



11262
**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

25

FACULTAD DE MEDICINA

**SEDE: INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y
NUTRICION SALVADOR ZUBIRAN
INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION SALVADOR ZUBIRAN**

**PRUEBAS DIAGNOSTICAS EN MIASTENIA GRAVIS.
CONFORMACION DE UN ESTANDAR DIAGNOSTICO
MEDIANTE UN METODO DE CONSENSO.
EVALUACION DE FACTORES PRONOSTICOS
EN LA TIMECTOMIA.**

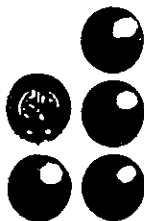
T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
MAESTRO EN CIENCIAS MEDICAS
P R E S E N T A :
JOSE FRANCISCO TELLEZ ZENTENO**

TUTORES:

**DR. GUILLERMO GARCIA RAMOS
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE NEUROLOGIA DEL INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION
SALVADOR ZUBIRAN**

**DR. JUAN GARDUÑO ESPINOSA
INVESTIGADOR DE TIEMPO COMPLETO. UNIDAD DE INVESTIGACION
MEDICA EN EPIDEMIOLOGIA HOSPITALARIA DEL CENTRO MEDICO
NACIONAL SIGLO XXI, IMSS**



INNSZ

MEXICO, D.F.

298149

2001



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

FIRMAS

Asesores de Tesis

Dr. Guillermo Salvador García Ramos

Guillermo Ramos

Jefe del Departamento de Neurología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Dr. Juan Garduño Espinosa

JUAN GARDUÑO ESPINOSA

Unidad de Investigación Médica en Epidemiología Hospitalaria del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS

Departamento de Enseñanza del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Dr. Luis Federico Uscanga Domínguez

Luis Federico Uscanga Domínguez
Dirección de Enseñanza



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION
"DR. SALVADOR ZUBIRAN"
DIRECCION DE ENSEÑANZA
México, D.F.

INDICE

	Página
Resumen.....	3-4
Introducción.....	6-26
Justificación.....	27
Planteamiento del Problema.....	28-9
Hipótesis.....	30-1
Objetivo.....	32
Metodología (Problema 1).....	33
Diseño del estudio.....	33
Población.....	34
Grupos de estudio.....	34
Lugar de realización.....	35
Periodo de tiempo.....	35
Procedimientos.....	35
Prueba piloto y análisis estadístico.....	40
Metodología (Problema 2).....	40
Diseño del estudio.....	40
Población.....	41
Muestra.....	41
Grupos de estudio.....	41-2
Lugar de realización.....	42
Periodo de tiempo.....	42
Criterios de selección.....	43
Tamaño de la muestra.....	43-5
Variables.....	45-8
Procedimientos.....	48-9
Prueba piloto y análisis.....	50-1
Aspectos éticos.....	51
Resultados (Problema 1).....	52-54
Tablas de resultados (Problema 1).....	55-83
Flujogramas.....	64-67
Discusión (Problema 1).....	68-72
Resultados (Problema 2).....	73-75
Tablas de resultados (problema 2).....	76-83
Discusión(Problema 2).....	84-86
Bibliografía.....	87-91
Anexos.....	92
Tablas de revisión bibliográfica.....	93-98
Instrumentos de recolección.....	99
Primera encuesta (Problema 1).....	99-100
Segunda encuesta (Problema 1).....	101-112
Cuestionario de pronóstico (Problema 2).....	112-117

RESUMEN

Introducción. En la actualidad la mejor prueba para el diagnóstico de miastenia gravis (MG) es la electromiografía de fibra única (EFU). Esta prueba se encuentra alterada en el 100% de los casos de pacientes con miastenia gravis. Debido al costo de la prueba, pocos hospitales en el mundo pueden tener la prueba para uso rutinario, por lo que la utilización de otras pruebas para confirmar el diagnóstico es lo habitual.

Objetivo. Identificar un estándar de oro aceptable para hospitales que no cuenten de manera rutinaria con electromiografía de fibra única mediante la utilización de una metodología de consenso.

Diseño. Las dos primeras etapas del estudio se realizaron mediante encuestas prolectivas y una tercera etapa mediante una metodología Delfos.

Centro coordinador del estudio. Departamento de Neurología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Unidades de estudio. Primera etapa; 55 neurólogos generales, segunda etapa; 15 neurólogos expertos en unidad motora y tercera etapa 8 neurólogos expertos de unidad motora.

Mediciones principales. En la primera etapa se entrevistaron 59 neurólogos generales aplicando un instrumento donde se preguntaba cuales eran las pruebas con las que rutinariamente realizaban el diagnóstico de miastenia gravis, cual era la mejor combinación de pruebas y cual era la mejor prueba de manera aislada. En una segunda etapa se aplicó un segundo instrumento de recolección a 15 expertos de unidad motora definiendo que era un cuadro clínico típico de MG y el análisis de 4 situaciones clínicas frecuentes en la práctica (cuadro clínico clásico de MG generalizada, paciente con cuadro de miastenia ocular, cuadro de MG generalizada de mediana probabilidad y cuadro clínico de baja probabilidad). El objetivo en esta etapa fue el de conocer la mejor prueba aislada y el mejor conjunto de pruebas para el diagnóstico de miastenia gravis con y sin el uso de electromiografía de fibra única. Finalmente se crearon 4 flujogramas de las 4 situaciones clínicas analizadas que fueron consensados mediante una metodología Delfos con 8 neurólogos expertos en unidad motora.

Resultados. Hemos identificado mediante la entrevista de 2 grupos de neurólogos cual es la mejor prueba aislada y la mejor combinación de pruebas para realizar el diagnóstico de miastenia gravis. También hemos consensado 4 flujogramas diagnósticos de las situaciones clínicas más frecuentes a las que nos enfrentamos en la práctica clínica rutinaria.

Conclusiones. Hemos encontrado una serie de resultados con una utilidad importante para el diagnóstico de miastenia gravis aplicables a médicos generales, médicos internistas y neurólogos que no cuenten con todas las pruebas disponibles para el diagnóstico de MG.

Palabras clave: anticuerpos, consenso, Delfos, encuesta, estándar de oro, flujograma, Jolly, miastenia gravis, prueba de edrofonio.

ABSTRACT

Introduction. Nowadays the best test for the diagnosis of myasthenia gravis (MG) is the single fiber electromyography (SFEMG). Due to the cost of the test it has not become routine in most part of the hospitals to confirm the diagnosis of MG. **Objective.** To identify an acceptable gold standar for hospitals which do not have acces to SFEMG, but have access to some other classical test through the use of a consensus methodology. **Methods.** The study was realized in three stages. The first two stages were done through a prolective survey and the third stage through a Delfos methodology. During the first stage 59 general neurologist were interviewed, applying an instrument in wich they were asked which were the best test and the best group of tests to diagnose MG without using the SFEMG. During a second stage, a second collection instrument was applied to 15 experts in motoneuron diseases (EMD) to identify the best isolated test and the best test scheme with and without using the SFEMG in four frequent clinical situations in clinical practice (typical clinical case of generalized MG, patient with ocular myasthenia, patient with generalized MG of medium and low probability). Finally four flowcharts were created of the four analized clinical situations and were approved through a Delfos methodology with 8 neurologist EMD. **Resultados.** We identified an acceptable gold standar for hospitals which do not have acces to SFEMG through the use of a consensus methodology. We have also completed four diagnostic flowcharts about the most frequent clinical situations that we have faced in the ordinary practice. **Conclusions.** We have found a series of important results for the diagnosis of MG available to general physicians, internists and neurologist that do not have all the test for the diagnosis of MG.

Key words: myasthenia gravis, gold standar, edrophonium test, Jolly, antibodies, consensus, Delfos, survey, flowchart.

RESUMEN

Objetivo. Identificar la frecuencia de respuesta a la timectomía y los factores asociados a una mala respuesta.

Diseño. Casos y controles anidado en una cohorte.

Sitio del estudio. Departamento de Neurología. Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán.

Unidades de estudio. 132 pacientes con el diagnóstico establecido de miastenia gravis que fueron timectomizados entre 1987 y 1997, con al menos 3 años de seguimiento.

Grupos de estudio. Para valorar la respuesta a la timectomía se tomaron en cuenta los siguientes dos puntos;

a) La dosis de medicamentos que el paciente tomaba después de la timectomía, comparando con la dosis previa al procedimiento, b) El segundo parámetro fue su estadio en la clasificación de Osserman después de la timectomía. Los pacientes fueron divididos en 4 grupos; 1) Pacientes en remisión, 2) Pacientes con mejoría, 3) Pacientes sin cambios y 4) Pacientes con empeoramiento.

Resultados. 90 pacientes tuvieron una buena respuesta (68%) y 42 pacientes tuvieron una mala respuesta (32%). La respuesta por grupos fue de la siguiente manera; 49 pacientes se encontraban en remisión, 41 pacientes tuvieron en mejoría, 35 pacientes no tuvieron cambios y 7 empeoraron. Tener más de 60 años de edad se asoció a mal pronóstico en la timectomía (RM 4.6, IC 1.11-20.32, $p < 0.01$). En cuanto al tiempo de evolución de la enfermedad los pacientes con más de 3 años de la enfermedad (RM 2.07, IC 0.79 - 5.39, $p < 0.09$) tuvieron una tendencia hacia el mal pronóstico aunque no hubo significancia estadística y los de más de 4 años (RM 2.58, IC 0.89 - 0.96, $p < 0.02$) sí hubo significancia estadística. En cuanto al tiempo entre el diagnóstico y la timectomía los pacientes con más de 3 años de evolución (RM 2.02, IC 0.69 - 5.90, $p < 0.15$) y los de más de 4 años (RM 2.53, IC 0.83 - 7.7 $p < 0.06$) tuvieron una tendencia hacia el mal pronóstico aunque no hubo significancia estadística. Por otra parte, tener miastenoa ocular (Osserman I) se asoció a un mal pronóstico (RM 4.97, IC 1.02- 28.8, $p < 0.01$). En lo que se refiere a la dosis de mestinon una dosis $>240\text{mg}$ (RM 2.79, IC 1.12 - 7.13, $p < 0.01$) antes de la timectomía se asoció a mal pronóstico. En lo que se refiere a los hallazgos de patología los pacientes con timoma (RM 3.51, IC 0.45 - 31.5, $p < 0.15$) y los pacientes con atrofia tímica (RM 2.19, IC 0.93 - 5.16, $p < 0.04$) se asociaron a mal pronóstico. Finalmente la utilización de esteroides como tratamiento antes de la timectomía (RM 2.26, IC 0.99 - 5.18, $p < 0.03$) se asoció a mal pronóstico.

Conclusiones. La respuesta a la timectomía en nuestra cohorte de pacientes fue alta (69%). Las variables con mayor peso pronóstico fueron la edad y el estadio de Osserman. Otras variables con peso pronóstico fueron dosis altas de mestinon, utilización de esteroides antes de la cirugía, historia de timectomía previa, utilización de plasmaféresis después de la cirugía y el hallazgo de atrofia tímica en el resultado histopatológico.

Palabras clave: Miastenia gravis, pronóstico, edad, respuesta, timectomía.

SUMMARY

Objective. To identify the response to thymectomy and the factors associated with a poor response.

Design. Nested case-control study.

Study Units. 132 patients with the established diagnosis of myasthenia gravis who had a thymectomy between 1987 and 1997, with at least three years of follow-up.

Study groups. In order to assess the response to thymectomy, the following two points were taken into account: a) The dose of pyridostigmine and other drugs (steroids, azathioprine) that the patient took before and after the thymectomy. b) The Osserman classification before and after thymectomy. The patients were divided into four groups; 1) Patients in remission, 2) patients with improvement. 3) Patients with no change, and 4) Patients worse.

Results. 91 patients had a good response (69%) and 41 patients had a poor response (31%). The response by groups was as follows; 50 patients were found in remission, 41 patients had improved, 34 patients had no changes and 7 got worse. Being more than 60 years old was associated with a poor prognosis (Odd ratio 4.6, CI 1.11-20.32, $p < 0.01$). The patients who had the disease for more than three years (Odd ratio 2.97, CI 0.79-5.39, $p < 0.09$) had a tendency towards a bad prognosis even though there was no statistical significance, and those who had it for more than four years (Odd ratio 2.58, CI 0.89-0.96, $p < 0.02$) did have statistical significance. The patients who had the disease with more than three years between the diagnosis and the thymectomy (Odd ratio 2.02, CI 0.69-5.90, $p < 0.15$) and those with more than four years (Odd ratio 2.53, CI 0.83-7.7, $p < 0.08$) had a tendency towards a poor prognosis even though there was no statistical significance. In addition, having Osserman I was associated with a bad prognosis. In reference to pathological findings, the patients with thymoma (Odd ratio 3.51, CI 0.43-31.5, $p < 0.15$) and the patients with thymic atrophy (Odd ratio 2.19, CI 0.93-5.16, $p < 0.04$) were associated with a poor prognosis. Finally, the use of steroids before the thymectomy (Odd ratio 2.26, CI 0.99-5.18, $p < 0.03$) was associated with a worse prognosis.

Conclusions. The response to thymectomy was high (69%). The variables that had the most prognostic importance were age and the Osserman stage. Others variables of poor prognosis were high doses of pyridostigmine and use of steroids before the surgery, the total duration of the disease and the duration of the disease between diagnosis and the surgical procedure, history of previous thymectomy, use of plasmapheresis after the surgery and the discovery of thymic atrophy and thymoma in the histopathological result.

Key words. Myasthenia gravis, prognosis, age, response, thymectomy, steroids, pyridostigmine, thymic atrophy, Nested case-control study.

I.- INTRODUCCION

HISTORIA

La miastenia gravis es un trastorno neuromuscular, autoinmune y adquirido, caracterizado por debilidad y fatigabilidad de los músculos esqueléticos. El trastorno subyacente es una disminución en el número de receptores de acetilcolina en las uniones neuromusculares, lo cual se debe a un proceso autoinmune mediado por anticuerpos dirigidos contra la subunidad alfa del receptor nicotínico de acetilcolina. En 1960 Simpson (1) y Nastuk (2) propusieron un origen autoinmune de la enfermedad. Sin embargo fue hasta 1967 cuando hubo gran avance en el entendimiento de esta enfermedad. Katz y Miledi (3) describieron el mecanismo de la liberación de acetilcolina en la placa neuromuscular. Este hallazgo dio la pauta para que posteriormente se describiera el receptor de acetilcolina (4,5). En 1973 Patrick y Linstrom (6) inyectaron conejos con receptores de acetilcolina obtenidos de órganos eléctricos de anguilas. De estos conejos se lograron obtener anticuerpos antireceptor de acetilcolina que bloqueaban células eléctricas de las anguilas in vitro. Los conejos inmunizados con el receptor presentaron parálisis y murieron, aceptándose un modelo autoinmune para explicar la etiología de esta enfermedad. Simultáneamente Fambrough y Drachman (7) en 1975 utilizando alfa-bungarotoxina en biopsias de pacientes con miastenia gravis demostraron la disminución de receptores en un promedio del 20% en los pacientes con miastenia gravis con respecto a los controles. A finales de la década de los 80, Linsdtrom (8), Toyka (9), Lennon (10), Engel (11), reprodujeron la enfermedad y los cambios morfológicos descritos en humanos mediante la transferencia pasiva de suero de pacientes con miastenia gravis y anticuerpos monoclonales contra el receptor de acetilcolina en animales.

La unión neuromuscular en los pacientes con miastenia gravis

Fisiología de la unión neuromuscular.

La acetilcolina se encuentra almacenada en vesículas en la parte terminal de la neurona. Estas vesículas sinápticas se encuentran conectadas al citoesqueleto mediante proteínas de unión como la actina, que fusionan las vesículas con la membrana terminal. Mediante la entrada de calcio en las terminaciones finales de la neurona y a través de los canales de calcio P/Q se produce la liberación de las moléculas de acetilcolina. Un potencial de acción libera entre 50 y 300 vesículas postsinápticas y cada vesícula sináptica libera alrededor de 10,000 moléculas de acetilcolina en el espacio sináptico, además de liberar ATP que se considera un modulador de la liberación de acetilcolina (12). La inactivación de la acetilcolina se produce mediante la acción de estererasas en la lamina basal de la membrana postsináptica, así mismo la disminución de estererasas aumenta la actividad de acetilcolina. Una vez que las moléculas de acetilcolina se encuentran en el espacio postsináptico, se unen al sitio de unión de la acetilcolina que se encuentra situado en el segmento extracelular N-terminal (Figura 1). La unión de la molécula ocasiona cambios conformacionales en las proteínas M1 y M2 (Figura 1) que se alinean para formar un canal iónico. Con la apertura de estos canales iónicos se produce el ingreso de sodio y la salida de potasio a la neurona (figura 2), el flujo de estos iones al interior de la neurona produce la despolarización de la membrana. La despolarización de la membrana provoca la apertura de canales de sodio dependientes de voltaje a lo largo de la membrana postsinpatica, que finalmente generan el potencial de acción de membrana. Cuando se produce el ataque de los anticuerpos contra el receptor de acetilcolina, este ocasiona tres tipos de daño que intervienen de manera decisiva en la transmisión neuromuscular; 1) pérdida de receptores de acetilcolina, 2) pérdida de membrana postsináptica y 3) pérdida de canales de sodio en la membrana postsináptica. (13)

Receptor de acetilcolina

El trastorno principal en los pacientes con miastenia gravis es la disminución en el número de los receptores de acetilcolina (RAA) en las uniones neuromusculares. El RAA de músculo esquelético es una glicoproteína con peso molecular de 250.000 daltons que se proyecta a través de la membrana celular (Figura 1A).

