia ante mis rabietas durante esta etapa.

A mi tutor, Rafa, por su ayuda en la organización de este trabajo, por su implicación y por la oportunidad que me brindó de hacer un speaking en el congreso Optoinnova sobre la Miastenia Gravis. Gracias a ello tuve el placer de conocer a Reyes y Clara, que me han recibido con mucho cariño y me han apoyado en la realización de este proyecto. También quiero agradecer a la Dra. Carmina Diaz, por su sus comentarios y correcciones valiosas.

A mis amigos de la universidad, gracias a ellos, estos 4 años se han hecho más amenos. El grupito Ivo siempre tendrá un lugar en mi corazón.

A mis profesores, por ser unos referentes importantes para mí, por transmitirme esa pasión por la optometría.

Y, por último, a la universidad de Alicante por acogerme dentro de sus aulas y hacerme sentir como en casa.

¡Gracias a todos!

ÍNDICE

<u>1.INTRODUCCIÓN</u>	<u>9</u>
1.1 FISIOPATOLOGÍA	9
1.1.1 ANATOMÍA	9
1.1.2 FISIOLOGÍA	11
1.2 CLASIFICACIÓN	12
1.2.1 La edad de aparición	12
1.2.2 La especificidad del autoanticuerpo	13
1.2.3 La severidad de la enfermedad	14
1.2.4 La localización de los músculos afectados	14
1.2.5 Miastenia Gravis asociada a una patología del timo	15
1.3 DIAGNÓSTICO	15
1.3.1 Prueba del edrofonio(Tensilon)	15
1.3.2 Prueba de la compresa de hielo	15
1.3.3 Prueba para los autoanticuerpos contra los AChR, MuSK, LRP4.	15
1.3.4 Pruebas electrofisiológicas	16
1.3.5 Tomografía computarizada	16
1.4. TRATAMIENTO	17
<u>2.OBJETIVOS</u>	<u>18</u>
<u>3.METODOLOGÍA</u>	<u>18</u>
<u>4. RESULTADOS</u>	<u>19</u>
<u>5.DISCUSIÓN</u>	<u>22</u>
<u>6.CONCLUSIÓN</u>	<u>36</u>
<u>7.REFERENCIAS</u>	<u>38</u>

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. La unión neuromuscular	10
Figura 2. Unión neuromuscular normal vs unión neuromuscular afectada por MG.	11
Figura 3. Exotropía en posición principal de mirada	24
Figura 4. Mejoría en la ptosis tras la aplicación de frío	29
Figura 5. Signo de la cortina	30
Figura 6. Signo de la cortina	30
Figura 7. Test de Simpson	31
Figura 8. Sinoptóforo (arriba) y Pantalla de Hess-Lancaster (abajo)	32
Figura 9. Muletas para los párpados	34

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Diagrama de flujo PRISMA	21
Tabla 2. Diagnóstico diferencial de la MG	26

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

Abreviaturas	Significado
MG	Miastenia Gravis
UNM	Unión neuromuscular
AChR	Receptor de la acetilcolina
MuSK	Enzima quinasa específica del músculo
LPR4	Proteína relacionada con los receptores de lipoproteína 4
ACh	acetilcolina
acCoA	acetil Coenzima A
EPP	End Plate Potential
MGFA	Fundación Americana de la Miastenia Gravis
MGO	Miastenia Gravis ocular
ms	milisegundos
AMES	Asociación Miastenia de España
MEO	Músculos extraoculares
OSDI	Ocular Surface Disease Index
SNC	Sistema Nervioso Central

1.Introducción

La Miastenia Gravis (MG) es un trastorno neurológico autoinmune que se caracteriza por una transmisión deficiente de la señal de las neuronas motoras al músculo esquelético en la unión neuromuscular (UNM). Los responsables de la alteración en la transmisión son los autoanticuerpos que van dirigidos a las proteínas de la UNM y que dañan, por tanto, la membrana postsináptica.

La principal manifestación clínica es la debilidad muscular fluctuante, con una mejor función por la mañana que por la noche, y fatigabilidad anormal (2). Los daños producidos en los músculos no son permanentes y los síntomas mejoran con el descanso. La sintomatología más común se produce a nivel de los músculos extraoculares, como la caída intermitente del párpado superior (ptosis) y/o visión doble (diplopía). Los músculos inervados por los nervios craneales (músculos bulbares) también se ven afectados, causando una debilidad facial y lingual conduciendo a una reducción de las expresiones faciales, del habla, disfagia, disartria etc.. Otros músculos que pueden verse alterados son los músculos de las extremidades y en los casos severos se ha objetivado una afectación de los músculos respiratorios poniendo incluso en peligro la vida de la persona.

La MG es una enfermedad autoinmune rara, pero dentro de esa categoría es uno de los trastornos más comunes (2), con una prevalencia de 150-200 casos por millón (1). Estos números han ido aumentando en los últimos 50 años debido a los avances en el reconocimiento, diagnóstico y tratamiento, y un aumento general de la esperanza de vida. De esos casos, el 80% tiene autoanticuerpos contra el receptor de acetilcolina muscular (AChR) y los restantes tienen autoanticuerpos para la enzima quinasa específica del músculo (MuSK) y para la proteína relacionada con los receptores de lipoproteína 4(LPR4) (3). El mecanismo que lleva a la producción de estos autoanticuerpos anómalos sigue siendo confuso, aunque se ha observado que el timo está afectado en la mayoría de las personas con MG (7).

1.1FISIOPATOLOGÍA

1.1.1 ANATOMÍA

Para entender mejor esta enfermedad, es necesario conocer los conceptos básicos anatómicos y fisiológicos de la UNM. La función principal de esta unión sináptica es aumentar un impulso nervioso relativamente débil y transformarlo en un impulso eléctrico suficientemente intenso para producir una contracción muscular. La unión

sináptica entre un terminal nervioso motor y una membrana muscular es la sinapsis más estudiada hasta ahora. Hay tres componentes claves en esta UNM: el presináptico, el sináptico y postsináptico (7).

El componente presináptico está constituido por el terminal nervioso motor y sus integrantes. Aquí es donde se sintetiza la acetilcolina (ACh) a partir del acetil coenzima A(acCoA) y la colina gracias a la actividad enzimática de la colintransferasa, para luego almacenarse en vesículas esperando la llegada del impulso nervioso para poder salir al espacio de la hendidura sináptica. Esta salida es calcio-dependiente, ya que la entrada del calcio dentro del terminal nervioso es la que provoca que la ACh se una a la membrana presináptica para poder salir. El contenido de las vesículas llega al espacio sináptico mediante el proceso de exocitosis. Inmediatamente la membrana presináptica recupera su forma inicial y las vesículas se llenan de nuevo de ACh, listas para la llegada de un nuevo impulso nervioso.

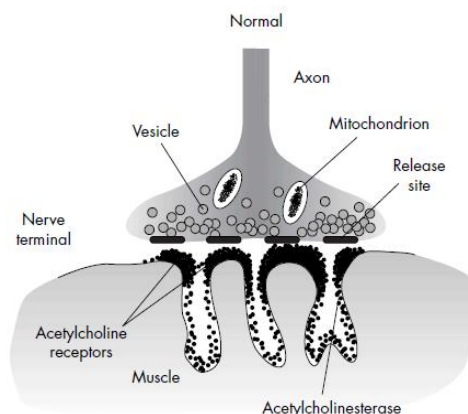


Figura 1. La unión neuromuscular (7).

En la hendidura sináptica es donde se encuentra la acetilcolinesterasa. Su función es hidrolizar la ACh para detener la transmisión neuromuscular, consiguiendo así que el músculo pueda estimularse otra vez. Uno de los principales tratamientos para la MG es el inhibidor de la acetilcolinesterasa. Inhibiendo esta enzima, se aumenta la disponibilidad de ACh en el espacio sináptico, lográndose un aumento en la transmisión neuromuscular.

El componente postsináptico lo forma la membrana celular del músculo esquelético. En los pliegues de la membrana se encuentran los AChR.

1.1.2 FISIOLÓGÍA

Funcionamiento de una UNM normal vs en la MG (7).

Como se ha mencionado anteriormente, la ACh se libera en el espacio sináptico debido a la llegada de un potencial de acción o incluso lo puede hacer de manera espontánea. Este neurotransmisor se une a la membrana postsináptica abriendo transitoriamente los canales iónicos produciendo potenciales de la placa terminal o end plate potential (EPP). Este EPP es el estímulo eléctrico que produce un potencial de acción en la fibra muscular, conduciendo así a su contracción. En condiciones normales su amplitud suele ser mayor a la necesaria. El factor de seguridad es el término que se utiliza para definir la diferencia entre la amplitud del umbral necesario y el EPP. Además, depende de la cantidad de la ACh en la hendidura sináptica y el número y la integridad de los receptores para ese neurotransmisor. Este factor es el que se encarga de producir potenciales de acción en la fibra muscular cuando hay una estimulación reiterada y la liberación de ACh empieza a disminuir.

En la MG, el factor es reducido (pocos receptores, integridad modificada) y en asociación con una cantidad baja de ACh es lo que conlleva a una disminución progresiva de la contracción muscular en las estimulaciones repetidas.

Mediante varios procedimientos, los autoanticuerpos se encargan de disminuir el número de receptores de ACh y de modificar su integridad:

- La unión autoanticuerpo-receptor provoca su endocitosis acelerada y degradación por las células musculares.
- La unión autoanticuerpo-receptor bloquea la unión de la ACh.
- Destrucción de los pliegues de la membrana postsináptica.

