

sar el diagnóstico. El apoyo en pruebas de neuroimagen de urgencia (uso de la distancia atloaxoidea en cortes axiales de TC craneal) puede ser de gran utilidad para un diagnóstico precoz en casos de instauración aguda sin traumatismo o sin otra sintomatología sugestiva de compresión.

La subluxación atloaxoidea es una complicación conocida y temida de la AR. Sin embargo, la inestabilidad cervical en estos pacientes puede permanecer silente y quizá infradiagnosticada durante años. En casos de presentación atípica, las pruebas de neuroimagen pueden ayudar a un diagnóstico precoz de esta complicación, favoreciendo una actitud quirúrgica temprana.

Financiación

Daniel Macías-García recibe financiación por el programa de formación «Río Hortega» CM18/00142, del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII). El resto de los autores declaran que no han recibido financiación o ayudas específicas para la realización de este trabajo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Scott DL, Wolfe F, Huizinga T. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2010;376:1094–108.
2. Gulliel NJ, Scott DL. Co-morbidities in established rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2011;25:469–83.
3. Balsa A, Lojo-Oliveira L, Alperi-López M, García-Manrique M, Ordóñez-Cañizares C, Pérez L, et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring in clinical practice: The Spanish cohort of the COMORA study. *Reumatol Clin*. 2019;15:102–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.reuma.2017.06.002>.
4. Myasoedova E, Crowson CS, Kremers HM, Therneau TM, Gabriel SE. Is the incidence of rheumatoid arthritis rising? Results from Olmsted County, Minnesota, 1955–2007. *Arthritis Rheumatol*. 2010;62:1576–82.
5. Krauss WE, Bledsoe JM, Clarke MJ, Nottmeier EW, Pichelmann MA. Rheumatoid arthritis of the craniovertebral junction. *Neurosurgery*. 2010;66:A83–95.
6. Riise T, Jacobsen BK, Gran JT. High mortality in patients with rheumatoid arthritis and atlantoaxial subluxation. *J Rheumatol*. 2001;28:2425–9.
7. Gillick JL, Wainwright J, Das K. Rheumatoid arthritis and the cervical spine: A review on the role of surgery. *Int J Rheumatol*. 2015;ID 252456, <http://dx.doi.org/10.1155/2015/252456>.
8. Terashima Y, Yurube T, Hirata H, Sugiyama D, Sumi M. Predictive risk factors of cervical spine instabilities in rheumatoid arthritis: A prospective multicenter over 10-year cohort study. *Spine*. 2017;42:556–64.
9. Ellkayam O, Yaron M. Brown-Sequard syndrome as a presenting symptom of cervical myelopathy in a rheumatoid arthritis patient. *Clin Exp Rheumatol*. 1995;13:673–4.

D. Macías-García^{a,*}, J. Jurado Serrano^b,
M.J. Parada Blazquez^b
y F. Moniche^a

^a Servicio de Neurología y Neurofisiología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

^b Servicio de Radiodiagnóstico, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: danielmacgar@gmail.com
(D. Macías-García).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2019.05.001>
0213-4853/

© 2019 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Esclerosis lateral amiotrófica y miastenia gravis (síndrome *overlap*): presentación de 3 nuevos casos



Amyotrophic lateral sclerosis and myasthenia gravis overlap syndrome: 3 new cases

Sr. Editor:

La asociación de miastenia gravis (MG) y esclerosis lateral amiotrófica (ELA) (síndrome *overlap*) no es frecuente en la práctica clínica. La evidencia disponible sugiere un efecto protector de la terapia inmunomoduladora en fases iniciales de enfermedad de la motoneurona (ENM)^{1,2}. Presentamos 3

casos de síndrome *overlap* cuyas características se resumen en la [tabla 1](#).