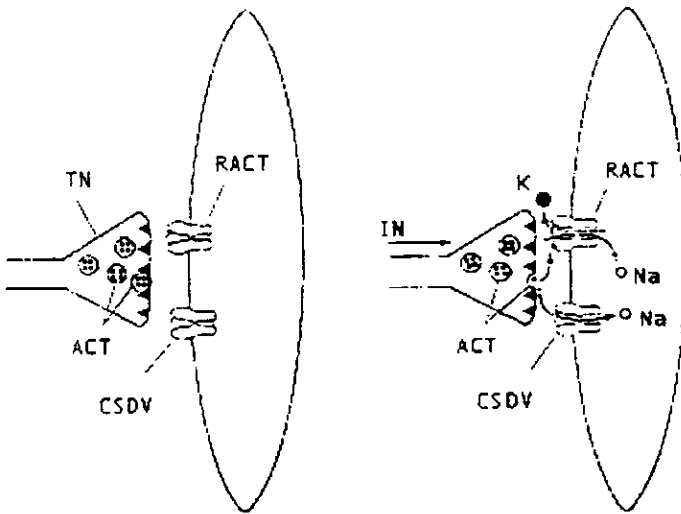


FIGURA 1. En esta figura podemos ver la representación del receptor de acetilcolina. En la figura 1A se muestra un corte transversal del receptor. El receptor tiene dos dominios, uno intracelular y otro extracelular que forman un canal iónico con cargas negativas. En la figura 1B podemos ver una vista por arriba del receptor, con las letras ACh se encuentra representado los sitios de unión de la acetilcolina. En la figura 1C podemos observar una representación de la subunidad α que consta de 4 segmentos transmembranales (M1-M4). El sitio de unión de la acetilcolina en la subunidad α se produce en los extremos aminoterminal, así mismo en esta subunidad se encuentra el sitio inmunogénico del receptor.

Esta glicoproteína tiene 2 dominios, uno extracelular que forma una entrada amplia con cargas negativas que concentran cationes en el orificio del canal iónico y un dominio intracelular corto con cargas negativas (14,15,16,17). El receptor se encuentra compuesto

de 5 subunidades que forman un poro central. Cada molécula de receptor tiene 2 subunidades α , una subunidad β , una subunidad δ y una subunidad γ o ϵ (18,19,20) (Figura 1B).

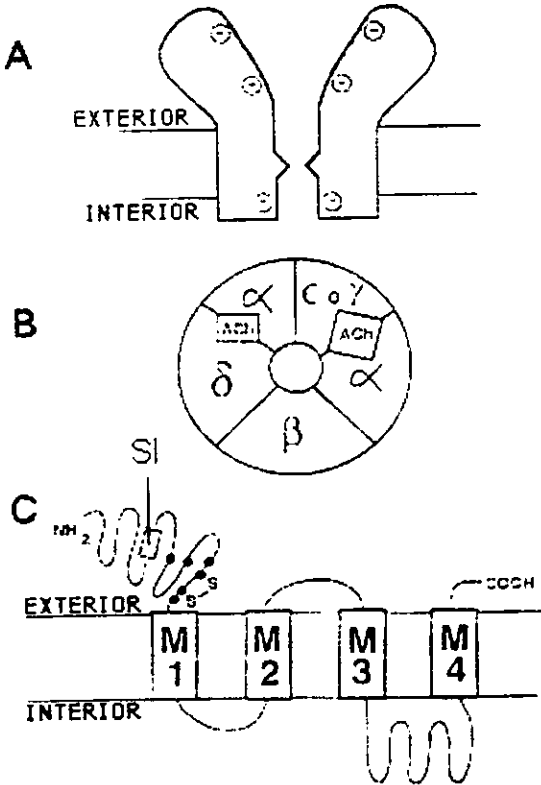


FIGURA 2. En esta figura podemos ver el mecanismo de transmisión en la placa neuromuscular. Mediante la entrada de calcio en las terminaciones finales de la neurona y a través de los canales de calcio se produce la liberación de las moléculas de acetilcolina. Una vez que las moléculas de acetilcolina se encuentran en el espacio postsináptico, se unen al receptor de acetilcolina, esta unión de la molécula ocasiona cambios conformacionales en el receptor de acetilcolina para formar un canal iónico. Con la apertura de estos canales iónicos se produce el ingreso de sodio y la salida de potasio de la neurona, el flujo de estos iones al interior de la neurona produce la despolarización de la membrana. La despolarización de la membrana provoca la apertura de canales de sodio dependientes de voltaje a lo largo de la membrana postsináptica, que finalmente generan el potencial de acción de membrana. TN (terminación nerviosa), ACT (acetilcolina), CSDV (canales de sodio dependientes de voltaje), RACT (receptor de acetilcolina), IN (impulso nervioso), K (potasio), Na (sodio).

La subunidad α tiene 4 segmentos membranales (llamados M1-M4 (figura 1C) y cada una de las dos subunidades α tiene un sitio de unión para la acetilcolina que se encuentra situado extracelularmente y localizado entre los aminoácidos siguientes: las tirosinas $\alpha 93$, $\alpha 190$, $\alpha 198$, cisteínas $\alpha 192$, $\alpha 193$ y el triptofano $\alpha 149$. La mayoría de los anticuerpos están dirigidos contra la porción extracelular (sitio inmunogénico) de las subunidades alfa del receptor de acetilcolina, zona donde se encuentra el sitio de unión de la acetilcolina. El sitio inmunogénico del receptor ha sido reconstruido mediante modelos en tercera dimensión, determinando su situación entre los aminoácidos $\alpha 61$ y $\alpha 176$, (21, 22).

Inmunopatogénesis de la miastenia gravis.

Actualmente se acepta que las anomalías en la unión neuromuscular en miastenia gravis son provocadas por un proceso inmunológico apoyado por los siguientes puntos: 1) Los anticuerpos contra el receptor de acetilcolina se encuentran presentes al menos en el 80 al 90% de los pacientes con miastenia gravis (23,24). 2) Los anticuerpos interactúan con el receptor de acetilcolina, ya que ha sido demostrada la presencia de anticuerpos IgG en la unión neuromuscular, adyacentes a los receptores de acetilcolina mediante técnicas inmuno-microscopía electrónica (25). 3) La transferencia pasiva de anticuerpos provoca la enfermedad, ya que la inyección de los anticuerpos de pacientes con miastenia gravis a ratones reproducen la enfermedad (26). 4) También se ha logrado reproducir un modelo de la enfermedad inmunizando ratas con el receptor de acetilcolina (6). 5) Por último la reducción de los títulos de anticuerpos en los pacientes con miastenia gravis disminuye los síntomas, por ejemplo, los pacientes que son sometidos a plasmaféresis (27).

Mecanismos mediados por anticuerpos.

Los anticuerpos reducen el número y función de los receptores para acetilcolina mediante 3 mecanismos: 1) endocitosis acelerada y degradación de los receptores; 2) bloqueo funcional de los receptores y 3) daño mediado por complemento.

Degradación acelerada de los receptores de acetilcolina. Mediante este mecanismo las inmunoglobulinas IgG se unen al receptor de acetilcolina en la membrana celular formando grupos que son internalizados por la membrana por un proceso de endocitosis y posteriormente degradados (28). Esta degradación de los receptores ha sido demostrada mediante el uso de α -bungarotoxina marcada con radiactividad, que es una toxina proveniente del veneno de serpientes y que tiene la característica de unirse de manera irreversible al receptor de acetilcolina. Mediante esta técnica (29), ha sido demostrada la disminución de radiactividad (disminución de receptores de acetilcolina) en modelos de músculo de rata, utilizando anticuerpos de pacientes con miastenia gravis.

Bloqueo de los receptores de acetilcolina. Ha sido demostrado que del 50 al 88% de los pacientes con miastenia gravis bloquean los sitios de unión de la acetilcolina en cultivos de células musculares (30). Mediante la utilización de modelos con α -bungarotoxina, se ha demostrado que los anticuerpos interfieren con la unión de α -bungarotoxina al receptor, a diferencia del primer mecanismo donde no hay problema con la unión (29). Debido a que el receptor de acetilcolina es una molécula grande y con una estructura compleja, se ha sugerido que el anticuerpo se une cerca de los sitios activos funcionando como obstáculo. Así mismo se ha sugerido que la concentración de anticuerpos es importante, ya que cuando se encuentran en poca cantidad el efecto bloqueante no es tan intenso.

Daño a las uniones neuromusculares. También se ha determinado en la patogénesis de la enfermedad un daño mediado por complemento. Mediante microscopía electrónica se ha determinado el aplanamiento de los pliegues postsinápticos y por inmunohistoquímica se ha demostrado la presencia del complejo de ataque de membrana del complemento en las

uniones neuromusculares de pacientes con miastenia gravis (31). Por otra parte, en los modelos animales de miastenia gravis, se ha demostrado la presencia de complemento en las uniones neuromusculares (9).

Propiedades funcionales de los anticuerpos y gravedad de la enfermedad.

La concentración sérica de los anticuerpos antireceptor de acetilcolina no correlaciona con la gravedad de la enfermedad. Esto probablemente indica que los anticuerpos varían en su funcionalidad, ya que ha sido demostrado que la gravedad de los síntomas depende de la actividad funcional de los anticuerpos y específicamente los anticuerpos que provocan una degradación acelerada y los bloqueadores son los que correlacionan más con la gravedad de la enfermedad (29).

Daño celular directo.

Recientemente Zeng (32), demostró el papel de los linfocitos CD4 en la patogénesis de la enfermedad. En un modelo con ratas, inyectó en el peritoneo linfocitos de pacientes con miastenia gravis, en un grupo depletó los linfocitos CD4 y en otro los linfocitos CD8. Los ratones a los que se les inyectaron linfocitos CD4 desarrollaron la enfermedad y los ratones en quienes se inyectaron linfocitos CD8 no desarrollaron la enfermedad. Estos resultados por primera vez proporcionan una mejor idea de las células implicadas en la reacción inmune de los pacientes con miastenia gravis (33). Por una parte parece que las células CD8 citotóxicas, no tienen un papel importante en la respuesta inmune y por lo tanto el mayor papel patogénico lo tienen las células CD4 (ayudadoras).

Miastenia gravis seronegativa.

Cerca del 10 al 20 % de los pacientes con miastenia gravis no tienen anticuerpos detectados por técnicas de radioinmunoanálisis (34). La mayoría de estos enfermos son pacientes con debilidad muscular leve y localizada, aunque hay casos de miastenia generalizada que son seronegativos. Se ha propuesto que estos pacientes probablemente tienen anticuerpos que no son detectados por técnicas de radioinmunoensayo, ya que la transferencia de suero de pacientes seronegativos ocasiona la enfermedad en modelos animales. Burges (35) inyectó ratones con inmunoglobulina IgG y con plasma de pacientes con miastenia gravis seronegativa. En este modelo se estudiaron por separado los músculos frénicos y los extensores largos para valorar el efecto de la liberación de acetilcolina y los niveles de acetilcolina. En este estudio se demostró que los anticuerpos IgG y algunos componentes del plasma (probablemente IgM) producían disminución en la liberación de acetilcolina en la membrana presináptica probablemente por 2 mecanismos: 1) la interferencia con la formación de las vesículas de acetilcolina y 2) mediante la degradación por anticuerpos de canales de calcio en las terminaciones nerviosas que intervienen con la liberación de acetilcolina. Estos hallazgos corroboraron la teoría autoinmune de la miastenia seronegativa por una vía diferente a la miastenia seropositiva. Finalmente es importante destacar que los pacientes con miastenia seronegativa mejoran con inmunoterapia (plasmaferesis, fármacos inmunosupresores y timectomía), por lo que clínicamente podemos apoyar también mediante el tratamiento una etiología autoinmune (27).

Manifestaciones clínicas.

La miastenia gravis tiene una prevalencia de 1 de cada 10 000 personas. Puede afectar a pacientes de cualquier grupo de edad aunque la mayor incidencia se observa en ***mujeres de la tercera década de la vida y en varones entre 50 y 60 años***. Globalmente las mujeres se afectan con mayor frecuencia en una proporción de 3:2 aproximadamente. Una de las alteraciones clínicas características de la MG, es la debilidad que aumenta durante el uso repetido (fatiga), y puede mejorar tras el reposo o el sueño. Con frecuencia la evolución de la miastenia gravis es variable, se pueden producir exacerbaciones y remisiones, sobre todo durante los primeros años tras el inicio de la enfermedad. Las remisiones no suelen ser completas o permanentes. Las infecciones o los trastornos sistémicos concomitantes suelen producir un aumento de la debilidad miasténica, y pueden desencadenar la denominada crisis miasténica. La distribución de la debilidad muscular presenta un patrón característico. Los músculos craneales, especialmente los de los labios y los extraoculares, se suelen afectar precozmente y a menudo los síntomas iniciales son ***diplopia y ptosis***. La ***debilidad facial*** da como resultado la expresión de un gruñido cuando el paciente intenta sonreír. La ***debilidad en la masticación*** es más evidente tras un esfuerzo prolongado, como el masticar carne. La voz puede tener un timbre nasal producido por la debilidad del paladar o ***características disártricas*** secundarias a la debilidad de la lengua. Se puede producir ***dificultad en la deglución*** secundaria a debilidad del paladar, la lengua o la faringe, lo que produce regurgitación nasal o aspiración de líquidos o alimentos sólidos. Aproximadamente en el 85% de los pacientes, la debilidad se generaliza y afecta también a

la musculatura de miembros. En la MG, *la debilidad en los miembros suele ser proximal* y puede ser asimétrica. A pesar de la debilidad muscular, los reflejos tendinosos profundos están preservados. Cuando la debilidad de la musculatura de la respiración o de la deglución alcanza un grado suficiente como para que sea necesaria la asistencia respiratoria o la intubación, se dice que el paciente está en crisis miasténica (36). La gravedad clínica de la miastenia depende del grado de funcionalidad del paciente y de la regionalidad, la escala más utilizada es la propuesta por Osserman; el Grado I describe una enfermedad focal (restringida a músculos oculares); el grado II a una enfermedad generalizada (IIA enfermedad generalizada leve, IIB enfermedad generalizada moderada); el grado III enfermedad generalizada severa y el grado IV a la crisis miasténica (37).

Diagnóstico diferencial. Se deben considerar otros trastornos que causen debilidad de la musculatura craneal y somática (38); entre ellos cabe destacar la miastenia inducida por fármacos, miastenia neonatal transitoria, miastenia congénita, el síndrome miasténico de Lambert-Eaton, la neurastenia, el hipertiroidismo, el botulismo, la presencia de lesiones intracraneales ocupantes de espacio y la oftalmoplejia externa progresiva. El tratamiento con D-penicilamina (utilizada para la esclerodermia o la artritis reumatoide) puede ocasionar una MG autoinmune verdadera, aunque la debilidad es leve y el paciente se suele recuperar al cabo de varias semanas o meses tras la interrupción de la administración del fármaco. Otros fármacos, como los antibióticos aminoglucósidos en dosis muy elevadas y la procainamida, pueden producir debilidad neuromuscular en personas normales o bien exacerbación de la debilidad en pacientes miasténicos. El síndrome miasténico de Lambert-Eaton es un trastorno presináptico de la unión neuromuscular debido a la presencia de

anticuerpos contra los canales de calcio de las terminaciones nerviosas motoras, lo cual da lugar a una alteración en la liberación de acetilcolina, este puede causar una debilidad similar a la que se produce en la MG. En esta entidad se afectan con mayor frecuencia la musculatura proximal de los miembros inferiores, aunque también se pueden afectar otros grupos musculares. Hasta en un 70% de los pacientes se observan alteraciones de pares craneales como ptosis palpebral y diplopia al igual que la miastenia gravis.