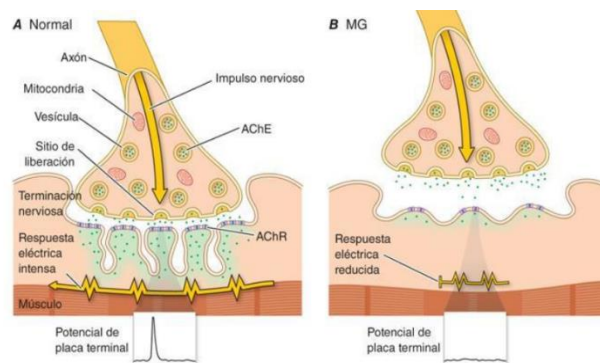


Figura 2. Unión neuromuscular normal vs unión neuromuscular afectada por MG.
<https://ondasyparticulas.com/2020/06/24/miastenia-gravis-y-la-acetilcolina/>

Una concentración sérica alta de autoanticuerpos no se correlaciona con una mayor gravedad de la MG. Se ha observado que la gravedad de la debilidad muscular de la MG está relacionada con las diferentes actividades que desempeñan los anticuerpos (bloqueo de la unión, destrucción, etc..), con las UNM que difieren de una persona a otra e incluso los diferentes músculos de cada persona (1).

1.2. CLASIFICACIÓN

La MG se puede dividir en varios subgrupos según la edad de aparición, la especificidad del autoanticuerpo, la severidad de la enfermedad, la localización de los músculos afectados y, por último, la asociación con alguna patología del timo.

1.2.1 La edad de aparición

La MG en niños se presenta de 3 formas distintas con diferentes mecanismos fisiopatológicos que conducen a la debilidad y fatigabilidad muscular fluctuante (5).

- **Síndrome miasténico congénito:** Es una enfermedad causada por las alteraciones en la función y la estructura de las proteínas presentes en la UNM que se encargan de la formación de la ACh, del transporte y de su liberación, también hay alteraciones en las proteínas que se encargan de mantener a los AChR y a la placa motora. Por tanto, no es una enfermedad autoinmune y los síntomas empiezan a notarse desde una edad temprana y pueden afectar a los músculos oculares solo o extenderse a todos los músculos esqueléticos.
- **Miastenia neonatal transitoria:** Es una enfermedad que se presenta en niños nacidos de madres que padecen MG inmune justo después del parto. Es un trastorno causado por los autoanticuerpos que se transmiten de la madre al feto a través de la placenta. Los niños al nacer con esta afectación presentan hipotonía generalizada (bajo tono muscular), llanto débil, dificultad respiratoria y deglutoria y debilitamiento de los músculos extraoculares. Con el tratamiento adecuado los autoanticuerpos desaparecen y con ellos la enfermedad.
- **Miastenia Gravis juvenil:** Es una enfermedad autoinmune con síntomas de fatigabilidad antes de los 19 años, que a diferencia de la MG congénita presenta autoanticuerpos para los receptores de ACh, MuSK y LPR4 y no es transitoria como la miastenia neonatal transitoria.

En adultos, la MG se clasifica en 2 categorías: edad de inicio temprana y edad de inicio tardía (6).

- **Edad de inicio temprana:** En esta categoría, la tasa de incidencia tiene un aspecto bimodal, con un pico alrededor de los 30 años y otro pico alrededor de los 50 años. Los pacientes que constituyen este grupo son mayoritariamente mujeres con una relación mujer:hombre de 3:1
- **Edad de inicio tardía:** La edad de aparición es a partir de los 50, con una mayor tasa de incidencia entre los 60 y 89 años. Los pacientes que forman este grupo son mayoritariamente hombres con una relación hombre:mujer de 3:2.

1.2.2 La especificidad del autoanticuerpo

- **Anticuerpos contra AChR:** Este tipo de anticuerpos se encuentran en aproximadamente el 80% de las personas que padecen MG. Los síntomas iniciales son mayoritariamente a nivel ocular, con ptosis y doble visión. Además, hasta el 80% de las personas con MG que inicialmente empezaron con síntomas oculares, desarrollarán síntomas generalizados normalmente dentro de los dos años de la aparición de la enfermedad (1). El mecanismo principal mediante el cual los autoanticuerpos producen el efecto patológico es a través de la activación del sistema del complemento que forma el complejo de ataque a membrana que daña a la membrana postsináptica y destruye a los pliegues sinápticos (1).
- **Anticuerpos contra MuSK:** MuSK es una proteína de membrana que es muy importante para la agrupación y el anclaje de los receptores de ACh en la unión neuromuscular. El autoanticuerpo ejerce su efecto patológico sobre la UNM uniéndose a esa proteína impidiendo su fosforilación. A diferencia de los anticuerpos para los AChR, la severidad de la enfermedad está correlacionada con el título de anticuerpos. Este anticuerpo se encuentra en el 7-10% de las personas que padecen MG, de los cuales el 85% son mujeres adultas y jóvenes (1). La mayoría de los síntomas se producen a nivel de los músculos craneales y bulbares. Dentro del mismo individuo raramente coexisten los dos tipos de anticuerpos mencionados hasta ahora (6).
- **Anticuerpos contra LRP4:** Cuando al receptor LRP4 se une la proteína agrina, se activa la proteína MuSK y se inicia una cascada de eventos que se encargan de

mantener la función del AChR (6). El autoanticuerpo en este caso se une al receptor LPR4 impidiendo la activación de MuSK. La edad de inicio de esta enfermedad en el caso de las personas que tienen este tipo de autoanticuerpos es temprana y es predominante en las mujeres. Los síntomas pueden ser tanto oculares como generalizados, solo el 20 % de las personas se quedan con síntomas oculares después de los 2 años del inicio de la enfermedad (1).

1.2.3 La severidad de la enfermedad

La clasificación original de Osserman (7) dividía la MG en adultos en cuatro categorías, basándose en la severidad. Esta clasificación se modificó por el comité de la Fundación Americana de la Miastenia Gravis (MGFA) que incluyó una categoría más (1):

- I. Solo debilitamiento de los músculos oculares.
- II. Leve debilitamiento de los músculos esqueléticos (respiratorios, bulbares, de las extremidades) que se puede cursar a la vez con debilitamiento ocular.
- III. Debilitamiento moderado de los músculos esqueléticos más debilitamiento ocular.
- IV. Debilitamiento severo de los músculos esqueléticos más debilitamiento ocular.
- V. Crisis respiratoria con necesidad de intubación de la persona.

1.2.4 La localización de los músculos afectados

- **Ocular:** Cuando los síntomas de la persona diagnosticada con MG se manifiestan y restringen a nivel ocular (diplopía y ptosis) sin progresar a formas más generalizadas, después de 2 años de evolución de la enfermedad desde el diagnóstico, se clasifica este cuadro clínico, Miastenia Gravis ocular (MGO) (1). Entre el 15-20% de las personas diagnosticadas con MG presentan síntomas oculares después de los 2 años (1)(8).
- **Generalizada:** El 80% de los casos se incluyen en el cuadro clínico llamado la MG generalizada. El debilitamiento y la fatiga muscular se manifiestan al principio en los músculos oculares y luego progresan incluyendo los músculos bulbares, de las extremidades y respiratorios (1).

1.2.5 Miastenia Gravis asociada a una patología del timo

El timo es el órgano cuya principal función es producir, madurar y diferenciar las células T. Esas células son las responsables de la inmunidad celular. El timoma y la hiperplasia folicular del timo son las dos alteraciones más comunes que se encuentran en las personas con MG que tienen autoanticuerpos para los receptores de AChR. La hiperplasia de esta estructura se encuentra en muchas de las personas (>80%), especialmente mujeres (8), cuya edad de inicio es temprana, y el timoma se encuentra en el 10-20% de las personas cuya edad de inicio es tardía (3).

1.3 DIAGNÓSTICO

Las pruebas serológicas para determinar la presencia de los autoanticuerpos son las herramientas más específicas para el diagnóstico de esta enfermedad autoinmune. En aquellos pacientes que son seronegativos, es decir, que no presentan autoanticuerpos para los AChR, MuSK y LRP4, son necesarias otras pruebas, como la prueba del edrofonio o las pruebas electrofisiológicas. Para estos pacientes, es necesario establecer un diagnóstico diferencial para distinguir la MG de otros trastornos neuromusculares (9).

1.3.1 Prueba del edrofonio(Tensilon): El edrofonio es un inhibidor de la enzima acetilcolinesterasa que se administra por vía intravenosa. Primero se administra una dosis de 1-2 mg y si no se obtiene ninguna respuesta después de un minuto, se administra una segunda dosis con 8-9 mg. Si se observa una mejoría en la debilidad de los músculos, la prueba se marca como positiva y será un posible diagnóstico de MG. Esta prueba se debe hacer solo en casos en el cual el diagnóstico se necesita urgentemente, ya que hay un riesgo bajo pero significativo de bradicardia y/o hipotensión (7).

1.3.2 Prueba de la compresa de hielo: Es una prueba que se realiza cuando el paciente manifiesta una ptosis. Si se produce una mejoría en la ptosis, esta afectación del párpado se debe posiblemente a la MG. En los casos en los que la ptosis no mejora debe sospecharse que está causada por otra etiología. Esta prueba es más simple que la prueba del edrofonio y no se necesita monitorización cardíaca (7).