Caso 1

Varón de 52 años con cuadro clínico inicial de ptosis bilateral, diplopía y disfagia que asocia, 6-8 meses después, paresia braquial izquierda con atrofia tenar, hiperreflexia global e incremento del reflejo mentoniano. En la estimulación repetitiva a 3 Hz se obtuvo un decremento > 10% del quinto potencial en separador del quinto dedo. La titulación de los anticuerpos anti-receptor de acetilcolina (AC anti-RACA) fue de 0,74 (positividad > 0,7) que se mantuvo en determinaciones posteriores. La presencia de fasciculaciones y potenciales de denervación en la electromiografía

Tabla 1 Características demográficas y clínicas de los pacientes

| Paciente | 1 | 2 | 3 |
|--|--------------------------|-------------------|-------------------|
| Género | M | M | F |
| Edad de inicio de la clínica (años) | 52 | 77 | 73 |
| Clínica inicial | Ptosis/diplopía/disfagia | Diplopía/disfagia | Diplopía/disfagia |
| T.º de evolución hasta el inicio de los síntomas ENM | 6-8 meses | 10-12 meses | 5 meses |
| T.º de evolución hasta dx síndrome <i>overlap</i> | 24 meses | 15 meses | 7 meses |
| AC anti-RACA | 0,74 | > 20 | 7,6 |
| AC anti-MuSK | Negativos | Negativos | Negativos |
| TC mediastino | Timo normal | Timo normal | Timo normal |

AC anti-MuSK: anticuerpos frente a la molécula tirosinasa muscular específica; AC anti-RACA: anticuerpos anti-receptor de acetilcolina; dx: diagnóstico; ENM: enfermedad de neurona motora; F: femenino; M: masculino; T.º: tiempo; TC: tomografía computarizada.

(EMG) se objetivó 4 meses después de la valoración inicial. A los 24 meses el paciente cumplía criterios de MG grado IIB³ y diagnóstico de ELA definitivo según criterios de El Escorial⁴.

Caso 2

Varón de 77 años que comienza con disfonía y disfagia neurógena con fatigabilidad. Inicialmente fue diagnosticado de MG grado IIB con AC anti-RACA > 20 y estimulación repetitiva a 3 Hz en separador del quinto dedo con decremento > 10% del quinto potencial. Tras iniciarse tratamiento con piridostigmina y prednisona oral con buena respuesta clínica, asocia 15 meses después atrofia de ambas cinturas, cuádriceps derecho, exacerbación de la clínica bulbar e hiperreflexia. En la EMG se objetivaron fasciculaciones y potenciales de denervación en deltoides, gemelo interno izquierdo, lingual y vasto izquierdo.

Caso 3

Mujer de 73 años con disfonía y disfagia neurógena, fatigabilidad y disnea de esfuerzo de instauración progresiva en los últimos 2 meses. La estimulación repetitiva a 3 Hz a nivel facial y en accesorio espinal demuestra decremento > 10% del quinto potencial. Títulos de AC anti-RACA: 7,6. Tras el diagnóstico de MG grado IIB³ se inicia tratamiento combinado con piridostigmina y prednisona. Cinco meses después del inicio, la paciente asocia anartria. En la EMG se objetiva actividad de denervación con fasciculaciones en masetero, lingual, primer interóseo derecho, separador del quinto dedo y vasto externo. La evolución clínica posterior, la ausencia de respuesta al tratamiento con inmunoglobulinas y plasmaféresis, así como los hallazgos del estudio neurofisiológico confirman el diagnóstico de ELA definitivo⁴.

Discusión

El síndrome *overlap* es infrecuente. Se han comunicado 28 casos en la literatura^{1,5} y en nuestra serie representa el 2%. En ambos procesos subyace un mecanismo patogénico inmunomediado^{6,7}. Se ha descrito un descenso de las célu-

las T reguladoras CD4+FOXP3 (conocidas como *tregs*)⁸, cuyos niveles se relacionan con la progresión de la ELA, y una alteración en la síntesis de óxido nítrico⁹. Se ha documentado también la posibilidad de que la afectación del músculo y de la unión neuromuscular (UNM) sean ya evidentes en la fase inicial de la ELA^{6,10,11}.

Mulder et al.¹² describen un decremento en el potencial de acción en pacientes con ELA, que varía en función del músculo explorado¹³. Así, Wang et al.¹⁴ observaron en el 43% de los pacientes con ELA y en el 70% de aquellos con MG un decremento superior al 10%. Este hallazgo se asociaba con la progresión de la enfermedad, y predominaba en músculos proximales (frecuentemente trapecio) en los primeros, a diferencia de la mayor afectación de la musculatura distal en MG.