La mayoría de los pacientes con este síndrome presentan un tumor asociado, principalmente un carcinoma pulmonar de células pequeñas, que se supone es el causante de la respuesta autoinmune. El diagnóstico de síndrome de Lambert-Eaton puede indicar la presencia del tumor mucho antes de que cause síntomas por sí mismo, lo cual permite su extirpación precoz. El tratamiento del trastorno neuromuscular comprende la plasmaféresis y la inmunosupresión, al igual que la MG. El hipertiroidismo se diagnostica o se excluye mediante las pruebas de función tiroidea, que se deben realizar sistemáticamente en pacientes con sospecha de MG. Se debe subrayar que las alteraciones de la función tiroidea pueden incrementar la debilidad del paciente miasténico. El botulismo puede producir debilidad de tipo miasténico, aunque en estos casos las pupilas suelen estar afectadas y la estimulación nerviosa repetitiva determina una respuesta de incremento y no de decremento. Las lesiones intracraneales ocupantes de espacio pueden causar una diplopia que simula los síntomas de la MG debido a la compresión de los nervios que inervan la musculatura extraocular, aunque habitualmente la TAC y la RM del cráneo y de las órbitas demuestran la lesión. La oftalmoplejia externa progresiva es un trastorno poco frecuente que produce debilidad de la musculatura extraocular y que se puede acompañar de

debilidad en la musculatura proximal de los miembros y de otras alteraciones sistémicas. La mayoría de los pacientes con este trastorno muestran alteraciones mitocondriales que pueden ser detectadas en la biopsia muscular.

Abordaje diagnóstico.

El diagnóstico de MG se corrobora realizando las siguientes pruebas:

Anticuerpos antireceptor de acetilcolina. Como prueba diagnóstica única en la actualidad la determinación de anticuerpos es la mejor prueba y se considera el primer estudio a realizar cuando existe la sospecha clínica de miastenia gravis. La prueba de anticuerpos contra el receptor de acetilcolina ha revolucionado el diagnóstico de miastenia gravis. La presencia de anticuerpos depende de la gravedad y localización de la enfermedad y de acuerdo a diversos estudios se describe de la siguiente manera; miastenia en remisión 88%, ocular 80%, enfermedad generalizada leve 91% y enfermedad generalizada severa 96% (39). La presencia de anticuerpos es prácticamente diagnóstica de MG, aunque la negatividad de esta prueba no excluye la enfermedad. Su sensibilidad va del 80 al 96% y su especificidad del 90 al 100%.

Pruebas farmacológicas: Los fármacos que inhiben la enzima acetilcolinesterasa permiten que la acetilcolina interaccione de forma repetida con el número limitado de receptores de acetilcolina, dando lugar a un incremento de la fuerza en los músculos miasténicos. Se utiliza con mayor frecuencia el edrofonio debido a que su acción se inicia rápidamente (30 segundos) y dura poco tiempo (5 minutos). Es esencial que se utilice un nivel basal para

valorar el efecto del edrofonio. El médico debe estudiar uno o más grupos musculares que presenten debilidad inequívoca, determinando de forma objetiva la fuerza muscular. Por ejemplo, la debilidad de los músculos extraoculares, la alteración del habla o el tiempo que el paciente puede mantener los brazos en abducción hacia adelante pueden ser medidas útiles. Se administra una dosis inicial de 3 mg por vía intravenosa, si se produce una mejoría en la prueba se considera positiva y se finaliza. Cuando no hay modificaciones se administran 7 mg adicionales por vía intravenosa. Los mayores problemas de esta prueba son los siguientes; a) La droga es peligrosa particularmente en pacientes de edad avanzada, con enfermedad cardíaca y con enfermedad pulmonar obstructiva crónica; además algunos pacientes reaccionan frente al edrofonio con efectos adversos desagradables como náuseas, diarrea, salivación, fasciculaciones y rara vez síncope. 2.-Los resultados de la prueba son comúnmente difíciles de interpretar y son difíciles de comparar contra placebo, especialmente cuando el paciente tiene una ptosis muy leve. En algunos pacientes que presentan otros trastornos neurológicos (como esclerosis lateral amiotrófica), y también en enfermos que reaccionan al placebo, se pueden producir falsos positivos. En ocasiones aparecen resultados falsos negativos o equívocos. En casi la totalidad de los casos, es preferible realizar una prueba más antes de establecer definitivamente el diagnóstico de MG. La sensibilidad de la prueba es del 100% (40).

Pruebas electrofisiológicas. La estimulación nerviosa repetitiva (prueba de Jolly) con frecuencia proporciona datos diagnósticos de MG. Se debe interrumpir la administración de fármacos anticolinesterásicos al menos 6 horas antes de la prueba. Es mejor estudiar los músculos debilitados o los grupos musculares proximales. Se aplican toques eléctricos con

una frecuencia de 2 a 3 por segundo en los nervios adecuados y se registran los potenciales de acción en los músculos. En las personas normales, la amplitud de los potenciales de acción provocados en los músculos no se modifica con esta frecuencia de estimulación. No obstante, en los pacientes miasténicos se produce una disminución rápida de la amplitud de respuestas provocadas de más del 10 al 15%. Para corroborar, se puede administrar una única dosis de edrofonio para impedir o disminuir esta reacción de decremento. Existen algunos puntos importantes para las pruebas electrofisiológicas que son importantes; a) no todos los pacientes con MG necesitan pruebas electrofisiológicas. b) Si los datos clínicos y los estudios inmunológicos son positivos, las pruebas electrofisiológicas son opcionales, c) Tanto las pruebas inmunológicas como las electrofisiológicas necesitan de personal capacitado para su realización e interpretación y, d) los resultados de estas pruebas pueden ser inespecíficos y otras enfermedades como miopatías, neuropatías y axonopatías pueden tener respuestas anormales que pueden simular un resultado positivo para MG. Por esta razón, estas pruebas son consideradas de soporte a los datos clínicos, pruebas farmacológicas y pruebas inmunológicas. La sensibilidad de esta prueba va del 78 al 85% (41) y su especificidad es del 70 al 80%.

Electromiografía de fibra única. En la actualidad la mejor prueba diagnóstica es electromiografía de fibra única (jitter). En esta técnica utilizamos un electrodo especial con una superficie de registro de 25 μm y podemos detectar potenciales de acción con amplitudes de 200 μV para sus análisis. Esta prueba se encuentra alterada en el 100% de los casos de pacientes con miastenia gravis y constituye el estudio de elección para realizar el diagnóstico de miastenia gravis específicamente cuando los anticuerpos y la prueba de

estimulación nerviosa repetitiva (Jolly) son negativos. Debido al alto costo del electrodo, pocos centros de México cuentan con la prueba, por lo que la utilización de otras pruebas para confirmar el diagnóstico es lo habitual (42).

ESTANDAR DE ORO EN MIASTENIA GRAVIS (REVISION DE LA LITERATURA)

Hemos realizado una revisión (tablas 1,2,3,4, Ver anexos) de los estudios de pruebas diagnósticas realizados en los últimos años con el propósito de identificar cual es el estándar más utilizado para el diagnóstico de miastenia gravis, de la cual podemos llegar a algunas conclusiones:

- 1.-En la actualidad la mejor prueba diagnóstica es electromiografía de fibra única (jitter). Esta prueba se encuentra alterada en el 100% de los casos con miastenia gravis y constituye la prueba de elección para descartar el diagnóstico de miastenia gravis cuando los anticuerpos y la prueba de estimulación nerviosa repetitiva (Jolly) son negativos. En nuestro medio debido al costo del electrodo en pocos hospitales en México se cuenta con la prueba por lo que la utilización de otras pruebas para confirmar el diagnóstico es lo más común y no es necesaria esta prueba ya que el diagnóstico puede realizarse con alto grado de certeza con las pruebas convencionales (anticuerpos antireceptor de acetilcolina, prueba de Jolly y prueba de tensilon).
- 2.-De las pruebas convencionales la mejor prueba diagnóstica aislada es la determinación de anticuerpos antireceptor de acetilcolina en base a tener una buena sensibilidad y una

buena especificidad. Es considerada también una buena prueba en base a que solo se necesita una muestra de sangre y no se necesita realizar una prueba farmacológica que puede ser riesgosa o una prueba de gabinete que puede ser costosa. Sin embargo si resulta negativa, es necesario realizar otra prueba para confirmar el diagnóstico.

3.-En los estudios de pruebas diagnósticas en pacientes con miastenia gravis, el estándar de oro esta integrado en la mayoría de los estudios con la realización de dos o más pruebas diagnósticas que generalmente son la prueba de tensilon y la prueba de Jolly o bien estas dos pruebas más la realización de anticuerpos antireceptor de acetilcolina. Destacando que los estudios de pruebas diagnósticas en general, no han utilizado a los anticuerpos como prueba diagnóstica única.

4.-La electromiografía simple no es una prueba diagnóstica confirmatoria en pacientes con miastenia gravis y su utilidad radica solo en el diagnóstico diferencial.

5.-El estándar de oro en miastenia gravis puede variar de una institución a otra, dependiendo de la disponibilidad y experiencia en la realización de las pruebas antes mencionadas.

EL TIMO Y LA MIASTENIA GRAVIS

No se ha definido aún el origen de la respuesta inmunológica en los pacientes con miastenia gravis. El timo ha sido implicado como el sitio probable de la respuesta inmunológica ya que el 75% de los pacientes tiene anomalías tímicas. De estas anomalías la más común es la hiperplasia en el 75% de los casos y presencia de timomas en el 15% de los

casos, además de que la mayoría de los pacientes con miastenia gravis que son sometidos a timectomía mejoran. Tanto las células B como las células T del timo responden en forma más intensa a los receptores de acetilcolina que los linfocitos periféricos y quizás uno de los hallazgos más importantes es la presencia de células miodes en las glándulas tímicas que expresan en su superficie receptores de acetilcolina. Las células mioides tiene una localización estratégica ya que se encuentran rodeadas de células presentadoras de antígenos y de linfocitos CD4, lo que las hace vulnerables a la respuesta inmune. Una falta de regulación de la respuesta inmunitaria puede interferir en la tolerancia entre linfocitos y la célula miode, desencadenando la respuesta autoinmune. El mecanismo por el cual pudiera producirse el trastorno en la regulación inmunológica no ha dilucidado pero pudiera tratarse de una infección viral. Algunos estudios ha demostrado en suero la presencia de una secuencia peptídica del virus del herpes simple que es homóloga a la secuencia de la subunidad α del receptor de acetilcolina, sin embargo estos resultados tienen un significado incierto, ya que no se ha podido demostrar la presencia de una infección viral como desencadenante de la enfermedad. Stefanson, utilizó anticuerpos monoclonales dirigidos contra la subunidad alfa del receptor de acetilcolina, para hacerlos reaccionar con proteínas de homogeinizados de *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Sttaphylococcus aureus*, *Streptococcus del grupo A*, *Klebsiella pneumonia*, *Shigella flexneri*, *Bacillus subtilis*, *Peptosterptococcus putridus*, *Pseudomona aeruginosa* y *Clostridium perfringens*. Los anticuerpos reaccionaron con 2 proteínas de *E. Coli*, dos proteínas de *K. Pneumonia* y una proteína de *P. Vulgaris*. Con este experimento se demostró que algunas proteínas bacterianas comparten determinantes antigénicos del receptor de acetilcolina, sugiriendo

que una infección bacteriana pudiera ser el desencadenante de la enfermedad; sin embargo, la hipótesis de que la miastenia gravis pudiera ser iniciada por una infección necesita de mayor soporte. Entre los factores genéticos, existe una moderada asociación entre miastenia gravis con los antígenos HLA B8 y DRw3 y una asociación controversial con el HLA-DQw2. Finalmente se han descrito enfermedades autoinmunes asociadas a la miastenia gravis por lo que se ha propuesto una pérdida de la regulación inmune como probable causa de la enfermedad (43).

TIMECTOMIA EN PACIENTES CON MIASTENIA GRAVIS

Blalock (44) reportó en 1939 la remisión de un caso de miastenia de una joven de 21 años de edad después de la remoción de un tumor tímico. Actualmente la timectomía se encuentra indicada como tratamiento en pacientes con miastenia gravis. Este produce remisiones de la enfermedad y en la mayoría de los casos permite disminuir las dosis de medicamentos empleados y produce mejoría de la sintomatología. Actualmente existe consenso de que los pacientes con miastenia generalizada que se encuentran entre la pubertad y los 60 años deben ser operados (45). Aunque no se han reportado efectos adversos de la timectomía en niños, se debe esperar a que el niño llegue a la adolescencia para ser intervenido. Existe controversia si los pacientes mayores de 60 años deben de operarse en base a que existe atrofia de tejido tímico; sin embargo, esto es incierto. Por otra parte, también la timectomía se indica en los pacientes con enfermedad severa y en pacientes donde se sospecha la presencia de timoma. El tumor y el resto del tímo deben ser

removidos completamente, cuando esto no es posible, se deben de colocar clips para proporcionar radiación posterior. Existen dos abordajes para operar a estos pacientes, la técnica transtorácica donde se remueve la mayor cantidad de timo y la técnica transcervical donde mediante una incisión cervical se puede realizar la resección, este último tiene la ventaja de una incisión pequeña, menor dolor posoperatorio, pero no se ha corroborado que se logre la extirpación completa del tejido tímico. La respuesta a la timectomía se produce meses e incluso años después de la timectomía, las remisiones de la enfermedad se producen en el 35% de los pacientes y existe mejoría en el 50% de los casos. Los mecanismos por los cuales se produce la mejoría en pacientes con miastenia gravis no han sido determinados con claridad pero existen 3 teorías principales; 1) La remoción del timo probablemente elimina la fuente de estimulación antigénica, ya que de acuerdo a una de las teorías de la enfermedad se eliminan las células miodes tímicas que son las responsables de la respuesta inmunológica. 2) La timectomía remueve el reservorio de células B que produce los anticuerpos antireceptor de acetilcolina, y 3) la timectomía podría causar un trastorno en la regulación inmunológica de la miastenia gravis que pudiera causar la mejoría.

Hatton (46) analizó de manera retrospectiva la experiencia de 15 años en el Hospital de Boston, determinando la respuesta de 52 pacientes con miastenia gravis que se les realizó timectomía transesternal como base del tratamiento. Los pacientes fueron clasificados de acuerdo a su respuesta como; en remisión (pacientes asintomáticos sin medicamentos), con mejoría (disminución en su estadio de Osserman o la utilización de menos medicamentos o bien mismo estadio pero con menos medicamentos) y sin cambios o que empeoraron. La

respuesta por estadios fue la siguiente; en los pacientes en estadio I solo el 18% se encontraban en remisión y 9% se encontraban con mejoría (respuesta total 27%), en estadio IIA se encontraron remisiones en 28% y 36% con mejoría (respuesta total 64%), en los pacientes con estadio IIB, III y IV 33% de los pacientes se encontraba en remisión y 53% con mejoría (respuesta satisfactoria total 86%). Hatton reportó que los pacientes con estadios más avanzados de la enfermedad tienen una mayor beneficio con la timentomía.

Busch (47) analizó de manera retrospectiva el pronóstico de 86 pacientes con miastenia gravis que fueron timentomizados como parte de su terapia entre 1976 y 1993. La mejoría después de la timentomía se produjo en los primeros 2 años de seguimiento en esta serie. De los 86 pacientes 19 presentaron remisiones completas (definidas como ningún síntoma y sin medicamentos), 34% con remisiones parciales (libre de síntomas pero con medicamentos), 18% presentaron mejoría, 22% sin cambios y 7% empeoraron. En este estudio la única variable asociada a tener un buen pronóstico con la timentomía fue el grupo de pacientes que tenían estadios moderados y graves fueron de la enfermedad.

DeFilippi (48) realizó un análisis retrospectivo de 53 pacientes que fueron sometidos a timentomía transcervical entre 1977 y 1991. En este estudio la respuesta se midió de la siguiente manera 1= remisión completa, 2= asintomático con disminución de medicamentos, 3=mejoría, con disminución en síntomas o disminución en medicamentos, 4= sin cambios y 5= empeoramiento. En los siguientes 5 años de seguimiento posterior 77% se encontraban asintomáticos o en remisión, siendo una respuesta muy alta de respuesta. En este estudio no se encontró asociación entre el estadio de Osserman y la respuesta. Así mismo no se encontraron otras asociaciones con respecto al pronóstico.

Jaretzki (49) analizó de manera retrospectiva 72 pacientes con diagnóstico de miastenia gravis quienes fueron sometidos a timectomía y posteriormente seguidos durante 5 años. Dividieron en cuanto a la respuesta en; remisión, asintomáticos, mejoría, sin cambios y empeoramiento. Se encontró la siguientes respuesta; 46% de los pacientes se encontraban en remisión, 44% asintomáticos, 6% con mejoría y 4% sin cambios. El análisis multivariado no mostró ninguna estadísticamente significativa. En este estudio se analizó el procedimiento realizado encontrando mayores tasas de remisión cuando se utilizó la timectomía de manera extendida (46 al 58%), a diferencia de las timectomías transcervicales que presentaron tasas de remisión entre 6 y 24%.

Frist (50) analizó de manera retrospectiva una serie de 46 pacientes con miastenia gravis quienes se les realizó timectomía entre los años de 1971 y 1992. Los pacientes fueron clasificados de la siguiente manera; mejoría importante, mejoría, sin cambios y con deterioro. La respuesta a la timectomía en este estudio fue que; 63% presentaron mejoría importante, 24% mejoría (respuesta total hacia la mejoría {87%}), sin cambios 11% y deterioro en 2%. En este estudio, se encontró que los pacientes con estadios avanzados de la enfermedad tenían mejores respuestas a la timectomía, así como los pacientes de sexo femenino y los pacientes menores a 45 años.