1.3.3 Prueba para los autoanticuerpos contra los AChR, MuSK, LRP4: Las pruebas serológicas para la detección de los autoanticuerpos juegan un papel muy importante en el diagnóstico de la MG (2). Son técnicas de radioinmunoanálisis, poco

invasivas y que han cambiado notablemente la manera de diagnosticar la MG. Debido a la alta especificidad y sensibilidad son actualmente consideradas el " gold estándar" en el diagnóstico (7).

1.3.4 Pruebas electrofisiológicas: Son pruebas de estimulación nerviosa repetitiva y electromiografía de fibra única.

- *La estimulación repetitiva del músculo* muestra una reducción progresiva de la amplitud del potencial de acción. En sujetos sin MG, la reducción de la amplitud llega hasta un 7% y en los pacientes que padecen esta enfermedad, la reducción es mayor de 10%. La prueba es positiva cuando el valor de la reducción supera ese porcentaje. En la MG generalizada la prueba da resultados siempre positivos, mientras que en la MGO en aproximadamente el 50% de las personas da resultados negativos.
- *La electromiografía de fibra única* es una de las pruebas más sensibles para el diagnóstico de la MG. Esta prueba consiste en registrar con un electrodo fino los potenciales de acción generados por las fibras musculares adyacentes de la misma unidad motora. La diferencia media de los potenciales entre dos fibras en sujetos sanos es inferior a 55 milisegundos (ms). En personas con MG esa diferencia es mayor y suele ser 110 ms. Las limitaciones de esta prueba son los falsos positivos en aquellas condiciones con un factor de seguridad reducido como las neuropatías periféricas o la poliomielitis (7).

1.3.5 Tomografía computarizada: La tomografía se utiliza para detectar tumores en el timo. El timo se puede observar hasta una edad adulta media, después de esa edad empieza un proceso natural degenerativo, disminuyendo progresivamente de tamaño y perdiendo sus funciones. Es una prueba muy recomendada en pacientes con miastenia gravis mayores de 40 años, ya que la presencia del timo a esa edad es un indicador de un tumor (7).

1.4. TRATAMIENTO

El tratamiento de la MG es altamente efectivo ya que se ha logrado una reducción importante de la mortalidad (7), pero no es nula, ya que todavía fallecen pacientes con comorbilidades tanto por la propia enfermedad como por complicaciones graves del tratamiento.

- **Inhibidores de acetilcolinesterasa:** Estos inhibidores incrementan la cantidad de ACh en el espacio sináptico. Estos medicamentos se utilizan al principio del tratamiento y se utiliza para la MG leve. Cuando se produce una sobredosis, la cantidad de ACh en el espacio sináptico aumenta demasiado y existe el riesgo de una crisis colinérgica. Esta crisis se caracteriza por un empeoramiento de la debilidad muscular, hipersalivación, dolor abdominal y diarrea. Ejemplo: Piridostigmina.
- **Corticosteroides:** se utilizan para tratar los síntomas de la MG moderada y severa y también en los casos de MG leve donde el tratamiento con inhibidores no ha funcionado. Es un tratamiento de larga duración que puede provocar efectos adversos graves como el sobrepeso, hipertensión, osteoporosis, cataratas, glaucoma etc. Se empieza con una cantidad mínima, que se incrementa de manera escalonada con el paso del tiempo hasta llegar a un nivel máximo y luego se disminuye la cantidad hasta llegar a una dosis mínima con la que se producen los mismos efectos. Asimismo, hay otra estrategia de tratamiento con corticoides que consiste en administrar dosis altas al inicio que luego se van reduciendo lentamente para evitar la reaparición de los síntomas, pero no siempre se consigue el resultado deseado. Ejemplo: Prednisona.
- **Inmunosupresores:** Debido a los efectos producidos por los corticosteroides en el tratamiento a largo plazo, se ha impuesto el uso de los inmunosupresores en los protocolos terapéuticos. Estos medicamentos de mantenimiento se recetan para reducir, incluso eliminar, la dosis de los corticosteroides. Tardan varias semanas, incluso meses hasta alcanzar el efecto deseado. Ejemplo: ciclosporina, azatioprina.
- **Plasmaféresis:** Es un tratamiento que produce una mejoría de los síntomas de manera rápida pero transitoria. Su mecanismo de acción es reducir la cantidad de anticuerpos contra los AChR. Se suele utilizar:

- Como tratamiento rápido para la MG severa o en una crisis miasténica.
- Como tratamiento periódico en pacientes refractarios que no responden a otras alternativas terapéuticas.
- **Inmunoglobulina intravenosa:** Se suele utilizar para las mismas indicaciones que la plasmaféresis.
- **Timectomía:** Se realiza ante la presencia de un tumor en el timo o como tratamiento per se de la MG generalizada, indicada en pacientes de edad inferior a 50 años y, preferiblemente, en los dos primeros años desde el inicio de la enfermedad.

La crisis miasténica: es causada por infecciones o un tratamiento inadecuado que provoca una parálisis de los músculos respiratorios, la persona necesita urgentemente cuidados intensivos (7).

2.OBJETIVOS

Debido a la gran cantidad de pacientes con MG que presentan inicialmente signos y síntomas extraoculares, es muy importante para el óptico-optometrista que se familiarice con esta condición. Por eso, el objetivo de este trabajo ha sido realizar una revisión bibliográfica para conocer los hallazgos clínicos de la MG a nivel de los músculos oculares; recopilar información sobre las pruebas más adecuadas para el diagnóstico optométrico y por último revisar las soluciones actuales de tratamiento que se les puede ofrecer a los pacientes, también desde el punto de vista optométrico.

3.METODOLOGÍA

Para la realización de este trabajo, la búsqueda bibliográfica se ha dividido en dos partes bien diferenciadas. En la primera parte, se han buscado artículos que ofrecen información general sobre la MG para posteriormente plasmarla en la introducción del trabajo. Las fuentes principales de esos artículos han sido Google Scholar y PubMed.

En la segunda parte, para responder a las preguntas planteadas en los objetivos, se ha realizado una recopilación de artículos científicos publicados en las bases de datos y portales de información tales como PubMed, Scopus y Dialnet en los últimos 13 años, desde 2010 hasta 2023 para garantizar la mayor actualidad de los artículos. Otras ideas

importantes para este trabajo han sido extraídas de videoconferencias y congresos online que se encuentran en la página web de la Asociación Miastenia de España (AMES).

Criterios de inclusión: Artículos de cualquier tipo (Clinical Trial; Meta-Analysis; Randomized Controlled Trial; Review; Systematic Review) en inglés y español publicados en el periodo de tiempo mencionado anteriormente.

Criterios de exclusión: El principal criterio de exclusión fue que los artículos no incluyeran diagnósticos ni tratamientos no farmacológicos para la MGO; también fueron eliminados aquellos ensayos clínicos que utilizaban animales como poblaciones de estudio, los documentos duplicados y los case reports.

Para la estrategia de búsqueda en las bases de datos se utilizaron los siguientes términos en español e inglés: "miastenia gravis ocular"; "ocular myasthenia gravis"; "ocular myasthenia gravis and optometrist"; "ocular myasthenia gravis and eye tracker"; "myasthenia gravis and visión therapy"; "ocular myasthenia gravis and orthoptic".

Para elegir los artículos que más interesan para este trabajo, la elección se dividió en tres fases. En la primera fase se revisó el título y el resumen de cada uno de los documentos y se descartaron aquellos que no cumplían con los criterios de inclusión/exclusión. En la segunda fase, se estudió la totalidad de cada artículo, para tener una mejor visión de la información y también se eliminaron aquellos documentos que en un principio parecieron interesantes, pero que tras la lectura completa no aportaron ninguna idea valiosa para el trabajo. Y, por último, en la tercera fase, todos los artículos que cumplieron los criterios de inclusión/exclusión se insertaron en una tabla donde se organizaron según el autor, título, año de publicación, base de datos, las palabras claves, tipo de investigación y qué información relevante aportaban, para de esta forma facilitar la redacción del trabajo.

4.RESULTADOS

Para la realización del trabajo, se incluyeron un total de 39 artículos de los cuales 9 se utilizaron para la introducción.

Con los términos en inglés "ocular myasthenia gravis" buscando en la base de datos SCOPUS se localizaron 1403 estudios; debido a la gran magnitud de estudios, se realizó

una segunda búsqueda avanzada TITLE (ocular AND myasthenia AND gravis) para especificar que las palabras myasthenia gravis y ocular tienen que aparecer en el título del artículo. Con esta búsqueda se consigue acortar la cantidad a 230 artículos. De esos, solo 9 han sido relevantes para el objetivo de esta revisión.