Cuando ambas entidades coexisten, la sintomatología miasténica es preferentemente ocular y bulbar. En estos casos debe plantearse un tratamiento inmunomodulador como opción diagnóstica y terapéutica¹. Por otro lado, se han descrito títulos de AC anti-RACA positivos hasta en el 5% de pacientes con ELA. Si bien la razón se desconoce, posiblemente se relacione con la afectación precoz de la UNM, que podría también justificar la mayor presencia de AC frente a la proteína 4 relacionada con el receptor de lipoproteína de baja densidad (AC anti-LRP4) en esta entidad¹. Okuyama et al.¹⁵ encontraron títulos más elevados en pacientes con ELA en periodos de mayor agresividad de la enfermedad y más reducidos en fases de estabilidad clínica.

Concluimos, por tanto, que si bien la evidencia disponible sugiere que el tratamiento precoz de los síntomas de afectación de la UNM en pacientes con ELA mejora la supervivencia, el diagnóstico de síndrome *overlap* debe plantearse solo cuando se observen signos y síntomas de ENM asociados a clínica sugestiva de afectación de la UNM (preferiblemente ocular y/o bulbar) o positividad de AC anti-RACA, anti-MuSK o anti LRP10 y respuesta a inhibidores de la acetilcolinesterasa¹.

Bibliografía

1. Tai H, Cui L, Guan Y, Liu M, Li X, Huang Y, et al. Amyotrophic Lateral Sclerosis and Myasthenia Gravis Overlap Syndrome: A Review of Two Cases and the Associated Literature. *Front Neurol.* 2017;8:218.

2. Johnson IP, Longone P. Commentary: Amyotrophic Lateral Sclerosis and Myasthenia Gravis Overlap Syndrome: A Review of Two Cases and the Associated Literature. 2017;8:356.
 3. Jaretzki A 3rd, Barohn RJ, Ernstoff RM, Kaminski HJ, Keesey JC, Penn AS, et al. Myasthenia gravis: Recommendations for clinical research standards Task force of the medical scientific advisory board of the myasthenia gravis foundation of America. *Neurology*. 2000;55:16–23.
 4. Brooks BR. El Escorial World Federation of Neurology criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis Subcommittee on Motor Neuron Diseases/Amyotrophic Lateral Sclerosis of the World Federation of Neurology research Group on Neuromuscular Diseases and the El Escorial «Clinical limits of amyotrophic lateral sclerosis» workshop contributors. *J Neurol Sci*. 1994;124:96–107.
 5. Kvirkvelia N, Shakarishvili R, Kanashvili T. Transformation of myasthenia gravis into amyotrophic lateral sclerosis or their concomitance? (case review). *Georgian Med News*. 2018;276:86–92.
 6. Malaspina A, Puentes F, Amor S. Disease origin and progression in amyotrophic lateral sclerosis: An immunology perspective. *Int Immunol*. 2015;27:117–29.
 7. Turner MR, Goldacre R, Ramagopalan S, Talbot K, Goldacre MJ. Autoimmune disease preceding amyotrophic lateral sclerosis: An epidemiologic study. *Neurology*. 2013;81:1222–5.
 8. Sheean RK, McKay FC, Cretney E, Bye CR, Perera ND, Tomas D, et al. Association of regulatory T-cell expansion with progression of amyotrophic lateral sclerosis: A study of humans and a transgenic mouse model. *JAMA*. 2018;75:681–9.
 9. Meinen S, Li S, Ruegg MA, Punga AR. Fatigue and muscle atrophy in a mouse model of myasthenia gravis is paralleled by loss of sarcolemmal nNOS. *PLoS One*. 2012;7:e44148.
 10. Appel SH, Engelhardt JI, Garcia J, Stefani E. Immunoglobulins from animal models of motor neuron disease and from human amyotrophic lateral sclerosis patients passively transfer physiological abnormalities to the neuromuscular junction. *Prot Nat Acad Sci USA*. 1991;88:647–51.
 11. Li L, Xiong WC, Mei L. Neuromuscular junction formation, aging and disorders. *Annu Rev Physiol*. 2018;80:159–88.
 12. Mulder DW, Lambert EH, Eaton LM. Myasthenic syndrome in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology*. 1959;9:627–31.
 13. Iwanami T, Sonoo M, Hatanaka Y, Hokkoku K, Oishi C, Shimizu T. Decremental responses to repetitive nerve stimulation (RNS) in motor neuron disease. *Clin Neurophysiol*. 2011;122:2530–6.
 14. Wang Y, Xiao Z, Chu H, Liang J, Wu X, Dong H, et al. Correlations between slow-rate repetitive nerve stimulation and characteristics associated with amyotrophic lateral sclerosis in Chinese patients. *J Phys Ther Sci*. 2017;29:737–43.
 15. Okuyama Y, Mizuno T, Inoue H, Kimoto K. Amyotrophic lateral sclerosis with anti-acetylcholine receptor antibody. *Intern Med*. 1997;36:312–5.
- S. Santos-Lasaosa*, A. López-Bravo, M. Garcés-Redondo, S. Atienza-Ayala y P. Larrodé-Pellicer
- Servicio de Neurología, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España*
- * Autor para correspondencia.
 Correo electrónico: sonia.santos.2903@gmail.com
 (S. Santos-Lasaosa).
- <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2019.03.014>
 0213-4853/
 © 2019 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Meta-análisis y análisis de curva-p sobre la eficacia de venlafaxina frente a placebo en el tratamiento del dolor neuropático