Durelli (51) analizó de manera retrospectiva 400 pacientes con miastenia gravis sometidos a timectomía. Para valorar su evolución fueron divididos en: pacientes en remisión, mejoría, sin cambios y empeoramiento. 27% de los pacientes se encontraban en remisión, 57% con mejoría, 11% sin cambios o con empeoramiento. En este estudio como factores asociados a tener una respuesta más rápida después de la cirugía se encontraron los siguientes; la

presencia de timoma se asoció a una respuesta menor, así como los pacientes que fueron intervenidos después de 1 año de evolución de la enfermedad. Los pacientes menores a 30 años de edad tuvieron mejor respuesta a la timectomía, así como los pacientes que no tomaban inmunosupresores previos a la cirugía. Este estudio concluyó que los pacientes deben operarse en estadios tempranos de la enfermedad. Los factores pronósticos descritos en los estudios anteriores y de otros estudios se encuentran resumidos en la tabla 5.

Como podemos observar los factores pronósticos en relación a la timectomía no han sido definidos con claridad y existe una variación de acuerdo al sitio donde se operen los pacientes. En el caso de nuestro medio no hay estudios previos tratando de definir factores pronósticos en pacientes timectomizados debido a lo raro de la patología y a que en pocos centros en el país se atienden este tipo de pacientes.

II.- JUSTIFICACION

Problema 1.-Debido a las características de nuestro hospital como centro de referencia, una de las enfermedades neurológicas vista con mayor frecuencia es la miastenia gravis, por lo que existe una experiencia importante en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad. Para confirmar el diagnóstico de miastenia gravis se requieren de algunas pruebas de gabinete y laboratorio, sin embargo algunas de ellas son muy costosas como la electromiografía de fibra única que en la actualidad es el estándar de oro. El presente trabajo constituyó un estudio exploratorio que tuvo como propósito la construcción de un estándar diagnóstico sin necesidad de esta última prueba. Mediante la construcción de este estándar será posible mejorar la identificación temprana de la enfermedad y la referencia de pacientes a un hospital de tercer nivel en los casos que sea necesario.

Problema 2. Como podemos observar los factores pronósticos en relación a la timectomía no han sido definidos con claridad y existe una variación de acuerdo al sitio donde se operen los pacientes. En el caso de nuestro medio no hay estudios previos tratando de definir factores pronósticos en pacientes timectomizados debidos a lo raro de la patología y a que en pocos centros en el país se atienden este tipo de pacientes. Por lo tanto la principal justificación fue la identificación de los factores de riesgo más importantes y el establecimiento de su magnitud, tratando de identificar que pacientes serán los más beneficiados con la cirugía.

III.- PROBLEMA

a.- Problemas generales.

Problema 1.-¿Es posible construir un estándar diagnóstico accesible para la mayoría de los hospitales generales aún sin contar con el estándar de oro que es la EMFU mediante un método de encuesta ?

Problema 2.- ¿Cuáles son los factores que se asocian a mal pronóstico en pacientes con miastenia gravis sometidos a timectomía en el Instituto Nacional de la Nutrición ?.

b.- Problemas específicos

Problema 1.

- a) ¿Cual es la mejor prueba convencional para el diagnóstico de miastenia gravis sin contar con la EMGFU?
- b) ¿Cual es la mejor combinación de pruebas para el diagnóstico de miastenia gravis sin contar con la EMGFU?
- c) ¿ Con cuantas pruebas convencionales es posible realizar el diagnóstico de miastenia gravis ?
- d) ¿ Con cuantas pruebas convencionales es posible descartar el diagnóstico de miastenia gravis ?

Problema 2.

- a) ¿ Cuales son las características sociodemográficas (edad, sexo) que se asocian a tener un mal pronóstico en los pacientes con miastenia gravis que han sido tratados con timectomía en le Instituto Nacional de la nutrición?.
- b) ¿ Cuales son las características del proceso terapéutico de la enfermedad (medicamentos previos a la cirugía, uso de inmunosupresores, plamaféresis) que se asocian a tener un mal pronóstico en los pacientes con miastenia gravis sometidos a timectomía en le Instituto Nacional de la nutrición ?
- c) ¿ Cuales son las características de la enfermedad (tiempo de evolución, estadio de la enfermedad) que se asocian a tener un mal pronóstico en los pacientes con miastenia gravis sometidos a timectomía en le Instituto Nacional de la nutrición ?

IV.- HIPOTESIS

Problema 1.

a.-Hipótesis general

- 1.-Es posible la construcción de un estándar diagnóstico para miastenia gravis sin la necesidad de la EMGFU mediante un método de encuesta.

b.-Hipótesis específicas

- a) ¿ Cuales son las características sociodemográficas (edad, sexo) que se asocian a tener un mal pronóstico en los pacientes con miastenia gravis que han sido tratados con timectomía en le Instituto Nacional de la nutrición?.
- b) ¿ Cuales son las características del proceso terapéutico de la enfermedad (medicamentos previos a la cirugía, uso de inmunosupresores, plamaféresis) que se asocian a tener un mal pronóstico en los pacientes con miastenia gravis sometidos a timectomía en le Instituto Nacional de la nutrición ?
- c) ¿ Cuales son las características de la enfermedad (tiempo de evolución, estadio de la enfermedad) que se asocian a tener un mal pronóstico en los pacientes con miastenia gravis sometidos a timectomía en le Instituto Nacional de la nutrición ?

IV.- HIPOTESIS

Problema 1.

a.-Hipótesis general

- 1.-Es posible la construcción de un estándar diagnóstico para miastenia gravis sin la necesidad de la EMGFU mediante un método de encuesta.

b.-Hipótesis específicas

- 1.-La mejor prueba diagnóstica aislada son los anticuerpos antireceptor de acetilcolina
- 2.-Mediante la positividad de 2 pruebas diagnósticas es posible realizar el diagnóstico de miastenia gravis con un cuadro clínico compatible.
- 3.-En cuadros clínicos de difícil diagnóstico (enfermedades muy parecidas a la miastenia gravis) es necesaria la positividad de 3 pruebas.

Problema 2.

a.-Hipótesis general

- 1-Existen algunas características sociodemográficas del paciente, del proceso terapéutico y de la enfermedad que se asocian a tener un mal pronóstico a la timectomía en la mayoría de las pacientes que son sometidos a timectomía.

b.-Hipótesis específicas

- 1-Existe una respuesta regular o mala a la timectomía en los pacientes con miastenia gravis que se intervinieron quirúrgicamente en estadios tardíos de la enfermedad.
- 2-Existe una respuesta regular o mala a la timectomía en los pacientes con miastenia gravis con timoma.

3-Existe una respuesta regular o mala a la timectomía en los pacientes con miastenia gravis mayores de 50 años.

V.-OBJETIVOS

Problema 1

a.-Objetivos generales

1.-Determinar un estándar diagnóstico accesible para la mayoría de los hospitales sin necesidad de contar con la EMGFU

b.-Objetivos específicos

1.-Determinar cual es la mejor prueba aislada para realizar el diagnóstico de miastenia gravis

2.-Determinar el número de pruebas necesarias para diagnosticar miastenia gravis con un buen grado de confiabilidad sin contar con la EMGFU

3.-Determinar el número de pruebas necesarias para descartar miastenia gravis con un buen grado de confiabilidad sin contar con la EMGFU

Problema 2

a.-Objetivos

- 1.-Determinar la respuesta a la timectomía en los pacientes con miastenia gravis.
- 2.-Determinar las características sociodemográficas del paciente, del proceso terapéutico y de la enfermedad que se asocian a tener un mal pronóstico a la timectomía en la mayoría de las pacientes que son sometidos a timectomía.

VI.- METODOLOGIA

Problema 1

1.- DISEÑO

Encuesta prolectiva

El estudio comprenderá dos encuestas a realizar;

En la primera se construyó una encuesta compuesta de 5 preguntas que se aplicó a médicos neurólogos generales con el objetivo de identificar cuales eran las pruebas que los médicos utilizaban para realizar el diagnóstico de miastenia gravis en sus hospitales de origen. (Ver detalles abajo)

- 1.-Determinar la respuesta a la timectomía en los pacientes con miastenia gravis.
- 2.-Determinar las características sociodemográficas del paciente, del proceso terapéutico y de la enfermedad que se asocian a tener un mal pronóstico a la timectomía en la mayoría de las pacientes que son sometidos a timectomía.

VI.- METODOLOGIA

Problema 1

1.- DISEÑO

Encuesta prolectiva

El estudio comprenderá dos encuestas a realizar;

En la primera se construyó una encuesta compuesta de 5 preguntas que se aplicó a médicos neurólogos generales con el objetivo de identificar cuales eran las pruebas que los médicos utilizaban para realizar el diagnóstico de miastenia gravis en sus hospitales de origen. (Ver detalles abajo)

La segunda encuesta se dirigió a 15 neurólogos especialistas en unidades de unidad motora para identificar como realiza el diagnóstico este grupo de médicos en diferentes situaciones clínicas y con diferentes grupos de pruebas.

Los resultados de estas dos encuestas serán discutidos de forma sintetizada mediante flujogramas de diagnóstico que agrupen toda la información obtenida y que posteriormente serán consensados mediante una metodología Delfos.

2.- POBLACION

Médicos neurólogos del área metropolitana

3.-GRUPOS DE ESTUDIO

Primera parte del estudio

55 Médicos neurólogos de área metropolitana

Segunda parte del estudio

15 Médicos neurólogos especialistas en enfermedades de la unidad motora

Tercera parte del estudio

8 Médicos neurólogos especialistas en enfermedades de la unidad motora

4.-LUGAR DE REALIZACION

Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán"

5.-PERIODO DE TIEMPO

1 año

6.-PROCEDIMIENTOS

PRIMERA PARTE

En una primera parte del estudio se formuló un cuestionario compuesto por 5 preguntas que se aplicó a médicos neurólogos (ANEXOS). Para la conformación del grupo de médicos, se acudió a los servicios de Neurología de 8 hospitales; Instituto Nacional de la Nutrición, Instituto Nacional de Neurología, Instituto Nacional de Pediatría, Hospitales Generales del ISSSTE, Hospital General de México, Centro Médico Siglo XXI, Hospital Fray Bernardino, Instituto Nacional de Perinatología.

En este cuestionario se realizaron las siguientes preguntas; 1.-¿Si usted solo tuviera una prueba para confirmar el diagnóstico, ¿cuál seleccionaría?. 2.-Si usted tuviera la facilidad

de solicitar más de una prueba para confirmar el diagnóstico, ¿Qué pruebas realizaría? 3.- De las siguientes pruebas, califíquelas en orden de importancia. Asigne el número 4 a la más importante, 3 a la que le siga en importancia y así sucesivamente hasta el número 1 a la menos importante (a) Anticuerpos antireceptor de acetilcolina, b) Prueba de Jolly, c) Prueba de edrofonio (tensilon), d) Electromiografía. 4. ¿De las pruebas seleccionadas en la pregunta anterior, en que orden temporal (de tiempo) las realizaría para llegar al diagnóstico de miastenia gravis ?. 5. ¿Cuál considera en la actualidad como el estándar de oro para el diagnóstico de miastenia gravis ?. Hay que destacar que en este cuestionario se aclaró que no podían usar la electromiografía de fibra única como prueba diagnóstica.

SEGUNDA PARTE

La segunda parte del estudio se realizó en dos etapas;

Para la primera etapa;

1.-Se identificó un grupo de 15 neurólogos, especialistas de unidad motora del área metropolitana.

Especialistas de unidad motora se definió de la siguiente manera;

a) Médico neurólogo con entrenamiento previo (subespecialidad) en enfermedades de la unidad motora o médico neurólogo con la subespecialidad en electrofisiología y experiencia en enfermedades de unidad motora.

b) Médico neurólogo con el criterio anterior además de tener una practica clínica vigente y certificación vigente por parte del consejo mexicano de neurología.

El estudio se realizó en dos partes;

En la primera parte se realizó lo siguiente;

Se fabricó un cuestionario compuesto de varias partes (Ver anexo 1). En todos los casos se realizó una cita previa por teléfono y se les invitó a visitar al neurólogo a su sitio de trabajo.

El cuestionario se encuentra compuesto de dos partes

a) La primera parte consta de los siguientes elementos;

- Las dos primeras preguntas tienen como objetivo consensar algunos aspectos sobre el estándar de oro actual para el diagnóstico en miastenia gravis.
- La tercera pregunta tiene como objetivo abrir la posibilidad de realizar el diagnóstico de miastenia gravis solo con pruebas convencionales.

-El otro punto importante de esta parte es la identificación de las características clínicas que podrían constituir a un cuadro típico de miastenia gravis

b) La segunda parte del cuestionario esta compuesta de 4 situaciones clínicas propuestos para abordar a un pacientes con probable diagnóstico de miastenia gravis, además de que cada situación se plantea con dos escenarios. En el primer escenario el médico neurólogo tiene la posibilidad de solicitar cualquier prueba para realizar el diagnóstico y en la segunda solo cuenta con las pruebas convencionales, que para fines de este estudio fueron consideradas la prueba de Jolly, la prueba de edrofonio y los anticuerpos antireceptor de acetilcolina.

Situaciones clínicas;

Situación clínica 1: Lo constituye un paciente con un cuadro típico de miastenia gravis ocular definido como un paciente que refiere claramente al interrogatorio la presencia de ptosis palpebral, diplopia y fatiga ocular, corroborando estos datos a la exploración física, además de que no hay afección de vías largas, solo hay afección de los músculos inervados por los pares craneales de la cara y no hay otros datos clínicos que apoyen otro diagnóstico.

Situación clínica 2: La constituye un paciente con cuadro típico de miastenia gravis definido como un paciente que refiere refiere claramente la presencia de fatiga, debilidad vespertina, debilidad muscular proximal, ptosis palpebral, diplopia, disfagia y disartria, además de que en la exploración física se corrobora la presencia de fatiga muscular.

Situación clínica 3: El tercer caso lo constituye un paciente con un cuadro no tan clásico y que puede confundirse con otra entidad del diagnóstico diferencial del síndrome miasténico (ejemplo; miopatías, enfermedades desmielinizantes, enfermedades mitocondriales, Sx Eaton Lambert etc)

Situación 4: El cuarto escenario lo constituye un paciente que es muy probable que no tenga miastenia gravis y solo se necesita de definir que pruebas diagnósticas hay que realizar para descartar el diagnóstico.

Tercera etapa

La tercera parte del estudio consistirá en el análisis de los datos obtenidos en ambas encuestas. Mediante el análisis de los datos se fabricarán 4 flujogramas diagnósticos con los neurólogos de nuestro hospital. Después de agrupar esta información someteremos los flujogramas a una metodología Delfos. Esta metodología constituye una estrategia de consenso poco usada en estudios médicos (52) y se usa más en investigación social. Mediante este tipo de metodología se les proporcionó a un grupo de expertos de unidad motora los 4 flujogramas propuestos y se les pidió que nos hicieran recomendaciones para mejorar el flujograma y que nos anotaran en los puntos donde no estuvieran de acuerdo. Posteriormente los cuestionarios eran recogidos a los médicos participantes y eran mejorados de acuerdo a las recomendaciones para ser entregados nuevamente a los médicos especialistas. Cuando se obtuvo acuerdo, es decir cuando la mayoría de los

médicos opinaba que el cuestionario ya estaba listo se quedaba como el flujograma definitivo. Cada flujograma fue sometido al mismo procedimiento.

VII.- PRUEBA PILOTO

La prueba piloto del instrumento de recolección se realizó en abril del 2000

VIII.- ANALISIS

1.-Se utilizó estadística descriptiva de acuerdo al nivel de medición de las variables.

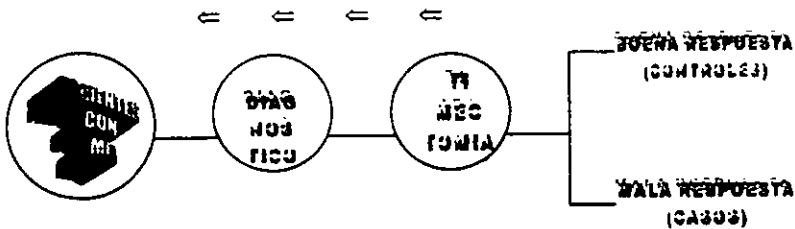
1.-DISEÑO

Problema 2

1.-DISEÑO

a.- De acuerdo a la estructura del diseño: casos y controles anidado en una cohorte.

b.- De acuerdo al propósito clínico de la investigación: Estudio de pronóstico.



médicos opinaba que el cuestionario ya estaba listo se quedaba como el flujograma definitivo. Cada flujograma fue sometido al mismo procedimiento.

VII.- PRUEBA PILOTO

La prueba piloto del instrumento de recolección se realizó en abril del 2000

VIII.- ANALISIS

1.-Se utilizó estadística descriptiva de acuerdo al nivel de medición de las variables.