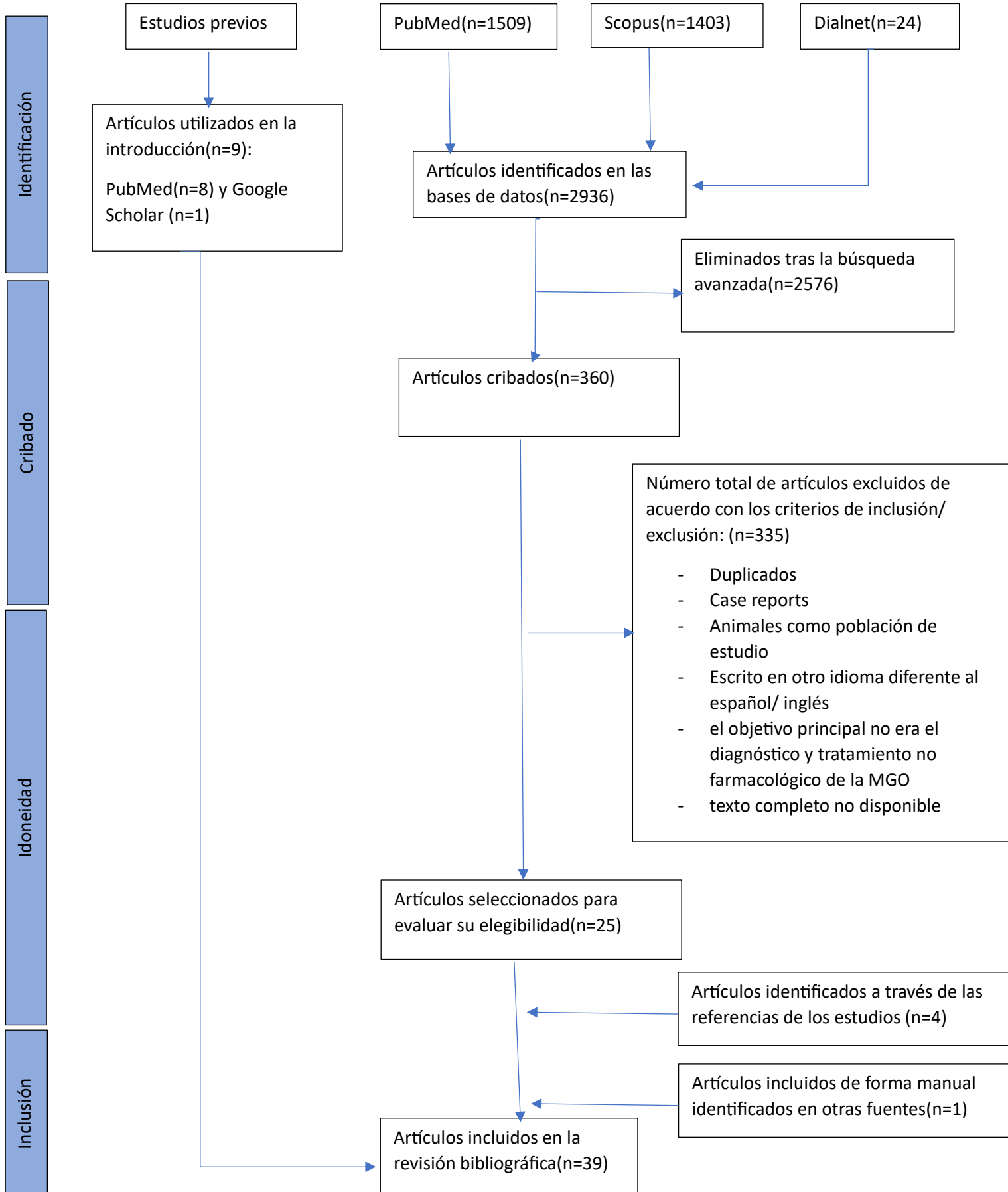
En una tercera búsqueda en la base de datos PubMed, al introducir las palabras "ocular myasthenia gravis" se obtuvieron 1503 artículos. Igual que en el caso anterior, una cantidad tan grande de documentos sería muy difícil de estudiar, por lo tanto, se llevó a cabo una búsqueda avanzada (myasthenia gravis [Title]) AND (ocular [Title/Abstract]), y así se obtuvieron 100 artículos. La mayoría de los artículos relevantes ya habían sido seleccionados en la búsqueda anterior, por lo que, de aquí solo se seleccionaron 10 artículos más. Con las palabras claves (myasthenia gravis [Title]) AND (OPTOMETRIST[Title/Abstract]) y (myasthenia gravis [Title]) AND (VISION THERAPY[Title/Abstract]) se encontraron 2 artículos más pero que habían sido seleccionados en las búsquedas anteriores. Utilizando los términos (myasthenia gravis[Title]) AND (eye tracker[title/abstract]) se agregó 1 artículo más y con la ecuación de búsqueda (myasthenia gravis[Title]) AND (ocular[Title/Abstract]) and (orthoptic[Title/Abstract]) se agregó otro artículo más a la lista de referencias.

Cambiado al portal de información Dialnet, la búsqueda con las palabras claves "miasthenia gravis ocular" arrojó 24 documentos de los cuales se seleccionaron 4 artículos de interés.

Además, se analizaron las referencias bibliográficas tras la lectura completa de los artículos que se han seleccionado y se incluyeron 4 artículos, también se ha incluido de forma manual un documento más que se consideró de potencial interés para el trabajo.

La información extraída de los documentos se clasificó en 3 apartados: el primer apartado está dedicado a las características de la MGO y su repercusión en la visión; el segundo apartado incluye el diagnóstico no farmacológico y el diagnóstico diferencial de esta condición y, por último, el tercer apartado abarca el tratamiento no farmacológico que puede ofrecer el óptico-optometrista a las personas que padecen la enfermedad.

Tabla 1. Diagrama de flujo PRISMA



5.DISCUSIÓN

Lo que se pretende en este apartado, una vez conocido y evaluado el volumen de información existente, es la síntesis de toda esta literatura con el fin de realizar un análisis crítico de los diferentes puntos de nuestro objetivo como las características de la MGO, su diagnóstico y tratamiento optométrico y, además, un último apartado que servirá de avance para sugerir qué herramientas y estrategias terapéuticas pueden proponerse desde la Optometría.

Presentación clínica

Como hemos mencionado anteriormente, la MGO es un subtipo de la MG, cuyo cuadro clínico solo se presenta a nivel ocular. Los músculos extraoculares (MEO) afectados son los elevadores de párpados, los extrínsecos y los orbiculares. La Fundación Americana de la Clasificación Clínica de la MG considera el debilitamiento de estos últimos músculos como signo característico de la MGO y no de la generalizada (10).

La debilidad de los MEO es la primera manifestación clínica en el 50 % de los pacientes y hasta un 80% de ellos desarrolla estos síntomas en el transcurso de la enfermedad. En la mayoría de los casos, casi el 80%, esa debilidad avanza hacia la forma generalizada en los primeros dos años de la aparición, afectando a más músculos esqueléticos. Si pasados esos años, los síntomas se mantienen exclusivamente a nivel de la zona ocular, se considera un cuadro clínico de MGO. (11,12,13) Los MEO son generalmente los más afectados debido a sus propiedades intrínsecas: (14)

- Las fibras tienen menos pliegues sinápticos prominentes que junto con una menor cantidad de AChR provocan la disminución del factor de seguridad generando un fallo en la neurotransmisión.
- La recepción de altas frecuencias de descarga de las neuronas oculomotoras contribuye a la fatiga.
- Las fibras musculares tónicas son necesarias para el mantenimiento de la mirada en alguna dirección. Estas fibras están en constante contracción, por tanto, disminuye la fuerza contráctil.

- Niveles menores de reguladores del sistema del complemento. Estos reguladores son los encargados de proteger la superficie post-sináptica del daño que produce el sistema del complemento (10).

Las manifestaciones clínicas más comunes son la ptosis palpebral (unilateral o bilateral asimétrica) y la diplopía (11). La debilidad es variable y fluctúa a lo largo del día. Suele empeorar con el paso de las horas y mejora con el reposo y el frío.

Manifestaciones palpebrales

La caída del párpado se produce por una alteración en el músculo elevador del párpado. Esta ptosis puede ser unilateral o bilateral asimétrica. Cuando es unilateral suele acompañarse de una pseudoretracción del párpado contralateral (20). En estos casos los pacientes suelen referir una cierta irritación ocular (10). Según la ley de Hering de igual inervación, el párpado que no presenta ptosis se retrae. Sin embargo, cuando se levanta de forma manual el párpado con mayor ptosis, el que está retraído cae (21). Si la caída es acentuada hasta llegar a cubrir la pupila, en esas ocasiones los pacientes perciben una visión borrosa (10).

El cierre incompleto de los párpados se debe a la debilidad de los músculos orbiculares (13) y en otras ocasiones puede aparecer ectropión del párpado inferior al final del día (20).

En un estudio llevado a cabo por Tyran k. et al, se evaluó la superficie corneal de 13 pacientes con MGO y 8 pacientes con MG generalizada, de los cuales 2 presentaron también síntomas oculares. Un hallazgo notable fue la disminución de la densidad de las células del epitelio corneal y de la densidad de los nervios subbasales. Estas alteraciones podrían ser las causantes del deterioro de la función de la película lagrimal y del ojo seco. Además, la puntuación del cuestionario Ocular Surface Disease Index (OSDI), fue mayor que en el grupo control, confirmando un cierto grado de ojo seco. Los descubrimientos del estudio indican que se necesita una evaluación cautelosa de la superficie ocular de los pacientes que padecen MG, tanto ocular como generalizada (15).

Manifestaciones de los músculos extrínsecos

La diplopía es un síntoma muy común en los casos de la MGO. Se puede encontrar junto con la ptosis palpebral, pero también puede aparecer de forma aislada. La afectación

extraocular varía desde un solo músculo aislado hasta la parálisis completa de todos los músculos extraoculares (16). El recto medio y el superior son los más afectados (21), seguidos por los oblicuos inferior y superior. La frecuencia de afectación de cada uno no se ha determinado en la literatura (22).

