



Medicina Paliativa

www.elsevier.es/medicinapaliativa



NOTA CLÍNICA

Manejo de estertores de agonía en la miastenia gravis. A propósito de un caso tratado con octreótrido

Ángela Ruiz de Temiño de la Peña^a, Judith Gil Domínguez^a,
Coro Pérez Aznar^b y Juan Manuel Núñez Olarte^{b,*}

^a Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Río Hortega, Valladolid, España

^b Unidad de Cuidados Paliativos, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

Recibido el 18 de febrero de 2013; aceptado el 8 de marzo de 2013

Disponible en Internet el 7 de octubre de 2013

PALABRAS CLAVE

Miastenia gravis;
Estertores de agonía;
Octreótrido

KEYWORDS

Myasthenia gravis;
Death rattle;
Octreotide

Resumen El manejo de los estertores de agonía en pacientes con miastenia gravis en situación terminal resulta especialmente complejo. Los fármacos comúnmente empleados en las secreciones respiratorias ruidosas y molestas en los últimos días de vida (escopolamina, buscapina, etc.) pueden precipitar una crisis miasténica por sus efectos anticolinérgicos. Presentamos un caso tratado con octreótrido por nuestro equipo, y discutimos las potenciales indicaciones de este fármaco en este contexto.

© 2013 Sociedad Española de Cuidados Paliativos. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Management of respiratory secretions in myasthenia gravis. Report of a case treated with octreotide

Abstract The management of death rattle in patients with terminal myasthenia gravis can be quite complex. Drugs regularly employed to reduce disturbing noisy respiratory secretions (hyoscine hydrobromide, hyoscine butylbromide, etc.) could trigger a myasthenia crisis due to their anti-cholinergic effects. We report a case treated by our team with octreotide, and discuss potential indications in this setting.

© 2013 Sociedad Española de Cuidados Paliativos. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La miastenia gravis (MG) es una enfermedad neuromuscular de base autoinmune, caracterizada por una debilidad fluctuante en la musculatura esquelética. Se debe a una alteración en la unión neuromuscular secundaria a la producción de anticuerpos contra los receptores de acetilcolina en

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jnunezo@salud.madrid.org
(J.M. Núñez Olarte).

la membrana postsináptica, que condiciona una disminución del número de receptores y una alteración en la transmisión del impulso nervioso¹. La crisis miasténica es una complicación grave que aparece en el 20% de los pacientes y cursa con un aumento importante de la debilidad muscular, que afecta a los músculos bulbares y respiratorios, pudiendo progresar hacia una insuficiencia respiratoria. Se puede producir en el contexto de una infección o de tratamiento con determinados fármacos (fundamentalmente anticolinérgicos), pero no siempre se identifica un factor desencadenante^{1,2}.

Recientemente nuestro equipo de cuidados paliativos (CP) se ha hecho cargo de una paciente diagnosticada de MG en estadio avanzado, resistente al tratamiento, y en situación de últimos días por comorbilidades asociadas y complicaciones derivadas de la enfermedad y del tratamiento. Este caso nos planteó ciertas dificultades de manejo como consecuencia, en primer lugar, de la limitada experiencia en el tratamiento de la MG en el ámbito de los CP (son muy escasas las referencias en la literatura especializada). En segundo lugar, las dificultades surgieron como consecuencia del dilema clínico a la hora de tratar los estertores del final de la vida en la MG, ya que es de sobra conocido que los anticolinérgicos pueden precipitar una crisis miasténica.

La falta de evidencia firme sobre la eficacia en general de los anticolinérgicos en el manejo de los estertores de agonía³, así como la ausencia de seguridad del uso de los mismos en un contexto de MG, propiciaron el uso compasivo de octreótido en nuestra paciente.

Caso clínico

Una mujer de 74 años con antecedentes de MG acudió al servicio de urgencias de nuestro centro por presentar un cuadro de deterioro del estado general acompañado de debilidad muscular importante. Tras ser valorado por el servicio de neurología se descartó razonablemente una crisis miasténica en ese momento, y se diagnosticó de infección del tracto urinario por lo que fue ingresada en el hospital recibiendo antibioterapia empírica.