Meta-analysis and P-curve analysis of the efficacy of venlafaxine versus placebo in the treatment of neuropathic pain

Sr. Editor:

Hemos leído con especial interés el reciente artículo de A. Alcántara Montero y A. González Curado publicado en *NEUROLOGÍA*: *¿Existe evidencia científica para el empleo de venlafaxina en dolor neuropático?*¹. Los autores revisan la evidencia disponible sobre la eficacia de venlafaxina en el manejo de diferentes entidades nosológicas de dolor neuropático. Para ello incluyeron 13 estudios, 11 de los cuales eran ensayos clínicos aleatorizados, uno era un estudio de casos y controles y el otro un estudio abierto. Los autores concluyen que los estudios que comparan la eficacia de venlafaxina frente a placebo demuestran la capacidad analgésica del fármaco. Sin embargo, no cuantifican la evidencia disponible a través de un análisis estadístico del conjunto de estudios. Para ello, hemos realizado un meta-análisis para evaluar el tamaño del efecto de la venlafaxina frente a placebo

en el dolor neuropático y un análisis de curva-p para evaluar la calidad del cuerpo de la literatura disponible.

Inicialmente realizamos un meta-análisis con los estudios que evaluaban la eficacia de venlafaxina frente a placebo en diferentes etiologías de dolor neuropático. La variable resultado analizada era el índice de intensidad del dolor usando una escala analógica visual (VAS) de 100 mm de longitud. Tres estudios cumplían los criterios de idoneidad: Tasmuth et al., en el dolor neuropático posquimioterapia con una dosis ascendente de hasta 75 mg de venlafaxina durante 8 semanas²; Forsell et al., en el dolor facial atípico con una dosis de venlafaxina de 37,5 mg las semanas 1 y 2, y 75 mg las semanas 3 y 4³; Yucel et al., en dolor neuropático de diferentes etiologías con dosis de 75 y 150 mg de venlafaxina durante 8 semanas⁴. Empleamos para el meta-análisis un modelo variable dado el cálculo de heterogeneidad, I^2 . Una $p < 0,05$ con 2 colas fue considerada estadísticamente significativa. El análisis incluyó a 122 participantes, 62 casos y 60 controles. La reducción media del índice de la VAS era de $-15,5$ con un intervalo de confianza del 95% de $-27,7$ a $-3,4$, siendo, por tanto, la reducción estadísticamente significativa con un tamaño del efecto pequeño o moderado. Los análisis estadísticos empleados en el proceso de meta-análisis fueron calculados usando R y para las técnicas estadísticas para el cálculo de la media y la desviación típica nos basamos en Pudar Hozo et al.⁵. Los resultados del meta-análisis son mostrados en la [figura 1](#).