En varios estudios (12,16,17,21) se ha observado que los pacientes pueden tener alteraciones en los movimientos sacádicos, como, por ejemplo: sacadas grandes hipométricas, sacadas pequeñas hipermétricas, y también fatiga intersacádica. Esto suele ser el resultado de la adaptación del sistema nervioso central (SNC) a la debilidad de los MEO. Estos trastornos deterioran la capacidad de enfocar un objeto y provocan a las personas movimientos oculares espasmódicos y nistagmus parético de la mirada. Los movimientos anómalos de los ojos provocan en los pacientes mareos e inestabilidad a la hora de andar (10).



Figura 3. Exotropía en posición principal de mirada (14).

Reflejos pupilares

La afectación pupilar es un tema de controversia. Las funciones pupilares son normales en los pacientes con MGO y sirven como herramienta para distinguir esta enfermedad de otros trastornos semejantes como la parálisis del tercer par o el síndrome de Horner entre otros. Sin embargo, estudios pupilográficos han confirmado cambios clínicos sutiles en la velocidad y fatigabilidad de los reflejos pupilares (21) y también se ha demostrado fatigabilidad de la acomodación, indicando una pequeña alteración en la función de los músculos intrínsecos oculares (13). En un estudio de Yamazaki, de los 7 pacientes con MG, 6 de ellos presentaban disminución en la amplitud de la constricción pupilar, así como velocidad y aceleración reducidas en la respuesta pupilar a la luz. Por tanto, parece que la MGO afecta principalmente al esfínter más que al músculo dilatador; esto puede estar relacionado con las diferencias en la inervación de los músculos. Cabe

en este punto señalar que el esfínter y el músculo ciliar están inervados por fibras nerviosas colinérgicas. Los resultados indican que el registro de las respuestas pupilares en pacientes con MG proporciona otro medio para obtener un diagnóstico de manera objetiva (18). Sin embargo, en la práctica clínica generalmente se considera que, si hay signos pupilares, se debe considerar otro diagnóstico ya que los cambios en los pacientes con MG son sutiles y la mayor parte de las veces no objetivables (16).

Epidemiología

En una encuesta poblacional reciente, la incidencia anual de MGO fue de 1.13/100000 habitantes (11). Como se ha mencionado en la introducción, la tasa de incidencia de la MG en mujeres tiene un aspecto bimodal, con un pico alrededor de los 30 años y otro pico alrededor de los 50 años y en los hombres es unimodal, con una mayor incidencia alrededor de los 70 años. Una distribución similar se ha visto también en la MGO, aunque en los últimos estudios se ha mostrado una mayor proporción de hombres entre los casos incidentes, con una relación hombre: mujer de 3:2 (13).

Escala de valoración

Debido a la variabilidad característica de los síntomas y signos de la MGO, es importante tener una metodología establecida para poder evaluar su gravedad y también para monitorizar la enfermedad y el tratamiento. Las escalas actuales que se utilizan para la investigación de la MG, como MG Composite y Ocular-QMG, no son de gran ayuda para la miastenia ocular. Wong et al. (19) presentan una escala de clasificación específica y sencilla, desarrollada por expertos en enfermedades neuromusculares y neuro-oftalmólogos. Se puede utilizar para evaluar las fluctuaciones y la gravedad de las manifestaciones clínicas. Esta escala (OMGRate) presenta dos componentes: el primero consta de una valoración física por un especialista, donde se evalúa la diplopía y la ptosis (OMGRate-e) y el segundo consta de una valoración hecha por el paciente a través de un cuestionario (OMGRate-q). Ese cuestionario contiene preguntas sobre los aspectos más problemáticos de la MGO (el impacto de la visión doble en la lectura, la visión en profundidad etc.)

Diagnóstico diferencial:

Las manifestaciones oculares de la MG pueden simular diferentes trastornos de la motilidad ocular y encubrir otros cuadros clínicos que cursan con ptosis, sin embargo, cada condición tendrá signos diferenciadores en el examen. Por ello es fundamental analizar si existe ausencia de variabilidad o fatigabilidad de los músculos, la presencia del dolor y la anormalidad de la función pupilar, que conducirán a otro diagnóstico diferente a la MG (13).

Tabla 2. Diagnóstico diferencial de la MG

ENFERMEDAD	CARACTERÍSTICAS DISTINTIVAS
Oftalmopatía tiroidea	La orbitopatía de la enfermedad de Graves puede causar oftalmoplejías variables de carácter restrictivo, pero no suele asociar ni ptosis, ni retracción palpebral, ni debilidad del músculo orbicular del ojo. Suele asociar edema periorbitario y proptosis.
Miopatías mitocondriales	La oftalmoplejía externa progresiva crónica (CPEO) produce ptosis bilateral, pero simétrica. También puede producir graves restricciones en la movilidad ocular. No suele asociar diplopía. En algunos síndromes como el de Kearns Sayre se asocian patología de la retina y cerebelar.
Neuropatías craneales	Lesiones de los pares craneales III, IV, VI o el fascículo longitudinal medial producen oftalmoplejía. Lesiones intracraneales como: Lesiones que producen efecto masa; Infarto troncoencefálico; Traumatismo; Infecciones; Polineuropatía de Miller-Fisher; pueden afectar a diversos pares craneales y simular MGO. Es importante la valoración pupilar puesto que en MG no hay afectación pupilar.
Distrofia muscular oculofaríngea	La distrofia muscular oculofaríngea puede producir ptosis bilateral asimétrica. Suelen asociar disartria y disfagia, pero no diplopía y suele haber antecedentes familiares ya que se transmite con herencia autosómica dominante

Distrofia miotónica	La distrofia miotónica puede presentar ptosis bilateral, en ocasiones asociada a oftalmoplejía. También asocian disfagia, disartria, arritmias y cataratas, así como debilidad en musculatura distal de extremidades y debilidad en la flexión del cuello. La miotonía de percusión y de agarre suelen estar presentes a la exploración y empeora con el frío
Síndrome de miastenia congénita	El síndrome de miastenia congénita puede debutar en edad adulta y puede ser fácilmente confundido con miastenia gravis autoinmune seronegativa. Sospechar si no funciona el tratamiento de MG
Miopatías congénitas	Algunas miopatías congénitas pueden debutar en edad adulta, pudiendo producir oftalmoplejía y ptosis. Suele asociar síntomas bulbares además de afectación en función respiratoria
Forias descompensadas	Pueden producir diplopía o visión borrosa intermitentes.
Insuficiencia de convergencia	Puede causar diplopía, está producida por incapacidad para mantener la convergencia binocular en la visión de cerca. Aunque suele ser idiopática debemos pensar en ella si antecedentes de traumatismo, daño isquémico, neurodegenerativo o metabólico
Fármacos (20)	Bloqueantes neuromusculares, aminoglicósidos, penicilaminaB, antimetabólicos, estreptomicina, tetraciclinas, colistina, organofosforados pueden presentar una clínica similar a la miastenia o empeorar sus síntomas
Trastornos supranucleares e internucleares(20)	oftalmoplejía internuclear, síndrome uno y medio, síndrome mesencefálico dorsal, Skew deviation
oftalmoplejía externa progresiva crónica(20)	Se manifiesta con ptosis y oftalmoplejía, debe diferenciarse de la MG por su aparición gradual, la presencia de ptosis simétrica no fluctuante y movimientos sacádicos lentos

Ptosis(20)	Dependiendo de la edad de presentación pueden ser congénitas o adquiridas. Si se asocia a miosis hay que excluir el síndrome de Horner. La ptosis aponeurótica está producida por la desinserción de la aponeurosis del elevador en su contacto con la placa tarsal. A diferencia de las miogénicas, la fuerza del elevador es normal, y en la mirada inferior el párpado superior desciende más que el del lado sano (<i>lid lag</i>).
Estrabismo descompensado (20)	La historia clínica, la edad de presentación, la presencia de ambliopía y el patrón de la desviación apoyan este diagnóstico
Sagging eye(20)	El <i>sagging eye syndrome</i> se ha descrito en las desviaciones que ocurren en personas de edad avanzada como resultado de la degeneración de las bandas que unen las poleas de los rectos horizontales y el recto superior

Diagnóstico:

El diagnóstico de la MGO no es una tarea fácil debido a varios factores, incluyendo la superposición de los síntomas con otras patologías y las limitaciones de las pruebas existentes, por tanto, el optometrista debe ser consciente que los pacientes que presentan quejas de visión doble y borrosa, oftalmoplejía y cansancio pueden tener una enfermedad sistémica subyacente, como la MG (23). Las pruebas serológicas de anticuerpos son muy efectivas cuando la enfermedad es generalizada, pero hay que tener en cuenta que hasta en un 50% de las personas con MGO no se detectan anticuerpos (24). Por otro lado, las pruebas electrofisiológicas suelen ser inespecíficas en estos casos (13). Y, por último, la prueba de Tensilon es considerada una prueba de diagnóstico muy sensible de la MGO, pero sus efectos adversos severos (la necesidad de monitorización cardíaca) (17) hacen que sea sustituida por otras pruebas menos invasivas.