La paciente había sido diagnosticada 9 años antes del ingreso de una MG con evolución clínica desfavorable, que condicionaba un importante deterioro funcional, con una paraparesia que le mantenía en silla de ruedas y una dependencia absoluta para las actividades diarias. Había sido tratada con múltiples fármacos sin respuesta: anticolinesterásicos, corticoides, varias líneas de inmunosupresores (azatioprina, rituximab, tacrolimus y micofenolato) y ciclos periódicos de inmunoglobulinas intravenosas. Además la paciente había sido diagnosticada en el último mes de una tuberculosis miliar como complicación del tratamiento inmunosupresor, lo que había obligado a suspenderlo. También presentaba múltiples comorbilidades destacando entre ellas: insuficiencia mitral muy severa, tromboembolia pulmonar y asma intrínseca.

Durante este último ingreso presentó numerosas complicaciones: infección urinaria, gripe A, neumonía, sepsis, insuficiencia respiratoria e insuficiencia cardíaca con fibrilación auricular. Por todo ello precisó ingreso en la unidad de cuidados intermedios en 2 ocasiones, para estabilización con ventilación mecánica no invasiva (VMNI). Transcurrido un mes de estancia en el hospital la paciente evolucionaba

desfavorablemente, con persistencia de la insuficiencia respiratoria y disnea resistente al tratamiento, lo que limitaba notablemente su calidad de vida.

En este contexto, la propia paciente rechazó la VMNI y expresó su deseo de no realizar más medidas agresivas, por lo que se consultó con el equipo de soporte hospitalario de la unidad de CP. Tras reunirse con la familia y teniendo en cuenta el deterioro funcional, el estadio avanzado de la enfermedad de base, las múltiples comorbilidades y la mala evolución clínica, se acordó un manejo exclusivamente paliativo. En ese momento se inició una perfusión continua de cloruro mórfico a dosis de 15 mg/día intravenoso (i.v.) para el tratamiento de la disnea⁴.

Al cabo de unos días la enferma presentó un empeoramiento clínico importante, con persistencia de la disnea y aparición de secreciones respiratorias en contexto de insuficiencia cardíaca y respiratoria. Se optimizó entonces el tratamiento de confort aumentando la dosis de morfina a 25 mg/día i.v. y añadiendo midazolam 5 mg/día i.v. y haloperidol 1 mg/día i.v., todo ello en perfusión continua. Para el manejo de los estertores, ante la posibilidad de que los anticolinérgicos provocaran una crisis miasténica con el consiguiente aumento de la disnea, se decidió comenzar un uso compasivo con octreótido. Las secreciones mejoraron inicialmente tras la administración cada 6 h de varias dosis de 100 µg por vía subcutánea (s.c.). Esta pauta se mantuvo invariable durante las 72 h iniciales del proceso de agonía. Unas pocas horas antes de la muerte se incrementó la dosis de octreótido hasta 200 µg por falta de respuesta a la dosis previa, sin que se pudiese valorar respuesta a la nueva dosis por el fallecimiento de la paciente.

En nuestro caso el empleo de octreótido para la indicación de estertores de agonía fue aceptado verbalmente por los familiares del paciente, y autorizado de forma provisional por el servicio de farmacia de nuestro centro.

Discusión

Los estertores pre mortem son ruidos respiratorios que aparecen en el final de la vida, y se deben a la acumulación de secreciones en las vías respiratorias⁵. Constituyen un gran predictor de la muerte, ya que el 75% de los pacientes fallece en las siguientes 48 h^{5,6}. Se manifiestan en el 23-50% de los enfermos en situación de últimos días⁶⁻⁹. En la literatura médica se ha visto asociación con ciertos factores como tumores cerebrales y de pulmón, disfagia y periodo largo de agonía⁶⁻⁸. Las secreciones se producen en las glándulas salivales y en la mucosa bronquial, y están reguladas por receptores muscarínicos sensibles al tono vagal^{5,6}. Los fármacos habitualmente utilizados para su tratamiento son los anticolinérgicos: escopolamina, buscapina, atropina y glucopirrolato^{3,5-9}. El mejor estudio hasta la fecha, prospectivo aleatorizado y comparativo, ha encontrado una efectividad similar para atropina, buscapina y escopolamina (76, 60 y 68%, respectivamente de respuestas a las 24 h de tratamiento)⁹.