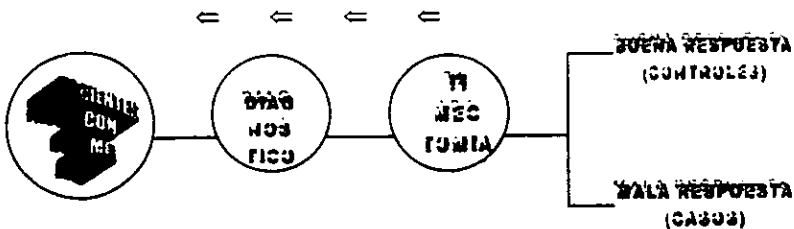
1.-DISEÑO

Problema 2

1.-DISEÑO

a.- De acuerdo a la estructura del diseño: casos y controles anidado en una cohorte.

b.- De acuerdo al propósito clínico de la investigación: Estudio de pronóstico.



médicos opinaba que el cuestionario ya estaba listo se quedaba como el flujograma definitivo. Cada flujograma fue sometido al mismo procedimiento.

VII.- PRUEBA PILOTO

La prueba piloto del instrumento de recolección se realizó en abril del 2000

VIII.- ANALISIS

1.-Se utilizó estadística descriptiva de acuerdo al nivel de medición de las variables.

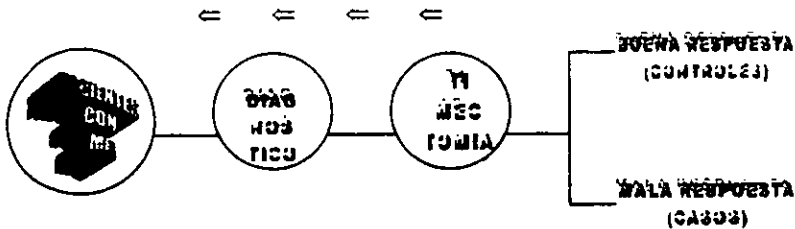
1.-DISEÑO

Problema 2

1.-DISEÑO

a.- De acuerdo a la estructura del diseño: casos y controles anidado en una cohorte.

b.- De acuerdo al propósito clínico de la investigación: Estudio de pronóstico.



2.-DISEÑO DE LA MUESTRA

A) POBLACION

Pacientes con diagnóstico de miastenia gravis del Instituto Nacional de la Nutrición

B) MUESTRA.

Pacientes con diagnóstico de miastenia gravis que han sido intervenidos con timectomía en el Instituto Nacional de la Nutrición en los últimos 10 años.

C) GRUPOS DE ESTUDIO

Grupo 3. Pacientes sin cambios en la evolución de la enfermedad.

CASOS ⇒

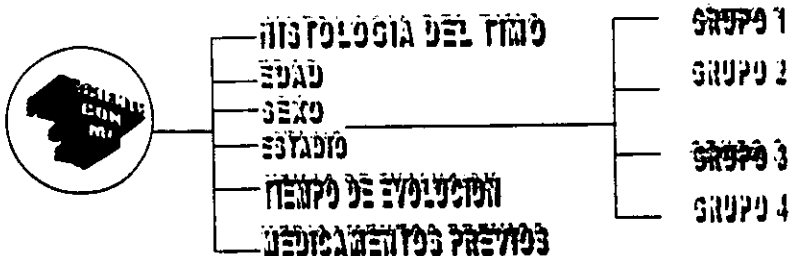
Grupo 4. Pacientes con empeoramiento de la enfermedad.

Grupo 1. Pacientes en remisión de la enfermedad.

CONTROLES ⇒

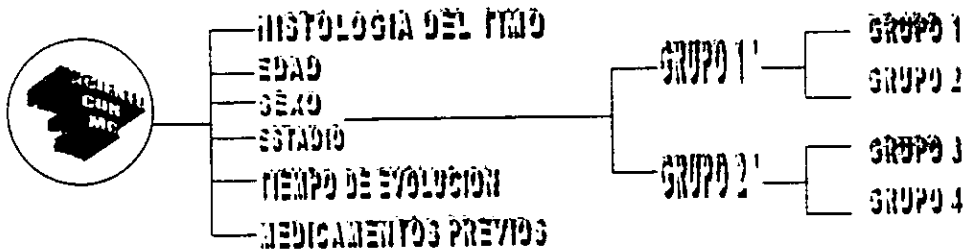
Grupo 2. Pacientes con mejoría de la enfermedad.

MODELO 1



MODELO 1

En este modelo se dividirá a la población en los grupos propuestos de respuesta a la timectomía analizando las variables asociadas a tener un mejor curso clínico después de la timectomía.

MODELO 2

En este modelo se dividirá en dos grupos a la población, el primer grupo estará formado por los pacientes que en general tuvieron una respuesta negativa a la timectomía (GRUPO 1' = pacientes sin cambios o con empeoramiento y GRUPO 2' pacientes en remisión o con mejoría). Se analizarán las variables que han sido implicadas como pronósticas de acuerdo a esta división.

D) LUGAR DE REALIZACION

Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán"

E) PERIODO DE TIEMPO

años

) CRITERIOS DE SELECCION

1.-CRITERIOS DE INCLUSION

a.-Pacientes donde se estableció el diagnóstico de miastenia gravis mediante el estándar de oro establecido.

b.-Pacientes que hallan sido sometidos a timectomía y que posteriormente tengan un seguimiento de al menos 3 años después del procedimiento.

2.-CRITERIOS DE EXCLUSION

a.- Pacientes con miastenia gravis que hallan sido sometidos a timectomía y que hallan fallecido durante el procedimiento por alguna complicación.

b.- Pacientes que hallan sido sometidos a timectomía y que se hallan perdido en el seguimiento.

G) TAMAÑO DE LA MUESTRA

POBLACION ACCESIBLE

Mediante la búsqueda realizada por computadora en el archivo del hospital se identificaron 198 casos de miastenia gravis desde 1987 a la fecha.

TAMAÑO DE MUESTRA

Ann Thorac Surg

57:438-440, 1988

Matton P.

	CASOS	CONTROLES	δ
Pacientes en estadios avanzados	14	86	72
Pacientes en estadios tempranos	65	45	20
alfa = .05	Beta = 80		

Porcentaje de pacientes sin mejoría y con empeoramiento en pacientes con estadios avanzados antes de la timectomía = 14

Porcentaje de pacientes en remisión y son mejoría en pacientes con estadios avanzados antes de la timectomía = 86

Tamaño de muestra calculado = 15 casos
15 controles

Ann Thorac Surg

57:334-8; 1994

Frist

	CASOS	CONTROLES	δ
Pacientes en estadios avanzados	8	92	84
Pacientes en estadios tempranos	20	80	60
alfa = .05	Beta = 80		

Porcentaje de pacientes en mejoría y remisión en pacientes con estadios avanzados antes de la timectomía = 92

Porcentaje de pacientes sin mejoría y con empeoramiento en pacientes con estadios

avanzados antes de la timectomía = 8

Tamaño de muestra calculado = 13 casos

13 controles

Neurol, Neurosurg, Psyciatry

4;406-11;1991

Durelli

	CASOS	CONTROLES	δ
Pacientes sin timoma	69	31	38
Pacientes con timoma	88	12	76

alfa = .05

Poder = 80

Porcentaje de pacientes remisión en pacientes sin timoma = 31

Porcentaje de pacientes con mejoría, empeoramiento y sin mejoría = 69

Tamaño de muestra calculado = 31 casos

31 controles

10.- VARIABLES

Variable dependiente

Respuesta a la timectomía

Definición: respuesta clínica del paciente con miastenia gravis sometido a timectomía. Esta será definida de la siguiente manera:

Pacientes en remisión; se trata de pacientes donde se realizó la timectomía y que posteriormente presentaron desaparición de los síntomas (Estadio de Osserman 0) y que no toman ningún medicamento como tratamiento de la enfermedad.

Pacientes con mejoría; se trata de pacientes donde se realizó la timectomía y posteriormente presentaron mejoría en los síntomas o disminución de la dosis o de medicamentos que recibía previamente. La disminución de la dosis de medicamentos necesaria para que un paciente sea clasificado como paciente con mejoría debe de ser del al menos 30% de la dosis que tomaba antes de la timectomía.

Pacientes sin cambios; se trata de pacientes donde se realizó la timectomía y posteriormente no presentaron mejoría en la sintomatología (mismo estadio de Osserman antes de la cirugía) y tampoco disminuyeron la dosis de sus medicamentos.

Pacientes con empeoramiento; se trata de pacientes donde se realizó la timectomía y posteriormente hubo empeoramiento de la enfermedad (agravamiento del estadio de Osserman) y aumento de la dosis de medicamentos que utilizaba antes de la timectomía o la necesidad de medicamentos inmunosupresores como azatiopina y prednisona.

Escala de medición: nominal

Categoría: Dicotómica (sí o no)

Variables independientes (variables pronósticas)

Edad (definida previamente)

Sexo (definido previamente)***Tiempo de evolución de la enfermedad (definido previamente)******Tiempo entre el diagnóstico y la realización de la tiemectomía***

Definición: Periodo que ha transcurrido desde que se realizó el diagnóstico y posteriormente la tiemectomía.

Escala de medición: numérica continua.

Unidad de análisis: años, meses o días

Medicamentos previos a la cirugía

Definición: Medicamentos que tomaba el paciente antes de la cirugía.

Escala de medición: nominal

Categoría: Esteroides, azatriopina, anticolinergicos.

Escala de medición: numérica

Categoría: Dosis en miligramos.

Estadio de la enfermedad

Definición: La miastenia gravis se clasifica de acuerdo a su severidad en el cuadro clínico.

Escala de medición: ordinal

Categoría: Grado I se trata de una enfermedad focal (restringida a músculos oculares); grado II enfermedad generalizada (grado IIA enfermedad generalizada leve y grado IIB enfermedad generalizada moderada); grado III enfermedad generalizada severa y grado IV crisis miasténica con afección respiratoria

Resultado histológico de la timectomía

Definición: Resultado histológico del timo resecado en la cirugía.

Escala de medición: nominal

Categoría: Timoma, hiperplasia tímica, restos de timo.

11.- PROCEDIMIENTOS

Se fabricará un instrumento de recolección de recolección y esta se hará en una sola etapa.

Los puntos importantes a buscar en esta etapa son los siguientes:

1.-Para evaluar la variable "respuesta a la timectomía", se realizará una búsqueda después de la timectomía de dos puntos importantes;

a) El primero será las dosis de medicamentos que el paciente tome después de la realización del procedimiento, para lo que se ha construido una tabla que será llenada con las dosis de los medicamentos que se utilizan para el tratamiento de los pacientes con miastenia gravis (prednisona, mestinon, azatriopina y ciclofosfamida). Para determinar que hubo una respuesta favorable al tratamiento se tomará en cuenta una disminución en la dosis de medicamentos del 20%.

b) El segundo parámetro será su estadio en la clasificación de Osserman después de la timectomía, para lo que se buscarán las calificaciones en la notas posteriores a la cirugía.

c) Es importante destacar que la respuesta a la timectomía no se produce de manera aguda y generalmente es lenta durante los primeros dos años y posteriormente si el paciente

mejora la respuesta es sostenida y persistente. Por lo anterior es probable que con una revisión por año sea suficiente en la búsqueda para valorar al paciente.

2.-Por otra parte, en el cuestionario se recolectarán también las variables que se han considerado pronosticas en otros estudios incluyendo; edad, sexo, tiempo de evolución de la enfermedad, tiempo entre el diagnóstico y la timentomía, dosis de medicamentos y estadio de la enfermedad antes de la cirugía.

IV.- ESTANDARES METODOLOGICOS PARA LOS ESTUDIOS DE PRONOSTICO

a.-¿Se reunió una cohorte incipiente?. Se deben de identificar a los pacientes en un punto uniforme y temprano del curso de la enfermedad, este puede ser cuando surge la primera manifestación o cuando el paciente recibe su primer tratamiento definitivo. En el caso de nuestro estudio, el punto de partida para tratar de definir una cohorte incipiente fue la timentomía en nuestros pacientes ya que se trata del primer tratamiento definitivo del paciente.

b.-¿Se describió el patrón de referencia de casos?. Como ya se definió en los estándares metodológicos en nuestra institución existen algunos sesgos que ya ha sido definidos y que son los siguientes: 1.-Sesgo centripeto, 2.-Sesgo de popularidad, 3.-Sesgos por filtros de referencia y 4.-Sesgo por accesibilidad diagnóstica. Aunque nos encontramos con estos sesgos en nuestra institución es claro también que por las características del hospital como centro de referencia para la realización de timentomías, el instituto sería uno de los pocos sitios en México donde se pudiera realizar este estudio.

c.-*¿Se logro un seguimiento completo?*. Cuando los pacientes son sometidos a timentomía, la mejoría clínica en la enfermedad se produce en la mayoría de los casos en los dos primeros años y generalmente la mejoría es progresiva en los siguientes años. Sin embargo pueden presentarse remisiones muchos años después de la timentomía (6 ó 7 años), por lo que en este estudio podremos incluir a los pacientes que al menos tengan un seguimiento posterior a 3 años después de la timentomía. Por otra parte definiremos en la cohorte de pacientes que tenemos los pacientes que no fueron sometidos a timentomía, los pacientes que fallecieron en el postoperatorio de la timentomía por crisis miasténica o por otra causa.

d.-*¿Se desarrollaron y usaron criterios objetivos para evaluar el desenlace ?*. Para definir este punto hemos fabricado algunas definiciones para evaluar la variable respuesta a la timentomía. Estas definiciones pretenden agrupar a los pacientes en 4 grupos: 1.- Pacientes en remisión, 2.- Pacientes con mejoría, 3.-Pacientes sin cambios y 4.-Pacientes con empeoramiento. Estas definiciones ya han sido utilizadas en otros estudios y con ellas podemos agrupar muy bien a los pacientes.

VII.- PRUEBA PILOTO

La prueba piloto del instrumento de recolección se realizará en junio y julio de 1999

VIII.- ANALISIS

c.-¿Se logro un seguimiento completo?. Cuando los pacientes son sometidos a timectomía, la mejoría clínica en la enfermedad se produce en la mayoría de los casos en los dos primeros años y generalmente la mejoría es progresiva en los siguientes años. Sin embargo pueden presentarse remisiones muchos años después de la timectomía (6 ó 7 años), por lo que en este estudio podremos incluir a los pacientes que al menos tengan un seguimiento posterior a 3 años después de la timectomía. Por otra parte definiremos en la cohorte de pacientes que tenemos los pacientes que no fueron sometidos a timectomía, los pacientes que fallecieron en el postoperatorio de la timectomía por crisis miasténica o por otra causa.

d.-¿Se desarrollaron y usaron criterios objetivos para evaluar el desenlace ?. Para definir este punto hemos fabricado algunas definiciones para evaluar la variable respuesta a la timectomía. Estas definiciones pretenden agrupar a los pacientes en 4 grupos: 1.- Pacientes en remisión, 2.- Pacientes con mejoría, 3.-Pacientes sin cambios y 4.-Pacientes con empeoramiento. Estas definiciones ya han sido utilizadas en otros estudios y con ellas podemos agrupar muy bien a los pacientes.

VII.- PRUEBA PILOTO

La prueba piloto del instrumento de recolección se realizará en junio y julio de 1999

VIII.- ANALISIS

c.-*¿Se logro un seguimiento completo?*. Cuando los pacientes son sometidos a timectomía, la mejoría clínica en la enfermedad se produce en la mayoría de los casos en los dos primeros años y generalmente la mejoría es progresiva en los siguientes años. Sin embargo pueden presentarse remisiones muchos años después de la timectomía (6 ó 7 años), por lo que en este estudio podremos incluir a los pacientes que al menos tengan un seguimiento posterior a 3 años después de la timectomía. Por otra parte definiremos en la cohorte de pacientes que tenemos los pacientes que no fueron sometidos a timectomía, los pacientes que fallecieron en el postoperatorio de la timectomía por crisis miasténica o por otra causa.

d.-*¿Se desarrollaron y usaron criterios objetivos para evaluar el desenlace ?*. Para definir este punto hemos fabricado algunas definiciones para evaluar la variable respuesta a la timectomía. Estas definiciones pretenden agrupar a los pacientes en 4 grupos: 1.- Pacientes en remisión, 2.- Pacientes con mejoría, 3.-Pacientes sin cambios y 4.-Pacientes con empeoramiento. Estas definiciones ya han sido utilizadas en otros estudios y con ellas podemos agrupar muy bien a los pacientes.

VII.- PRUEBA PILOTO

La prueba piloto del instrumento de recolección se realizará en junio y julio de 1999

VIII.- ANALISIS

- 1.-Se utilizará estadística descriptiva de acuerdo al nivel de medición de las variables.
- 2.-Se realizara un análisis bivariado y se estimara la razón de momios y su intervalo de confianza del 95%. La significancia estadística de las asociaciones se evaluara mediante la prueba de chi cuadrada y en los casos que no se pueda realizar se llevara a cabo la prueba exacta de Fisher, el nivel de significancia se ajustara a 0.05.
- 3.-Se realizará un análisis multivariado (Análisis de regresión de Cox).