A continuación, se van a enumerar una serie de pruebas no invasivas ni que precisan el uso de fármacos, que pueden ser realizadas en la clínica por el optometrista, y que pueden constituir la base de una sospecha diagnóstica y apoyar la derivación directa al neurólogo:

- Aplicación de frío: Consiste en aplicar durante al menos 2 minutos una compresa con hielo sobre el párpado ptótico. Las temperaturas frías reducen la actividad de la acetilcolinesterasa dentro de la UNM, lo que inhibe la descomposición de la ACh, permitiendo una mayor contracción muscular. La prueba resulta positiva si hay una mejoría de al menos 2 mm. (13). La sensibilidad varía entre 43% - 77% y la especificidad es del 98% (21). Esa sensibilidad tan baja se mencionó en un artículo publicado por Kee H. et al. donde se evaluó la combinación de esta prueba con el signo de Simpson para un mejor diagnóstico de la MGO. Primero se le indicaba al paciente que tenía que mirar hacia arriba para provocar la ptosis y luego se procedía a la aplicación del frío. Con este conjunto de pruebas, la sensibilidad aumentó hasta un 73% y la especificidad seguía igual. Estas 2 prueba son de especial utilidad para detectar la miastenia ocular en aquellos pacientes con ptosis leve (25).



Figura 4. Mejoría en la ptosis tras la aplicación de frío (13).

- El test del descanso: El paciente debe descansar en una habitación a oscuras con los ojos cerrados durante 30 minutos. El test es positivo cuando hay una mejoría en la ptosis palpebral o de la oftalmoparesia. La especificidad y la sensibilidad de esta prueba se reportó solamente en un estudio (91% y 99% respectivamente) (13).
- Test de provocación: En muchas ocasiones el paciente acude a la consulta asintomático, por lo que es muy importante una cuidadosa anamnesis para encontrar las manifestaciones específicas de la enfermedad. En esas ocasiones se realizarán maniobras de fatigabilidad muscular que hagan aflorar la oftalmoparesia (22).
- Signo de Cogan: Consiste en pedirle al paciente que mantenga la mirada hacia abajo durante al menos 15 segundos y que a continuación vuelva a la posición principal de mirada. El resultado es positivo cuando se observa una contracción espasmódica del párpado superior, que se eleva más de lo previsto para inmediatamente volver a caer, justo después de devolver la mirada a la

posición inicial (21). La sensibilidad y la especificidad mencionados en varios estudios son del 50-82% y del 92% respectivamente (13,26).

- Test de Bienfang: Consiste en pedir al paciente que cierre los ojos de forma forzada, produciendo así una contracción voluntaria del músculo orbicular, de 5 a 10 segundos tras los que abrirá los ojos y volverá la mirada a la posición de inicio. El test es positivo al igual que el signo de Cogan, si aparecen contracciones espasmódicas del párpado superior, el cual se eleva más de lo previsto para acto seguido volver a caer (13). Proporciona una sensibilidad de 94% y una especificidad igual a 91% (26).
- Signo de Peek: Consiste en pedir al paciente que cierre los ojos, produciendo una contracción del músculo orbicular. El signo es positivo si al mantener los ojos cerrados durante un tiempo el paciente es incapaz de mantener el cierre forzado y la hendidura palpebral se abre mostrando parte de la esclera (10).
- Signo de la cortina: Este signo se visualiza en pacientes con ptosis bilateral en los que aparentemente solo se observa en un lado, pues el contralateral está hipercontraído compensando aparentemente la ptosis. Para la prueba hay que elevar pasivamente el párpado que presente una mayor ptosis. En caso de ser positivo veremos como el párpado contralateral cae pudiendo incluso llegar a cerrar el ojo. Este fenómeno ocurre por la denominada ley de Hering (17). Como en el caso del Signo de Peek, no hay artículos de la literatura médica que proporcionen información sobre la sensibilidad y especificidad.



Figura 5. Signo de la cortina (13).



Figura 6. Signo de la cortina (20).

- Test de Simpson: Consiste en pedir al paciente que mantenga la mirada hacia arriba durante al menos 1 minuto. La prueba es positiva si se manifiesta fatigabilidad muscular en forma de realce de ptosis palpebral (17). En el

estudio de Kee et al. la sensibilidad y la especificidad de la prueba es del 0.37 y 0.97 respectivamente (25).



Figura 7. Test de Simpson (20).

- Videoculografía: Dadas las limitaciones de las pruebas tradicionales, es necesario encontrar una prueba menos invasiva y rentable para el diagnóstico de la MG, especialmente para aquellos que presentan síntomas puramente oculares (30). La videoculografía es una prueba que rastrea los movimientos oculares usando cámaras de vídeo. El estudio llevado a cabo por Azri M. et al. (28) es el primer estudio de este tipo en el que se monitorizó la frecuencia de parpadeo, las pupilas y la apertura palpebral en pacientes con MG. Se observó que los pacientes que padecen esta enfermedad parpadean con mayor frecuencia, el cierre palpebral no es completo y tienen una menor frecuencia de parpadeo cuando tienen que realizar una tarea de fijación, por tanto, se propuso esta prueba como útil para diagnosticar la MGO. Un estudio realizado por Mihara M (27) utilizó esta técnica para diagnosticar la MG estudiando además la oculomotricidad a través de la videoculografía. Aunque hay poca literatura que compara la exactitud de esta prueba con las demás existentes, en varios estudios (12,30,31) se apoya la utilidad de la videoculografía, asimismo afirman la necesidad de más estudios longitudinales en cohortes más grandes para determinar mejor la utilidad e identificar los efectos de los tratamientos crónicos en los movimientos oculares.

- Fotografías de la mirada: Esta prueba se utilizó inicialmente para documentar disfunciones de la motilidad ocular. Pero Ahn J. et al. utilizó esta técnica para mostrar las posiciones anómalas de los párpados en los pacientes con MGO y la comparó con las otras pruebas de diagnóstico para objetivar su exactitud. Esta prueba consiste en pedirle al paciente que mire en las 9 posiciones de mirada. En cada posición se toma la distancia

desde el centro pupilar hasta el borde del párpado superior. La prueba se considera positiva si esa distancia es menor de 2mm o si hay una diferencia mayor de 2 mm entre los párpados. La especificidad de esta prueba es del 72% y el porcentaje de falsos positivos es del 28%. Como es el primer estudio que utilizó las fotografías de mirada para alcanzar un diagnóstico y las muestras de pacientes son muy reducidas, es evidente que hacen falta más estudios prospectivos para analizar su eficacia (29).

- Test diagnósticos ortópticos: Recientemente, en el estudio prospectivo realizado por Keene K. et al. (32), se utilizaron las medidas ortópticas, como la pantalla Hess-Lancaster y la medida de los ángulos de ducción mediante el sinoptóforo, para explorar las alteraciones oculares en pacientes con MGO. Hasta la fecha, es el único ensayo que ha utilizado las medidas ortópticas para analizar también la fatigabilidad muscular. Este estudio trata de combinar herramientas diagnósticas habituales en la exploración de la motilidad extrínseca con demandas funcionales exigentes, a modo de test provocativos.

- Medida de los ángulos de ducción mediante el sinoptóforo: las limitaciones en las ducciones se midieron monocularmente usando el sinoptóforo y se traducen directamente al grado de oftalmoparesia. Las mayores limitaciones se encontraron en los movimientos horizontales y en las supraducciones. No aparecen datos sobre la sensibilidad y la especificidad, pero se confirmó que hay diferencia entre las ducciones de una persona normal y una persona con MGO.

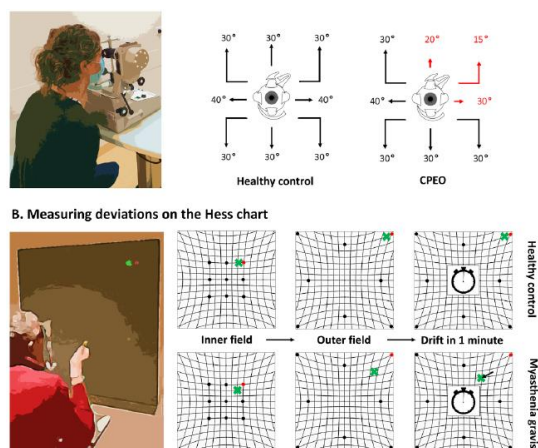


Figura 8. Sinoptóforo (arriba) y Pantalla de Hess-Lancaster (abajo) (32).

- Pantalla de Hess-Lancaster: En general las desviaciones que se presencian en la pantalla de Hess-Lancaster no se pueden relacionar directamente con

el fallo de un único músculo extrínseco, ya que los dos ojos están abiertos y sus movimientos están correlacionados, lo que significa que una hipo-acción de un músculo en una dirección puede ser producida también por una hiper-acción del antagonista. Sin embargo, en caso de la MGO, los músculos están debilitados, entonces, una hiper-acción de los músculos es muy improbable. Como resultado, esta prueba es muy útil para determinar la relación de la debilidad con el músculo individual afectado. Para medir la fatigabilidad de los músculos, el paciente tiene que realizar la prueba de la pantalla, después de haber mirado un minuto hacia arriba. Así se consigue fatigar los músculos extrínsecos y obtener la máxima desviación. La sensibilidad de la prueba es del 81% y la especificidad del 100%.

- Como conclusión del estudio (32), afirmaron que la utilización del método de rastreo de los movimientos oculares más la pantalla de Hess Lancaster para cuantificar aún más la desviación, podrían ayudar para una evaluación aún más objetiva. Además, estas pruebas pueden ser de gran utilidad para identificar la severidad de la afectación ocular, lo que puede ser una medida clínicamente relevante para los ensayos en miastenia ocular.