No obstante, es importante destacar que seguimos sin disponer de evidencia firme que indique que los fármacos anticolinérgicos antimuscarínicos sean más eficaces que el placebo en la reducción del ruido provocado por los estertores de la agonía. El reciente estudio controlado de Heisler

at al.³ –aleatorizado, doble ciego, de atropina sublingual vs placebo en 137 pacientes– ha sido incapaz de encontrar diferencias significativas en un modelo de administración de dosis única. En la misma línea se encuentra el estudio de Likar et al.¹⁰ –aleatorizado, doble ciego de escopolamina parenteral en bolos cada 4 h vs placebo en 31 pacientes– el cual tampoco fue capaz de encontrar diferencias significativas, si bien es cierto que los autores describen una tendencia hacia la reducción de los estertores con la escopolamina.

Por otro lado, y tras revisar la literatura médica, no parece haber experiencia suficiente en el manejo de pacientes con MG en situación terminal por parte de los equipos de CP. Además hay poca evidencia del empleo de fármacos anticolinérgicos para el tratamiento de los estertores en estos pacientes. Spiess et al.¹¹ utilizaron la escopolamina en una paciente con MG y estertores, basándose en que los anticolinérgicos utilizados tienen más afinidad por los receptores muscarínicos que por los nicotínicos y, por tanto, no deberían desencadenar una crisis miasténica. De hecho, el ipratropio y el glucopirrolato son empleados habitualmente para el control de efectos secundarios del tratamiento con anticolinesterásicos en MG.

En el caso de nuestra paciente, la nota clínica mencionada de Spiess et al.¹¹ no fue considerada como suficiente para superar nuestras reservas sobre la eficacia y seguridad del empleo de anticolinérgicos en los estertores. Podríamos haber optado por no emplear ningún fármaco, confiando en los resultados de los estudios ya mencionados versus placebo^{3,10}. Sin embargo, ambos estudios presentan serias limitaciones que impiden extraer conclusiones definitivas, por lo que optamos por proponer un uso compasivo de octreótido.

El octreótido es un análogo sintético de la somatostatina. Esta hormona inhibe la liberación de hormonas hipofisarias y gastrointestinales como insulina, glucagón, gastrina y numerosos péptidos gastrointestinales. También disminuye la motilidad gástrica y las secreciones, y aumenta la reabsorción de agua y electrolitos. Está indicado en el tratamiento de tumores secretores de hormonas (síndrome carcinoide, vipomas, glucagonomas, etc.), obstrucción intestinal, ascitis, diarrea y fístulas¹². Debido a sus efectos antiseoretos también se ha utilizado en el tratamiento de las secreciones respiratorias del final de la vida. Sin embargo, la experiencia de uso es escasa y el nivel de evidencia limitado debido a la ausencia de ensayos clínicos aleatorizados que demuestren su eficacia¹². Hudson et al.¹³ han descrito un caso de broncorrea resistente secundaria a adenocarcinoma pulmonar que respondió adecuadamente al tratamiento con octreótido. Por su parte, Clark et al.¹⁴ efectuaron un ensayo clínico aleatorizado piloto en fase II en el que no encontraron diferencias entre el octreótido y la escopolamina para el manejo de los estertores de la agonía en una pequeña muestra.

En nuestra paciente, el empleo de 100 µg de octreótido cada 6 h s.c. pareció acompañarse de una reducción apreciable de los ruidos respiratorios durante las 72 h iniciales de agonía. La reaparición de los estertores al cabo de este plazo de tiempo motivó nuestro incremento de dosis hasta 200 µg cada 6 h s.c., desconociéndose la eficacia de este ajuste por la proximidad del fallecimiento. No se detectaron efectos secundarios indeseables atribuibles al empleo del octeótido.