IX.- ASPECTOS ETICOS

El estudio no implica aspectos éticos a considerar.

RESULTADOS

Problema 1

Descripción general. Para la primera etapa se logró la participación de 55 neurólogos generales, para la segunda etapa se contó con la participación de 15 neurólogos expertos de unidad motora y para la tercera etapa se logró la participación de 8 neurólogos expertos de unidad motora.

Primera etapa. Resultado de las preguntas realizadas;

Pregunta 1; ¿Si usted solo tuviera una prueba para confirmar el diagnóstico, ¿ cuál seleccionaría ?. 20 médicos (36%) seleccionaron a los anticuerpos contra el receptor de acetilcolina (ACRA), 17 (31%) a la prueba de Jolly, 10 (18%) a la prueba de edrofonio, 1 (2%) a la electromiografía simple y 7 (13%) opinaron que no se puede realizar el diagnóstico con una prueba. (ver tabla 1)

Pregunta 2; Si usted tuviera la facilidad de solicitar más de una prueba para confirmar el diagnóstico, ¿ Qué pruebas realizaría ?. 23 neurólogos (42%) seleccionaron la combinación Jolly + ACRA + edrofonio, 10 (18%) Jolly + ACRA, 8 (15%) ACRA + edrofonio, 4 (7%) ACRA + electromiografía simple (EMS), 3 (6%) Edrofonio + Jolly, 3 (6%) edrofonio + EMS, 2 (4%) ACRA + Jolly + EMS y 2 (4%) ACRA + edrofonio + EMS. (ver tabla 2)

Pregunta 3; Número de pruebas utilizadas para realizar el diagnóstico de MG. El promedio de pruebas solicitadas para realizar el diagnóstico fue de 2.5 con los siguientes parámetros; máximo (4 pruebas), mínimo (2), \bar{m} oda (2), mediana (3) y desviación estándar (0.5). (ver tabla 3)

Pregunta 4. ¿Cuál considera como el estándar de oro para el diagnóstico de miastenia gravis sin contar con la EMGFU?. Se seleccionaron 11 estándares diferentes (ver tabla 4).

En general 32 médicos (58%) opinaron que los ACRA deberían estar en el estándar de oro, 27 (49%) la prueba de Jolly, 19 (35%) la prueba de edrofonio y 4 (7%) la EMS. (ver tabla 5)

Segunda etapa.

Definición de cuadro compatible de miastenia gravis. En la tabla 6 podemos ver la definición de un cuadro típico de miastenia gravis generalizada por el grupo de expertos mediante la utilización de datos clínicos importantes, datos clínicos complementarios y con la ausencia de algunos datos clínicos.

Acuerdos sobre el uso de la electromiografía de fibra única. En la tabla 7 podemos ver un grupo de preguntas relacionadas con las indicaciones y contraindicaciones de la electromiografía de fibra única.

Forma de llegar al diagnóstico de miastenia gravis en los 4 escenarios propuestos por el grupo de expertos mediante la posibilidad de realizar cualquier prueba (incluyendo EFU). En las tablas 8,9,10 y 11 podemos ver la forma de llegar al diagnóstico por parte de los especialistas de unidad motora.

En la situación clínica 1 (tabla 8) se seleccionaron 8 estándares diferentes y las dos pruebas que con mayor frecuencia se encontraban en el estándar era la prueba de EFU en 14 pacientes (93%) y los anticuerpos en 12 pacientes (80%). El análisis de pruebas se indica en la parte inferior de la tabla 8.

En la situación clínica 2 se seleccionaron 12 diferentes maneras de llegar al diagnóstico y las dos pruebas que con mayor frecuencia se encontraban en el estándar eran la prueba de Jolly en 12 pacientes (80%) y la prueba de edrofonio clínica en 12 (80%).

En la situación clínica 3 se seleccionaron 6 formas de llegar al diagnóstico y las dos pruebas más pedidas fueron la prueba de Jitter en 15 pacientes 100% y los anticuerpos en 14 (93%).

En la situación clínica 4 se seleccionaron 13 maneras diferentes de llegar diagnóstico y las pruebas que con mayor se frecuencia se encontraban en el estándar fueron la prueba de EFU en 12 pacientes (80%), la prueba de Jolly en 10 (67%) y los anticuerpos en 10 (67%).

Forma de llegar al diagnóstico de miastenia gravis en los 4 escenarios propuestos por el grupo de expertos mediante la posibilidad de realizar solo las pruebas convencionales (ACRA, prueba de edrofonio y Jolly). En lo que respecta al escenario clínico donde solo se les daban las tres pruebas convencionales consideradas en este estudio (ver métodos). Los resultados de las cuatro situaciones clínicas se encuentran expresados en la tabla 12, destacando que en la mayoría de las situaciones clínicas se solicitaron las 3 pruebas.

Flujogramas diagnósticos consensados. Como parte final del estudio se construyeron 4 flujogramas diagnósticos para expresar de manera práctica la información obtenida en las primeras dos etapas. Para esta etapa se contó con la participación de 8 expertos de unidad motora logrando consensar los tres primeros flujogramas diagnósticos en 2 vueltas y el último se logró consensar en 4 vueltas. Ver Figuras 1,2,3,4.

TABLA 1. PREGUNTA 1 ¿ Si usted tuviera solo una prueba para realizar el diagnóstico de MG, cual solicitaría ? (n = 55).

<i>Prueba</i>	<i># médicos</i>	<i>%</i>
ACRA	20	36
PE	17	31
Jolly	10	18
EMS	1	2
No se puede hacer con una prueba	7	13

ACRA = Anticuerpos contra el receptor de acetilcolina
 EMS = Electromiografía simple
 PE = Prueba de edrofonio

TABLA 2. PREGUNTA 2 ¿ Si usted tuviera la facilidad de solicitar más de una prueba para confirmar el diagnóstico, qué pruebas realizaría?. (n = 55).

<i>Prueba</i>	<i># médicos</i>	<i>%</i>
PE + Jolly + ACRA	23	42
Jolly + ACRA	10	18
ACRA + PE	8	15
ACRA + EMS	4	7
PE + Jolly	3	6
PE + EMS	3	6
ACRA + Jolly + EMS	2	4
ACRA + PE + EMS	2	4

ACRA = Anticuerpos contra el receptor de acetilcolina
 EMS = Electromiografía simple
 PE = Prueba de edrofonio

TABLA 3. ANALISIS DEL NUMERO DE PRUEBAS SOLICITADAS EN EL PRIMER GRUPO DE NEUROLOGOS (n = 55)

<i>Promedio</i>	<i>DE</i>	<i>Máximo</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Mediana</i>	<i>Moda</i>
2.5	0.5	4	2	3	2

TABLA 4. PREGUNTA 1 ¿Cuál considera como el estándar de oro para el diagnóstico de miastenia gravis sin contar con la EMGFU? (n = 55)

<i>Prueba</i>	<i># médicos</i>	<i>%</i>
ACRA	16	29
Jolly	11	20
Jolly + edrofonio	7	13
Jolly + ACRA	4	7
PE + ACRA	4	7
PE + Jolly + ACRA	4	7
PE	3	6
EMS + ACRA	2	4
No hay	2	4
EMS + Jolly + ACRA	2	4

ACRA = Anticuerpos contra el receptor de acetilcolina
 EMS = Electromiografía simple
 PE = Prueba de edrofonio

TABLA 5. Prueba que con mayor frecuencia se encuentra en el estándar de oro (n = 55)

<i>Prueba</i>	<i># médicos</i>	<i>%</i>
ACRA	32	39
Jolly	27	33
PE	19	23
EMS	4	5

ACRA = Anticuerpos contra el receptor de acetilcolina
 EMS = Electromiografía simple
 PE = Prueba de edrofonio

Tabla 6. DEFINICION DE CUADRO CLINICO COMPATIBLE CON MIASTENIA GRAVIS

Datos clínicos importantes

Fatiga (Debilidad muscular con la actividad repetida)

Ptosis palpebral

Acentuación de la debilidad de forma vespertina

Díptopia

Datos complementarios

Debilidad proximal de extremidades

Disfagia

Disfonia

Ausencia de los siguientes datos clínicos

Ausencia de alteraciones sensitivas

Ausencia de dolor muscular

Esfínteres normales

Tabla 7. ACUERDOS SOBRE EL PAPEL DE LA ELECTROMIOGRAFIA DE FIBRA UNICA EN EL DIAGNOSTICO DE MG Y SU USO

1.-Esta de acuerdo que la electromiografía de fibra única actualmente es el estándar de oro para el diagnóstico de miastenia gravis generalizada.

	Médicos	%
Totalmente de acuerdo	8	53
En general de acuerdo	6	40
En general en desacuerdo	0	0
Totalmente en desacuerdo	1	7

2.- ¿ En que pacientes solicitaría electromiografía de fibra única?

	Si	No
En cualquier paciente con sospecha de Miastenia gravis	6 (40%)	9(60%)
En pacientes donde las pruebas iniciales* son negativas o dudosas	15(100%)	0(0%)
En pacientes con diagnóstico difícil	15(100%)	0(0%)
La realizaría si las pruebas convencionales* son positivas	4(27%)	11(73%)

*Jolly, anticuerpos antireceptor de acetilcolina, prueba de edrofonio

3.-Es posible hacer el diagnóstico de miastenia gravis con alto grado de probabilidad sin contar con la electromiografía de fibra única, utilizando las pruebas utilizadas clásicamente (anticuerpos antireceptor de acetilcolina, prueba de edrofonio y prueba de Jolly).

Si	15(100%)
No	0(0%)

TABLA 8. SITUACION CLINICA No. 1 (posibilidad de usar todas las pruebas)

<i>Pruebas utilizadas</i>	<i>Médicos</i>	<i>%</i>
1.-Jitter, Jolly, PE, anticuerpos, Jolly + edrofonio	3	20%
2.-Jitter, Jolly, PE, anticuerpos, paquete de hielo. Jolly + edrofonio	3	20%
3.-Jitter, Jolly, anticuerpos, Jolly + edrofonio	1	7%
4.-Jitter, PE, anticuerpos, Jolly + edrofonio	1	7%
5.-Jolly, PE. anticuerpos	1	7%
6.-Jitter, Jolly, PE, jolly + edrofonio	3	20%
7.-Jitter, Jolly, PE, anticuerpos	1	7%
8.-Jitter, anticuerpos, prueba del paquete de hielo, jolly + edrofonio	2	13%

Las dos pruebas más pedidas

Jitter	14	93%
Anticuerpos	12	80%

Análisis de pruebas pedidas

El promedio de pruebas solicitadas para realizar el diagnóstico fue de 4.5 con los siguientes parámetros; máximo (6 pruebas), mínimo (3), moda (4), mediana (4) y desviación estándar (0.9)

TABLA 9. SITUACION CLINICA No. 2 (posibilidad de usar todas las pruebas)

<i>Pruebas utilizadas</i>	<i>Médicos</i>	<i>%</i>
1.-Jitter, Jolly, PE, anticuerpos, paquete de hielo, Jolly + edrofonio	4	27%
2.-Jolly, Jitter, PE, hielo, Jolly + edrofonio	1	7%
3.-Jitter, Jolly, anticuerpos	1	7%
4.-Jitter, PE, anticuerpos, Jolly + edrofonio	1	7%
5.-Jitter, Jolly, PE, Jolly + edrofonio	1	7%
6.-Jolly, PE	1	7%
7.-Jitter, anticuerpos, prueba del paquete de hielo, Jolly + edrofonio	1	7%
8.-Jolly, Jolly + edrofonio	1	7%
9.-Jolly, PE, anticuerpos, Jolly + edrofonio	1	7%
10.-Jolly, anticuerpos, PE, prueba del paquete de hielo, Jolly + edrofonio	1	7%
11.-Jitter, Jolly, PE, anticuerpos	1	7%
12.-Jolly, PE, anticuerpos, Jolly + edrofonio	1	7%

Las pruebas más pedidas

Jolly	12	80%
PE	12	80%
Anticuerpos	11	73%
Jolly + edrofonio	11	73%
Jitter	10	67%

Análisis de pruebas pedidas

El promedio de pruebas solicitadas para realizar el diagnóstico fue de 4.2 con los siguientes parámetros; máximo (6 pruebas), mínimo (2), moda (6), mediana (4) y desviación estándar (0.3)

TABLA 10. SITUACION CLINICA No. 3 (posibilidad de usar todas las pruebas)

<i>Pruebas utilizadas</i>	<i>Médicos</i>	<i>%</i>
1.-Jitter, Jolly, PE, anticuerpos, Jolly + edrofonio	3	20%
2.-Jitter, Jolly, PE, anticuerpos, paquete de hielo, Jolly + edrofonio	7	47%
3.-Jitter, PE, anticuerpos, Jolly + edrofonio	2	13%
4.-Jitter, Jolly, PE	1	7%
5.-Jitter, Jolly, PE, anticuerpos	1	7%
6.-Jitter, Jolly, anticuerpos, prueba del paquete de hielo, Jolly + edrofonio	1	7%

Las pruebas más pedidas

Jitter	15	100%
Anticuerpos	14	93%
Jolly	8	53%

Análisis de pruebas pedidas

El promedio de pruebas solicitadas para realizar el diagnóstico fue de 5.1 con los siguientes parámetros; máximo (6 pruebas), mínimo (3), moda (6), mediana (5) y desviación estándar (0.9)

TABLA 11. SITUACION CLINICA No. 4 (posibilidad de usar todas las pruebas)

<i>Pruebas utilizadas</i>	<i>Médicos</i>	<i>%</i>
1.-Jitter, Jolly, PE, anticuerpos, Jolly + edrofonio	1	7%
2.-Jolly, PE, anticuerpos	1	7%
3.-Jitter, Jolly, PE, anticuerpos, paquete de hielo, Jolly + edrofonio	2	13%
4.-Jitter	1	7%
5.-Jitter, Jolly, anticuerpos, Jolly + edrofonio	2	13%
6.-Jitter, PE, anticuerpos, Jolly + edrofonio	1	7%
7.-Jitter, Jolly, PE, Jolly + edrofonio	1	7%
8.-Jitter, PE	1	7%
9.-Jitter, Jolly + edrofonio	1	7%
10.-Jitter, jolly, anticuerpos, prueba del paquete de hielo, Jolly +PE	1	7%
11.-Jitter, Jolly, PE, anticuerpos	1	7%
12.-PE, anticuerpos, prueba del paquete del hielo	1	7%
13.-Jolly, PE, Jolly + edrofonio	1	7%

Las pruebas más pedidas

Jitter	12	80%
Jolly	10	67%
Jolly + edrofonio	10	67%
Anticuerpos	10	67%

Análisis de pruebas pedidas

El promedio de pruebas solicitadas para realizar el diagnóstico fue de 3.8 con los siguientes parámetros; máximo (6 pruebas), mínimo (1), moda (4), mediana (4) y desviación estándar (1.4)

**TABLA 12. SITUACIONES CLINICAS CON USO RESTRINGIDO DE PRUEBAS
(posibilidad de usar solo pruebas convencionales)**

SITUACION CLINICA No. 1B

<i>Pruebas utilizadas</i>	<i>Médicos</i>	<i>%</i>
Jolly, PE, Anticuerpos	15	100%

Análisis de pruebas pedidas

El promedio de pruebas solicitadas para realizar el diagnóstico fue de 3 con los siguientes parámetros; máximo (3 pruebas), mínimo (3), moda (3), mediana (3) y desviación estándar (0)

SITUACION CLINICA No. 2B

<i>Pruebas utilizadas</i>	<i>Médicos</i>	<i>%</i>
Jolly, PE, Anticuerpos	14	93%
Jolly, PE	1	7%

Análisis de pruebas pedidas

El promedio de pruebas solicitadas para realizar el diagnóstico fue de 2.9 con los siguientes parámetros; máximo (3 pruebas), mínimo (2), moda (3), mediana (3) y desviación estándar (0.1)

SITUACION CLINICA No. 3B

<i>Pruebas utilizadas</i>	<i>Médicos</i>	<i>%</i>
Jolly, PE, Anticuerpos	15	100%

Análisis de pruebas pedidas

El promedio de pruebas solicitadas para realizar el diagnóstico fue de 3 con los siguientes parámetros; máximo (3 pruebas), mínimo (3), moda (3), mediana (3) y desviación estándar (0)

SITUACION CLINICA No. 4B

<i>Pruebas utilizadas</i>	<i>Médicos</i>	<i>%</i>
Jolly, PE, Anticuerpos	12	80%
Anticuerpos, PE	2	13%
PE	1	7%