TRATAMIENTO

Desafortunadamente, hay datos limitados sobre el uso de tratamiento en la MGO. La mejor terapia para estos pacientes se determina utilizando una combinación de datos sobre la MG generalizada, datos sobre el tratamiento de la MGO, experiencia clínica y la lógica ya que no hay ensayos clínicos aleatorios para extraer la información (33,34). El objetivo es conseguir minimizar los síntomas de diplopía y ptosis y prevenir la progresión de la enfermedad. En cuanto al tratamiento que puede ofrecer el optometrista, existen varias alternativas:

Dispositivos de ayuda y terapia visual pasiva

- Prismas: Ayudan para corregir la diplopía. Pueden ser una solución eficaz para pacientes con desviación ocular estable o cuando el ángulo no es demasiado grande (menor de 15 DP) (36). Se pueden pegar en la gafa como un prisma de Fresnel para desviaciones estables o se puede tallar en la misma lente para corregir ángulos pequeños (34).

- Oclusiones con parche: la solución más sencilla cuando la persona ve dos imágenes es utilizar un parche, alternando la oclusión en cada ojo para evitar las contracturas musculares (34).
- Lentes de contacto: Aunque no se suelen utilizar frecuentemente, las lentes de contactos con una potencia más positiva que la necesaria, pueden ocluir un ojo mediante el emborronamiento. Asimismo, pueden utilizarse lentes cosméticas con pupila negra para bloquear el paso de la luz por la pupila (34).
- Muletas para los párpados: son soportes mecánicos que se ajustan a la gafa, que ayudan a mantener el párpado abierto y no bloquear la luz que entra por la pupila. Una gran desventaja de este dispositivo es la queratopatía por exposición por un uso prolongado de las muletas que evitan un parpadeo normal (34). Las opiniones de los pacientes sobre estas muletas son variadas. En el artículo de Saidi T. et al. las personas que utilizaron este soporte, después de una semana de uso indicaron una mejoría en la visión y la comodidad, pero pasados los 3 meses de uso, dejaron de usarlas por la incomodidad y la fragilidad del dispositivo (35).



Figura 9. Muletas para los párpados (35).

A pesar de que los dispositivos de ayuda son económicos, fáciles de usar y de gran utilidad para aquellos pacientes que rechacen el tratamiento farmacológico, para algunos pacientes representan unas soluciones poco prácticas debido a las consecuencias. La queratopatía por exposición, la ineffectividad de los prismas en casos de fluctuación de la debilidad muscular, la pérdida del campo visual del ojo cubierto y una peor estereopsis por el uso del parche ocluidor, son las principales causas (35).

- Recomendaciones/consejos visuales: como optometristas, es nuestro deber dar la promoción de la Salud y proporcionar recomendaciones a los pacientes para que tengan un mayor confort visual (Jornada virtual sobre la Miastenia):
 - Descansos frecuentes tras lectura o visualización de dispositivos electrónicos utilizar la regla de 20-20-20, descansar 20 segundos cada 20 minutos mirando a una distancia de 20 pies (6 metros) o incluso la regla

20-40-20 (descansar 40 segundos cada 20 minutos) para relajar la acomodación y evitar el espasmo del músculo ciliar.

- Aumentar el tamaño de los caracteres para un menor esfuerzo acomodativo.
- Mantener una distancia mínima de 30 cm para un menor esfuerzo de convergencia.
- Luz indirecta, nos ayuda a aumentar el campo visual de cerca para disminuir el esfuerzo en visión próxima.
- Optimizar brillo de la pantalla y contraste para evitar reflejos.
- Estimular el parpadeo voluntario /uso de lubricantes tópicos a demanda.
- Compensación refractiva adecuada: Una graduación adecuada es importante para cada persona, pero para una persona con MGO es fundamental evitar una hipo o hiper corrección para no desestabilizar el control motor de los músculos extrínsecos.
 - Centrado correcto para evitar los efectos prismáticos no deseados→ evitar gafas premontadas.
 - Utilizar lentes ocupacionales en lugar de progresivos, para tener una transición entre el campo de lejos y el de cerca menos abrupta.
 - Monitorizar los cambios en la graduación debido al uso de los corticoides.
- Rehabilitación visual ortóptica o terapia visual: Consiste en el entrenamiento de las habilidades oculomotoras, acomodativas, vergenciales y sensoriales. Aunque no se han encontrado artículos en la literatura médica que relacionen la terapia visual con la MG, se ha objetivado evidencia científica del beneficio de estos ejercicios en otras enfermedades neurológicas.
- Remitir al especialista en Medicina Familiar y Comunitaria, especialista en Neurología y especialista en Oftalmología: El abordaje multidisciplinar es fundamental. El óptico-optometrista es a menudo el primer profesional de la salud a quienes los pacientes consultan acerca de problemas visuales (39).

Pronóstico:

Como se ha mencionado anteriormente, en el 80% de las personas que tienen síntomas a nivel ocular, la debilidad avanza hacia la forma generalizada en los primeros dos años de

la aparición. Si pasados esos años, la sintomatología se mantiene a nivel ocular, se considera un cuadro clínico de MGO. Hay varios estudios que han encontrado cuales son los factores que influyen en la conversión de la forma ocular a la forma generalizada. En un estudio previo (37), se confirma que los factores de riesgo para desarrollar MG generalizada son: el sexo femenino, la edad avanzada y la presencia de autoanticuerpos de AChR. Otro estudio más reciente (11) añadió la presencia de timoma, los autoanticuerpos para MuSK, signos de fallos en las UNM de las extremidades y por último, el estudio realizado por Kisabay A. (38), amplía la lista de factores de riesgo con la presencia de la ptosis bilateral como signo de generalización de la enfermedad.

Entre los factores protectores se encuentra la duración de la enfermedad a nivel ocular; cuanto más tiempo los síntomas se restringen a nivel ocular, menor probabilidad hay de generalización (38). El uso de los inmunosupresores para frenar la evolución es ambiguo, ya que hay estudios que consideran que los corticoides ralentizan la generalización (11); mientras otros estudios no han encontrado evidencia de su efectividad (38).

6.CONCLUSIÓN

1- La debilidad y la fatigabilidad variable de los músculos extraoculares son las características patognomónicas de esta enfermedad. Los síntomas más comunes son la diplopía y la ptosis palpebral, pero también se han encontrado otras afectaciones a nivel ocular:

- fatigabilidad de la acomodación y movimientos sacádicos anómalos, que generan problemas de enfoque y compromiso de la capacidad lectora
- a nivel corneal se produce en algunos pacientes el deterioro de la función de la película lagrimal, irritación, queratopatía por exposición y también ojo seco

2- Es importante diferenciar la MGO de otros trastornos similares. En caso de estrabismo variable inconstante asociado o no a una ptosis, siempre se debe sospechar de una miastenia ocular, pero si va acompañada de dolor, una función pupilar anormal y sin signos de fatigabilidad, esos son indicios de otras enfermedades parecidas.

3- Se ha objetivado la falta de estudios y ensayos clínicos centrados en el diagnóstico y tratamiento de la MGO. En cuanto al diagnóstico, aunque hay varias pruebas tradicionales que se pueden realizar para detectar la miastenia ocular, la invasividad de las pruebas más

habituales hace que sean necesarias pruebas menos agresivas para los pacientes y que además sean sensibles y específicas. Al igual que en el diagnóstico, son necesarios ensayos clínicos para señalar cuál es el mejor tratamiento para los pacientes.

FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN.

Cualquier trabajo de investigación desarrollado contribuye a resolver algunas incógnitas sobre el tema tratado, pero de forma simultánea, genera nuevas preguntas, nuevas ideas y/o abre vías de trabajo. En este apartado se presenta una futura línea de investigación que puede ser objeto de interés derivada del presente trabajo.

- La posibilidad de la rehabilitación visual ortóptica como una alternativa para obtener mayor tonicidad en la fase crónica que impida que en la fase aguda los síntomas sean tan agresivos e incapacitantes para los pacientes.

7.Referencias:

- 1 Dresser, L.; Wlodarski, R.; Rezaia, K.; Soliven, B. Myasthenia Gravis: Epidemiology, Pathophysiology and Clinical Manifestations. *J. Clin. Med.* 2021, 10, 2235. <https://doi.org/10.3390/jcm10112235>
2. Lazaridis K, Tzartos SJ. Myasthenia Gravis: Autoantibody Specificities and Their Role in MG Management. *Front Neurol.* 2020 Nov 30; 11:596981. doi: 10.3389/fneur.2020.596981. PMID: 33329350; PMCID: PMC7734299.
3. Gilhus, N.E., Tzartos, S., Evoli, A. *et al.* Myasthenia gravis. *Nat Rev Dis Primers* 5, 30 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0079-y>
4. Romi, F.; Hong, Y.; Gilhus, N.E.; Pathophysiology and immunological profile of myasthenia gravis and its subgroups, *Current Opinion in Immunology*, Volume 49,2017, Pages 9-13,ISSN 0952-7915,<https://doi.org/10.1016/j.coi.2017.07.006>.
- 5.Jason H. Peragallo, Pediatric Myasthenia Gravis, *Seminars in Pediatric Neurology*, <http://dx.doi.org/10.1016/j.spen.2017.04.003>
- 6.Gilhus NE, Verschuuren JJ. Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies. *Lancet Neurol.* 2015 Oct;14(10):1023-36. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00145-3. PMID: 26376969.
- 7.B R Thanvi and T C N Lo Update on myasthenia gravis *Postgrad Med J* 2004 80: 690-700 doi: 10.1136/pgmj.2004.018903
- 8.Berrih-Aknin S, Frenkian-Cuvelier M, Eymard B. Diagnostic and clinical classification of autoimmune myasthenia gravis. *J Autoimmun.* 2014 Feb-Mar;48-49:143-8. doi: 10.1016/j.jaut.2014.01.003. Epub 2014 Feb 13. PMID: 24530233.
- 9.Mantegazza R, Cavalcante P. Diagnosis and treatment of myasthenia gravis. *Curr Opin Rheumatol.* 2019 Nov;31(6):623-633. doi: 10.1097/BOR.0000000000000647. PMID: 31385879.
- 10.Al-Haidar M, Benatar M, Kaminski HJ. Ocular Myasthenia. *Neurol Clin.* 2018 May;36(2):241-251. doi: 10.1016/j.ncl.2018.01.003. PMID: 29655447.
- 11.Evoli A, Iorio R. Controversies in Ocular Myasthenia Gravis. *Front Neurol.* 2020 Nov 30; 11:605902. doi: 10.3389/fneur.2020.605902. PMID: 33329368; PMCID: PMC7734350.
- 12.Chisari CG, Sciacca G, Reggio E, Terravecchia C, Patti F, Zappia M. Subclinical involvement of eye movements detected by video-based eye tracking in myasthenia gravis. *Neurol Sci.* 2023 Mar 27. doi: 10.1007/s10072-023-06736-6. Epub ahead of print. PMID: 36971995.
- 13.O'Hare M, Doughty C. Update on Ocular Myasthenia Gravis. *Semin Neurol.* 2019 Dec;39(6):749-760. doi: 10.1055/s-0039-1700527. Epub 2019 Dec 17. PMID: 31847046.
- 14.Bucco C, Prieto F, Massano F La susceptibilidad de los músculos extraoculares a las enfermedades neurológicas *Acta Estrabológica Vol. L, Enero-Junio 2021; 1: 2-11*
- 15.Erkan Turan K, Kocabeyoglu S, Bekircan-Kurt CE, Bezci F, Erdem-Ozdamar S, Irkec M. Ocular surface alterations and in vivo confocal microscopic characteristics of corneas in patients with myasthenia gravis. *Eur J Ophthalmol.* 2018 Sep;28(5):541-546. doi: 10.1177/1120672117753688. Epub 2018 Mar 19. PMID: 29554816.
- 16.March GA Jr, Johnson LN. Ocular myasthenia gravis. *J Natl Med Assoc.* 1993 Sep;85(9):681-4. PMID: 8120928; PMCID: PMC2568131.
- 17.Wong SH. Clinical Signs in Neuro-Ophthalmology: Eye Signs in Myasthenia Gravis. *Ann Indian Acad Neurol.* 2022 Oct;25(Suppl 2):S91-S93. doi: 10.4103/aian.aian_163_22. Epub 2022 Apr 25. PMID: 36589038; PMCID: PMC9795714.
- 18.Yamazaki A, Ishikawa S. Abnormal pupillary responses in myasthenia gravis. A pupillographic study. *Br J Ophthalmol.* 1976 Aug;60(8):575-80. doi: 10.1136/bjo.60.8.575. PMID: 974056; PMCID: PMC1042752.
- 19.Wong SH, Eggenberger E, Cornblath W, Xhepa A, Miranda E, Lee H, Burke A, Barnett C. Preliminary Findings of a Dedicated Ocular Myasthenia Gravis Rating Scale: The OMGRate. *Neuroophthalmology.* 2019 Oct 9;44(3):148-156. doi: 10.1080/01658107.2019.1660686. PMID: 32395166; PMCID: PMC7202437.
- 20.M. Saint-Gerons, MA. Rubio, A. Matheu, S. Muñoz Protocolo de actuación en miastenia gravis ocular. *Annals d'Oftalmologia* 2019;27(2):55-60
- 21.Nair AG, Patil-Chhablani P, Venkatramani DV, Gandhi RA. Ocular myasthenia gravis: a review. *Indian*

- J Ophthalmol. 2014 Oct;62(10):985-91. doi: 10.4103/0301-4738.145987. PMID: 25449931; PMCID: PMC4278125.
- 22.Merino Sanz P, Del Cerro Pérez I, Alan Peinado G, Gómez de Liaño Sánchez P. Causes and surgical treatment of diplopia and strabismus secondary to myasthenia gravis. Arch Soc Esp Oftalmol (Engl Ed). 2019 Mar;94(3):107-113. English, Spanish. doi: 10.1016/j.oftal.2018.11.007. Epub 2018 Dec 20. PMID: 30580990
- 23.Pruitt JA, Ilsen PF. On the frontline: what an optometrist needs to know about myasthenia gravis. Optometry. 2010 Sep;81(9):454-60. doi: 10.1016/j.optm.2009.09.023. Epub 2010 Jul 22. PMID: 20655284.
- 24.P. Siso García, D. Fuentes Castañón y G. Morís Protocolo diagnóstico del paciente con diplopía Medicine. 2019;12(76):4507-10
- 25.Kee HJ, Yang HK, Hwang JM, Park KS. Evaluation and validation of sustained upgaze combined with the ice-pack test for ocular myasthenia gravis in Asians. Neuromuscul Disord. 2019 Apr;29(4):296-301. doi: 10.1016/j.nmd.2018.12.011. Epub 2018 Dec 22. PMID: 30704861.
- 26.Apinyawasisuk S, Zhou X, Tian JJ, Garcia GA, Karanjia R, Sadun AA. Validity of Forced Eyelid Closure Test: A Novel Clinical Screening Test for Ocular Myasthenia Gravis. J Neuroophthalmol. 2017 Sep;37(3):253-257. doi: 10.1097/WNO.0000000000000514. PMID: 28492464; PMCID: PMC5556905
- 27.Chao YS, Argáez C. Video-Oculography for the Diagnosis of Ocular Myasthenia Gravis: A Review of Diagnostic Accuracy, Cost-Effectiveness, and Guidelines [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2019 Jun 19. PMID: 31525000.
- 28.Azri M, Young S, Lin H, Tan C, Yang Z. Diagnosis of Ocular Myasthenia Gravis by means of tracking eye parameters. Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc. 2014;2014:1460-4. doi: 10.1109/EMBC.2014.6943876. PMID: 25570244.
- 29.Ahn J, Park KS, Kim JS, Hwang JM. Efficacy of Gaze Photographs in Diagnosing Ocular Myasthenia Gravis. J Clin Neurol. 2018 Jul;14(3):333-338. doi: 10.3988/jcn.2018.14.3.333. Epub 2018 May 31. PMID: 29856158; PMCID: PMC6031998.
- 30.Nguyen MNL, van der Walt A, Fielding J, Clough M, White OB. Tracking Eye Movements for Diagnosis in Myasthenia Gravis: A Comprehensive Review. J Neuroophthalmol. 2022 Dec 1;42(4):428-441. doi: 10.1097/WNO.0000000000001668. Epub 2022 Oct 21. PMID: 35921559.
- 31.Sirin TC, Karaaslan Z, Arkali BN, Bekdik P, Akinci T, Candan F, Akarsu EO, Baslo MB, Orhan EK, Oge AE. Is Video-Oculography a Predictive Test for Myasthenia Gravis with Ocular Symptoms? Neurol India. 2022 Jan-Feb;70(1):80-86. doi: 10.4103/0028-3886.336330. PMID: 35263858.
- 32.Keene KR, de Nie JM, Brink MJ, Notting IC, Verschuuren JJGM, Kan HE, Beenakker JM, Tannemaat MR. Diagnosing myasthenia gravis using orthoptic measurements: assessing extraocular muscle fatiguability. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2023 Feb;94(2):151. doi: 10.1136/jnnp-2022-329859. Epub 2022 Oct 19. PMID: 36261286.
- 33.Cornblath WT. Treatment of Ocular Myasthenia Gravis. Asia Pac J Ophthalmol (Phila). 2018 Jul-Aug;7(4):257-259. doi: 10.22608/APO.2018301. Epub 2018 Jul 25. PMID: 30044061.
- 34.Haines SR, Thurtell MJ. Treatment of ocular myasthenia gravis. Curr Treat Options Neurol. 2012 Feb;14(1):103-12. doi: 10.1007/s11940-011-0151-8. PMID: 22037997.
- 35.Saidi T, Sivarasu S, Douglas TS. Open source modular ptosis crutch for the treatment of myasthenia gravis. Expert Rev Med Devices. 2018 Feb;15(2):137-143. doi: 10.1080/17434440.2018.1421455. Epub 2018 Jan 15. PMID: 29271663
- 36.Park, K., & Oh, S.Y. (2013). Current treatment for ocular myasthenia gravis. *Expert Review of Ophthalmology*, 8, 595 - 603.
- 37.Mazzoli M, Ariatti A, Valzania F, Kaleci S, Tondelli M, Nichelli PF, Galassi G. Factors affecting outcome in ocular myasthenia gravis. Int J Neurosci. 2018 Jan;128(1):15-24. doi: 10.1080/00207454.2017.1344237. Epub 2017 Jul 17. PMID: 28625092.
- 38.Kisabay A, Özdemir HN, Gökçay F, Çelebisoy N. Risk for generalization in ocular onset myasthenia gravis: experience from a neuro-ophthalmology clinic. Acta Neurol Belg. 2022 Apr;122(2):337-344. doi: 10.1007/s13760-020-01582-1. Epub 2021 Feb 5. PMID: 33544334.
39. Libro Blanco de la Salud Visual en España 2022