Conclusiones

El octreótido podría resultar un fármaco interesante en el manejo de los estertores de la agonía en situaciones especiales como:

- Pacientes con MG.
- Pacientes con otras contraindicaciones importantes al empleo de anticolinérgicos (por ejemplo, glaucoma de ángulo cerrado doloroso).
- Pacientes con alergias a la hioscina.

No obstante, consideramos que son necesarios más estudios para probar la eficacia y seguridad del octreótido en esta indicación.

Por otro lado, desconocemos los motivos por los que hay tan poca experiencia en el manejo de la MG en los equipos de CP. Nuestra experiencia indica que los CP podrían aportar beneficios en el control de los síntomas, así como en el manejo final de estos pacientes.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes y que todos los pacientes incluidos en el estudio han recibido información suficiente y han dado su consentimiento informado por escrito para participar en dicho estudio.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

A Yolanda Gismero y Marta Oviedo, enfermera y psicóloga de nuestro Equipo de Soporte Hospitalario del Hospital General Universitario Gregorio Marañón de Madrid.

Bibliografía

1. Drachman DB. Miastenia grave y otras enfermedades de la unión neuromuscular. En: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, editores. Harrison: Principios de medicina interna. México: McGraw-Hill Interamericana; 2005. p. 2773–9.
2. Jani-Acsadi A, Lisak RP. Myasthenic crisis: Guidelines for prevention and treatment. *J Neurol Sci.* 2007;261:127–33.
3. Heister M, Hamilton G, Abbott A, Chengalaram A, Koceja T, Gerkin R. Randomized double-blind trial of sublingual atropine vs placebo for the management of death rattle. *J Pain Symptom Manage.* 2013;45:14–22.

4. Johnson MJ, Abernethy AP, Currow DC. Gaps in the evidence base of opioids for refractory breathlessness. A future work plan? *J Pain Symptom Manage.* 2012;43:614–24.
5. Müller-Busch HC, Jeshner T. Death rattle. En: Walsh D, Caraceni AT, Faisinger R, Foley K, Glare P, Goh C, Lloyd-Williams M, Nuñez-Olarte JM, Radbruch L, editores. *Textbook of palliative medicine.* Philadelphia: Elsevier; 2009. p. 956–60.
6. Wildiers H, Menten J. Death rattle: prevalence, prevention, Treatment. *J Pain Symptom Manage.* 2002;23:310–7.
7. Morita T, Hyodo I, Yoshimi T, Ikenaga M, Tamura Y, Yoshizawa A, et al. Incidence and underlying etiologies of bronchial secretion in terminally ill cancer patients: a multicenter, prospective observational study. *J Pain Symptom Manage.* 2004;27:533–9.
8. Martin R, Ellershaw J. Respiratory tract secretions in the dying patient: a retrospective study. *J Pain Symptom Manage.* 2003;26:897–902.
9. Wildiers H, Dhaenekint C, Demeulenaere P, Clement PMJ, Desmet M, Van Nuffelen R, et al. Atropine, hyoscine butylbromide, or scopolamine are equally effective for the treatment of death rattle in terminal care. *J Pain Symptom Manage.* 2009;38:124–33.
10. Likar R, Molnar M, Rubacher E, Kager H, Pipam W, Sittl R. Clinical investigation about the effect of scopolamine hydrobromide in the terminal rattle (randomized, double-blind, placebo controlled study). *Z Palliativmed.* 2002;3:15–9.
11. Spiess JL, Scott SD. Anticholinergic agents for the treatment of death rattle in patients with myasthenia gravis. *J Pain Symptom Manage.* 2003;26:684–6.
12. Murphy E, Prommer EE, Mihalyo M, Wilcock A. Therapeutic reviews: octreotide. *J Pain Symptom Manage.* 2010;40:142–8.
13. Hudson E, Lester JF, Atanoos RL, Linanne SJ, Byrne A. Successful treatment of bronchorrhea with octreotide in a patient with adenocarcinoma of the lung. *J Pain Symptom Manage.* 2006;32:200–2.
14. Clark K, Currow DC, Agar M, Fazekas BS, Abernethy AP. A pilot phase II randomized, cross-over, double-blinded, controlled efficacy study of octreotide versus hyoscine hydrobromide for control of noisy breathing at the end-of-life. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2008;22:131–8.