Análisis de pruebas pedidas

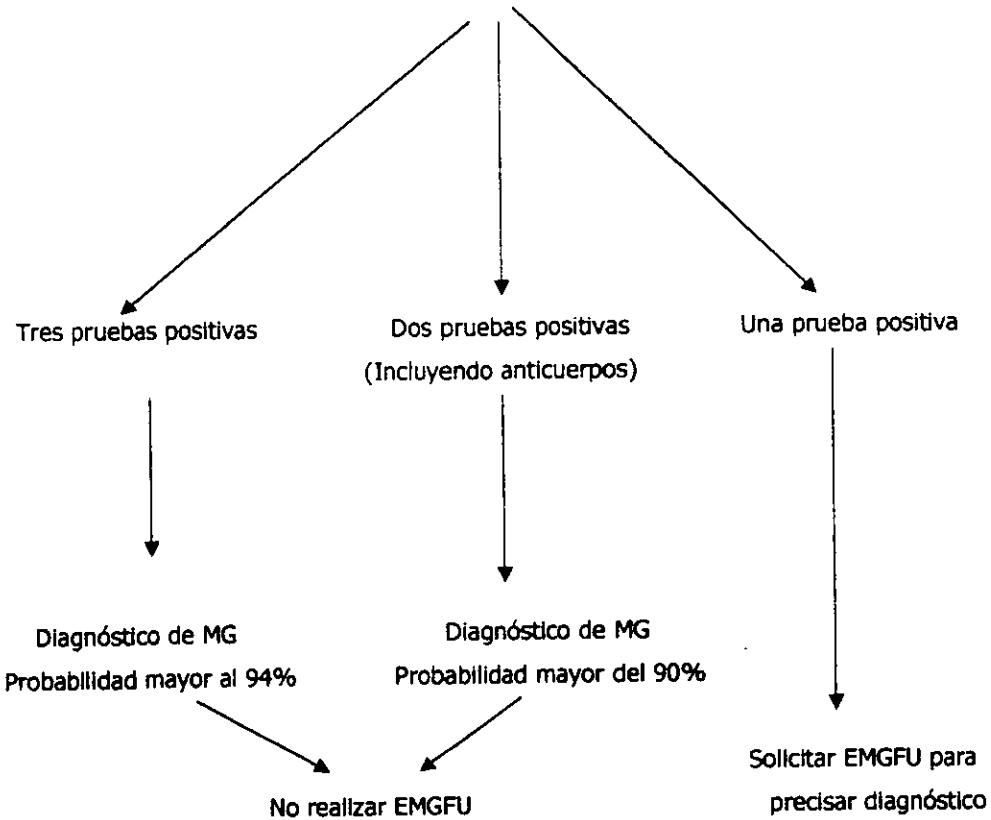
El promedio de pruebas solicitadas para realizar el diagnóstico fue de 2.8 con los siguientes parámetros; máximo (3 pruebas), mínimo (1), moda (3), mediana (3) y desviación estándar (0.5)

FIGURA 1. ABORDAJE DIAGNOSTICO EN UNA PACIENTE CON CUADRO CLINICO TIPICO DE MIASTENIA GRAVIS GENERALIZADA MEDIANTE PRUEBAS CONVENCIONALES

Paciente con cuadro típico de miastenia gravis generalizada (MG)



Solicitar las siguientes pruebas convencionales { 1.-*anticuerpos antireceptor de acetilcolina (binding)*, 2.-*prueba de Jolly (músculos distales)*, 3.-*prueba de edrofonio clínica (utilización de 3 mg y 7 mg complementarios)* }



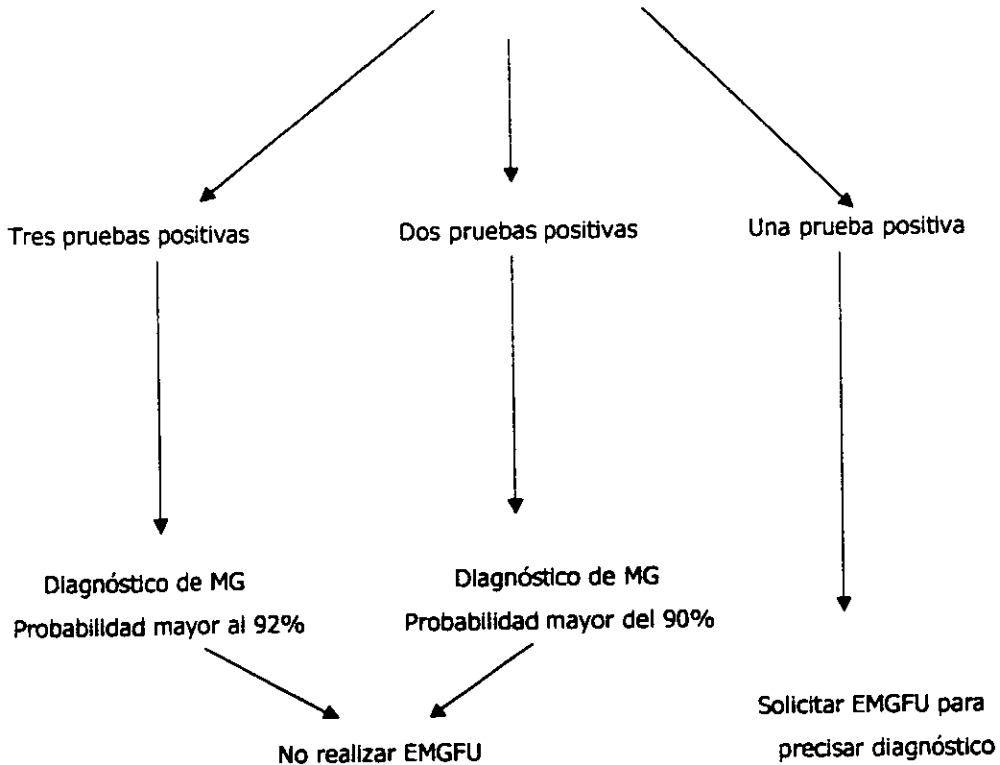
PRUEBAS POSITIVAS; Jolly (Decremento mayor al 10% en músculos distales), anticuerpos positivos (binding), prueba de edrofonio (mejoría importante de la fuerza muscular con la administración del medicamento).

FIGURA 2. ABORDAJE DIAGNOSTICO EN UNA PACIENTE CON CUADRO CLINICO COMPATIBLE CON MIASTENIA GRAVIS OCULAR MEDIANTE LAS PRUEBAS CONVENCIONALES

Paciente con cuadro compatible de miastenia gravis ocular (MG)



Solicitar las siguientes pruebas convencionales { 1.-*anticuerpos antireceptor de acetilcolina (binding)*, 2.-*prueba de Jolly (músculos distales)*, 3.-*prueba de edrofonio clínica (utilización de 3 mg y 7 mg complementarios)*

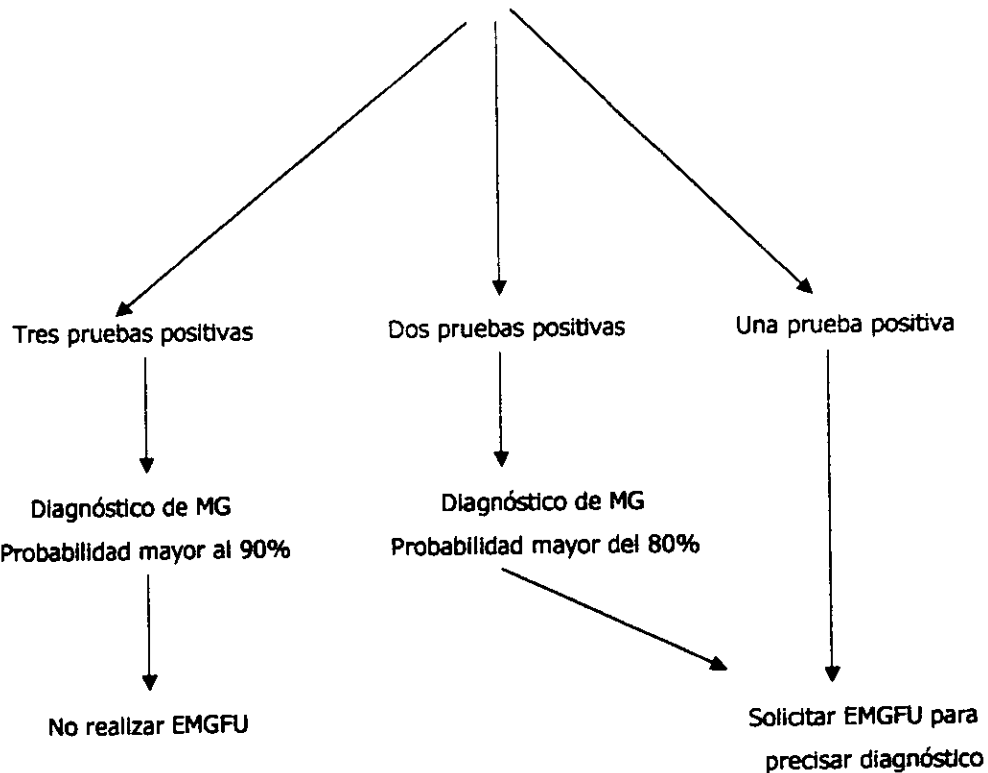


PRUEBAS POSITIVAS; Jolly (Decremento mayor al 10% en músculos distales), anticuerpos positivos (binding), prueba de edrofonio (mejoría importante de la fuerza muscular con la administración del medicamento).

FIGURA 3. ABORDAJE DIAGNOSTICO EN UNA PACIENTE CON CUADRO CLINICO DE MEDIANA PROBABILIDAD

Paciente con cuadro compatible de miastenia gravis generalizada (MG) de mediana probabilidad que puede ser confundido con otra enfermedad parecida a la miastenia gravis (ejemplo; síndrome de Eaton Lambert, miopatías mitocondriales, miopatías etc)

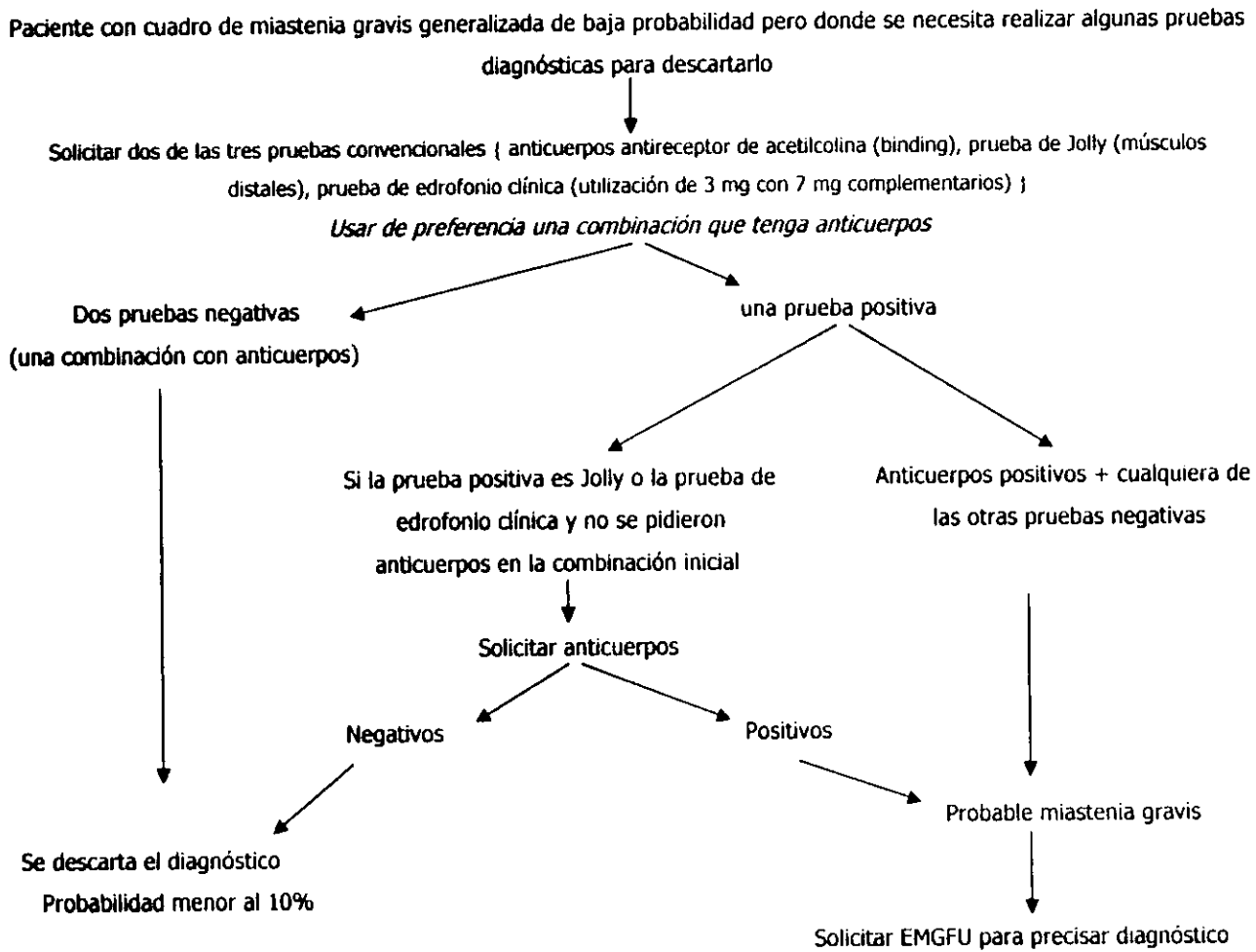
Solicitar las siguientes pruebas convencionales { 1.-*anticuerpos antireceptor de acetilcolina (binding)*, 2.-*prueba de Jolly (músculos distales)*, 3.-*prueba de edrofonio clínica (utilización de 3 mg y 7 mg complementarios)*



PRUEBAS POSITIVAS; Jolly (Decremento mayor al 10% en músculos distales), anticuerpos positivos (binding), prueba de tensilon (mejoría importante de la fuerza muscular con la aplicación del medicamento).

FIGURA 4. ACCURACIA DIAGNOSTICA EN EL MIASTENIA GRAVIS

GENERALIZADA PERO DE BAJA PROBABILIDAD



PRUEBAS POSITIVAS; Jolly (Decremento mayor al 10% en músculos distales), anticuerpos positivos (binding), prueba de edrofonio (mejoría importante de la fuerza muscular con la administración del medicamento).

DISCUSION

El diagnóstico de miastenia gravis en ocasiones resulta un reto importante (53,54). En la actualidad el diagnóstico de miastenia gravis se realiza mediante los datos clínicos y se complementa con un grupo de pruebas diagnósticas. Las pruebas que se utilizan para realizar el diagnóstico son los anticuerpos contra el receptor de acetilcolina, la prueba de estimulación nerviosa repetitiva (Jolly), prueba de edrofonio, la electromiografía de fibra única (EFU) y la electromiografía simple, esta última se utiliza para el diagnóstico diferencial.

La mejor prueba diagnóstica es la electromiografía de fibra única ya que tiene una sensibilidad del 100%, siendo en la actualidad la mejor prueba diagnóstica para los pacientes con miastenia gravis, por encima de la prueba de Jolly y de los anticuerpos antireceptor de acetilcolina (ACRA) (55). Debido a el alto costo de la prueba pocos hospitales cuentan con la prueba, por lo que la utilización de otras pruebas para confirmar el diagnóstico de miastenia gravis es lo habitual y en pocos casos se solicita la electromiografía de fibra única. El presente trabajo constituye un estudio que utilizó una metodología de consenso para tratar de identificar con que pruebas es posible realizar el diagnóstico de MG en hospitales donde no se cuente con la utilización de EMFU.

Con respecto a la primera etapa donde fueron entrevistados neurólogos pudimos obtener algunas conclusiones importantes para la elaboración final de consenso. Podemos notar que la mejor prueba de manera aislada de acuerdo a los médicos encuestados fueron los ACRA (tabla 1), sin embargo cuando se les preguntó que solicitarán más de una prueba para

Para confirmar el diagnóstico de MG en la mayoría de los casos se solicitaron 3 pruebas que incluyen Jolly + prueba de edrofonio y ACRA (tabla 2,3). Estos resultados resultan lógicos de acuerdo a lo reportado en la literatura ya que si comparamos la sensibilidad y especificidad de estas tres pruebas la mejor prueba aislada son los anticuerpos y las pruebas que le siguen son las dos restantes (56-58). Con respecto a que la mayoría de los médicos encuestados haya solicitado más de dos pruebas para llegar al diagnóstico, también es una situación que se reporta en la literatura mundial ya que generalmente se deben pedir dos o más pruebas para precisar el diagnóstico, ya que muchos de estos pacientes serán sometidos a timectomía como parte de su tratamiento y en otros casos para descartar enfermedades que conforman el síndrome miasténico (42). Por otra parte, la combinación seleccionada con mayor frecuencia fue Jolly + edrofonio + ACRA. Pensamos que esta combinación, es bastante adecuada ya que esta compuesta de una prueba con alta sensibilidad y especificidad que son los anticuerpos y dos pruebas más que pueden ser útiles para descartar otras entidades. En base a esta selección hemos identificado a este grupo de pruebas, como esenciales para llegar al diagnóstico de MG para la segunda parte del estudio. Finalmente, cuando se les pregunto cual era el estándar de oro (tabla 4,5) notamos que ninguna de las pruebas de manera aislada o alguna combinación es considerada como estándar de oro ya que contestaron múltiples opciones, sin embargo la prueba más utilizada son los anticuerpos.

Con respecto a la segunda etapa de encuesta donde fueron entrevistados 15 expertos de la unidad motora como primer punto se definió lo que era un cuadro compatible con miastenia gravis generalizada (tabla 6) mediante datos clínicos importantes, datos complementarios y

Finalmente con la ausencia de algunos datos clínicos. Pensamos que los datos seleccionados son bastante representativos de los mejores datos clínicos para llegar al diagnóstico de MG de acuerdo a lo descrito en la literatura (36).

En esta segunda etapa también se plantearon algunas recomendaciones acerca de la EMFU (Ver tabla 7), observando que la mayoría de los médicos encuestados estuvieron de acuerdo con que la EMFU fuera un posible estándar de oro para el diagnóstico de MG (93%). Quizás uno de los puntos importantes en esta etapa fue la pregunta encaminada a determinar en que situaciones usted pediría electromiografía de fibra única, siendo en; a) En pacientes donde las pruebas esenciales son negativas o dudosas (100%), b) En pacientes con diagnóstico difícil (100%). Por otra parte podrían no realizarse en cualquier paciente con sospecha de Miastenia gravis y en aquel paciente donde las pruebas esenciales son positivas (tabla 7).

El siguiente paso en esta etapa fue el análisis de las 4 situaciones clínicas en los dos escenarios de pruebas diagnósticas propuestos. Es de destacar como primera observación la enorme diferencia con la que los expertos diagnostican miastenia gravis entre ellos, utilizando múltiples maneras en cada situación clínica (tablas 8-11). Creemos que esto habla de la dificultad que existe para consensar un estándar de oro en miastenia gravis. Por otra parte es claro que el abordaje diagnóstico en los pacientes con MG es muy variable y depende el médico y de los medios diagnósticos con los que se cuentan. Aunque existe mucha diversidad en la forma de llegar al diagnóstico, la prueba más pedida en las situaciones 1,3 y 4 fue la electromiografía de fibra única y la segunda más pedida fueron los anticuerpos. Es claro que esta selección esta ampliamente apoyada en la literatura ya que

la prueba de EFU y los anticuerpos son las mejores pruebas y con ellas se tiene alta precisión diagnóstica (59-60). Por otra parte, en el caso donde era claro el diagnóstico de miastenia gravis (situación clínica 2) las pruebas solicitadas con mayor frecuencia fueron las pruebas convencionales.

Es notable comentar como el grupo de expertos de unidad motora solicitó un mayor número de pruebas para realizar el diagnóstico de miastenia gravis a diferencia del grupo de neurólogos de la primera encuesta quienes pidieron un menor número de pruebas. Es difícil explicar esta diferencia, pero es probable que los expertos de unidad motora traten con casos más complicados, por lo tanto solicitan un mayor número de pruebas.

En lo que se refiere al segundo escenario clínico donde solo se contaba con las pruebas convencionales, en la mayoría de los casos se pidieron las tres pruebas. Esta combinación también fue la más utilizada en el primer grupo de neurólogos y pensamos que es una buena combinación de pruebas para precisar el diagnóstico de miastenia gravis. Como parte final del estudio y con el objetivo de hacer práctica y útil la información obtenida, creamos 4 flujogramas diagnósticos que fueron consensados con una metodología Delfos. En nuestro estudio se logró consensar con cierta facilidad los tres primeros flujogramas por lo que pensamos que son claros y podrían ser herramientas útiles para el diagnóstico de MG iniciando con las pruebas convencionales. En lo que respecta al flujograma 4, este fue el más difícil de consensar, quizás porque la selección de pruebas en este caso es complicada por la necesidad de descartar el diagnóstico.

El presente estudio constituye un estudio exploratorio sobre las pruebas utilizadas para el diagnóstico de miastenia gravis en nuestro medio sin tener de primera intención la prueba

de EMFU. La estrategia utilizada en este estudio, es una estrategia poco común en estudios de pruebas diagnósticas pero creemos que es de gran utilidad. Nuestro estudio ha proporcionado información interesante acerca de la forma de abordar el diagnóstico por neurólogos generales y por expertos de unidad motora, sin embargo creemos que las utilidades más importantes de nuestro estudio es la creación de 4 flujogramas diagnósticos para las situaciones clínicas que consideramos más comunes en el abordaje diagnóstico de pacientes con miastenia gravis.

RESULTADOS

Problema 2

Descripción general. La edad promedio del grupo fue de 32.4 años (DE 14.6), se encontraron 102 hombres (77 %) y 30 mujeres (23 %). El tiempo de evolución desde el inicio de los síntomas hasta antes de la timectomía fue de 24.0 meses (DE 31.2) y la evolución desde el diagnóstico hasta la timectomía fue de 23.1 meses (DE 30.8). 9 pacientes (7%) se encontraban en estadio I de Osserman, 52(39%) en estadio IIA, 65 (49%) en estadio IIB, 4(3%) en estadio III y 2 (2%) en estadio IV. El promedio de la dosis de mestinon que los pacientes tomaban antes de la cirugía fue de 321 mg (DE 129.6). 49 pacientes (37%) tomaban esteroides antes de la cirugía y 11 pacientes (8%) tuvieron crisis miasténicas antes de la cirugía. A 98 pacientes se les realizó la timectomía de forma transesternal (74%) y a 34 pacientes (26%) de forma transcervical (Tabla 5).

Conformación de la cohorte. En la figura podemos ver los pasos para la conformación de la cohorte. De una total de 198 pacientes, 39 pacientes no fueron candidatos a timectomía debido a mejoría con solo medicamentos, estadio I de la enfermedad, por edad avanzada y remisión espontánea. 159 pacientes fueron timectomizados y de este grupo hubo 22 pacientes con pérdida de seguimiento y 5 casos donde la timectomía se realizó fuera del hospital, estos casos no fueron considerados para el análisis. Por medio de la revisión de expedientes se encontraron 114 pacientes útiles ya que el seguimiento era completo. Hubo otros 18 pacientes que se perdieron en su seguimiento pero fueron recuperados mediante

llamadas telefónicas y uso de telegramas, fueron recitados y revisados para conocer la evolución de su enfermedad. Finalmente se incluyeron para el análisis 132 casos.

Comparación entre los pacientes con pérdida de seguimiento y los pacientes de la cohorte. Se realizó un análisis entre los 22 pacientes con pérdida de seguimiento y los 132 pacientes de la cohorte. Las variables donde hubo diferencias estadísticamente significativas fue en la evolución desde el inicio de los síntomas hasta la timectomía, el tiempo de evolución desde el diagnóstico a la timectomía y en el tipo de timectomía (Tabla 1). En el resto de las variable analizadas no hubo diferencias estadísticamente significativas.

Respuesta a la timectomía. 91 pacientes tuvieron una buena respuesta (69%) y 41 pacientes tuvieron una mala respuesta (31%) (Tabla 2). La respuesta por grupos fue de la siguiente manera; 49 pacientes se encontraban en remisión, 41 pacientes tuvieron en mejoría, 35 pacientes no tuvieron cambios y 7 empeoraron (Tabla 3).

Respuesta a la timectomía por grupos. Se realizó un análisis descriptivo de la respuesta a la timectomía en algunos grupos de pacientes (Ver tabla 4)

Factores asociados a mal pronóstico. Tener más de 60 años de edad se asoció a mal pronóstico en la timectomía (RM 4.6, IC 1.11-20.32, p 0.01). En cuanto al tiempo de evolución de la enfermedad los pacientes con más de 3 años de la enfermedad (RM 2.07, IC 0.79 - 5.39, p 0.09) tuvieron una tendencia hacia el mal pronóstico aunque no hubo significancia estadística y los de más de 4 años (RM 2.58, IC 0.89 - 0.96, p 0.02) si tuvieron significancia estadística. En cuanto al tiempo entre el diagnóstico y la timectomía los pacientes con más de 3 años de evolución (RM 2.02, IC 0.69 - 5.90, p 0.15) y los de más de 4

años (RM 2.53, IC 0.83 - 7.7 p 0.06) tuvieron una tendencia hacia el mal pronóstico aunque no hubo significancia estadística. Por otra parte los pacientes con estadios iniciales o miastenia puramente ocular (Osseman I) tuvieron un mal pronóstico (RM 4.97, IC 1.02-28.8, p 0.01). En lo que se refiere a la dosis de mestinon una dosis >240mg (RM 2.79, IC 1.12 - 7.13, p 0.01) y una dosis >360mg (RM 3.33, IC 1.23 - 9.15, p 0.007) antes de la timectomía se asociaron a mal pronóstico. Los pacientes con historia de timectomía previa (RM 4.62, IC 0.31 - 132.7, p 0.17) tuvieron una tendencia a tener mal pronóstico. La utilización de plasmaféresis después de la cirugía (RM 3.46, IC 2.64 - 4.54, p 0.002) se asoció de manera significativa. En lo que se refiere a los hallazgos de patología los pacientes con timoma (RM 3.51, IC 0.45 - 31.5, p 0.15) y los pacientes con atrofia tímica (RM 2.19, IC 0.93 - 5.16, p 0.04) se asociaron a mal pronóstico. Finalmente la utilización de esteroides como tratamiento antes de la timectomía (RM 2.26, IC 0.99 - 5.18, p 0.03) se asoció a mal pronóstico. Estas observaciones se encuentran en la tabla 6 y 7.

Análisis de regresión logística. Se realizó un modelo de regresión logística (forward) donde se observó que las dos variables con mayor peso para explicar un mal pronóstico en la timectomía fueron la edad y el estadio de Osseman (Ver tabla 8 y 9)

FIGURA 1 INTEGRACION DE LA COHORTE

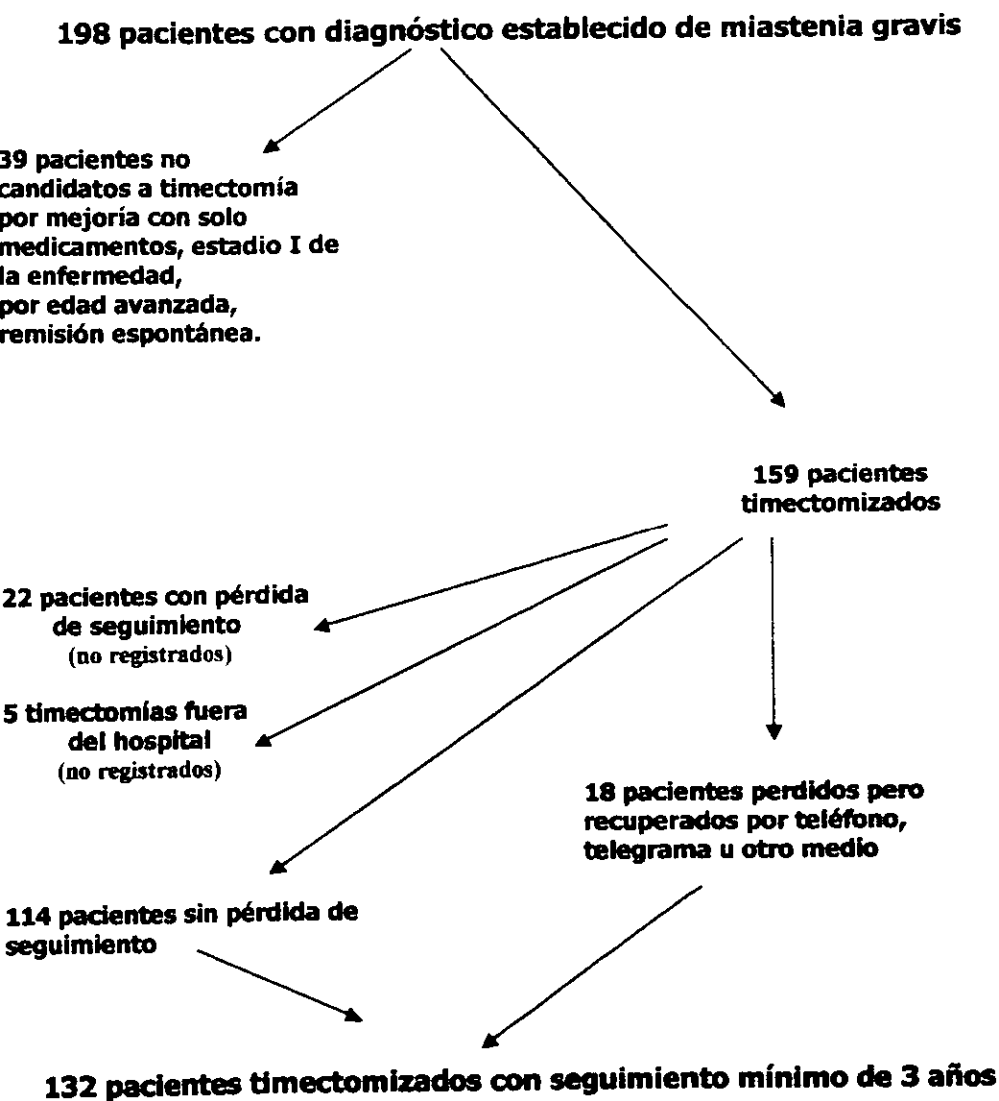


Tabla 1. Características sociodemográficas y de la enfermedad en el grupo de pacientes con pérdida de seguimiento (n = 22) y la cohorte (n = 132)

	Pacientes perdidos (n = 22)	Cohorte (n = 132)	p
Género			
Mujer	14(64%)	102(77%)	0.16
Hombre	8(36%)	30(23%)	
Edad	30.9±10.9	32.4±14.6	0.96
Enfermedades asociadas			
No	13(59%)	95(72%)	0.22
Si	9(41%)	37(28%)	
Evolución total en meses	40.8 (21) (6-194)	24.0 (12) (1-180)	0.04
Evolución del diagnóstico a la timectomía	18.0(1) (1-180)	23.1(1) (1-180)	0.001
Osseman previo a la cirugía			
I	0(0%)	9(7%)	0.20
IIA	12(55%)	52(39%)	0.27
IIB	10(45%)	65(49%)	0.74
III	0(0%)	4(3%)	0.31
IV	0(0%)	2(2%)	0.31
Dosis de metinon antes de la timectomía	330.0±116.7	320.6±129.6	0.82
Capacidad vital	79.0±15.9	78.8±19.1	0.72
Crisis miasténicas antes de la cirugía			
No	19(86%)	121(92%)	0.68
Si	3(14%)	11(8%)	
Uso de esteroides antes de la cirugía			
No	18(82%)	83(63%)	0.13
Si	4(18%)	49(37%)	
Tipo de timectomía			
Tranesternal	22(100%)	98(74%)	0.007
Transcervical	0(100%)	34(26%)	
Hallazgos de patología			
Hiperplasia	18(82%)	89(67%)	0.26
Atrofia tímica	3(14%)	36(27%)	0.27

**TABLA 2 . Respuesta global a la timectomía
(n=132)**

Buena respuesta	90	(68%)
Mala respuesta	42	(32%)

**TABLA 3. Respuesta global a la timectomía por grupos desglosados
(n=132)**

Remisión	49	(37%)
Mejora	41	(31%)
Sin cambios	35	(27%)
Empeoramiento	7	(5%)

TABLA 4 . Respuesta a la timectomía en algunos grupos

	n	Buena respuesta %		Mala respuesta %	
		=	(%)	=	(%)
Edad					
Edad >50 años	16	9	(66)	7	(44)
Edad <50 años	115	81	(70)	34	(30)
Osserman					
I	9	3	(33)	6	(67)
IIA	52	39	(75)	13	(25)
IIB	65	46	(71)	19	(29)
III and IV	6	3	(50)	3	(50)
Hallazgos de patología					
Hiperplasia	89	69	(78)	20	(22)
Atrofia tímica y timoma	41	21	(51)	20	(49)
Anticuerpos contra el receptor de acetilcolina					
Positivos	30	18	(60)	12	(40)
Negativos	9	4	(44)	5	(56)
Uso de esteroides antes de la cirugía					
Si	48	28	(58)	20	(42)
No	84	63	(75)	21	(25)
Uso de plasmaféresis antes de la cirugía					
Si	13	10	(77)	3	(23)
No	3	1	(33)	2	(67)

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

Tabla 5. Características sociodemográficas y de la enfermedad en el grupo de pacientes con buena y mala respuesta (n = 132)

	Buena respuesta (n = 91)	Mala respuesta (n = 41)
Género*		
Mujer	71(78%)	31 (76%)
Hombre	20(22%)	10(25%)
Edad**	30.8±13.7	35.8±16.1
Enfermedades asociadas*		
Si	23(25%)	13(33%)
No	68(75%)	27(68%)
Evolución total en meses***	21.2 (1-168)	29.7 (1-180)
Evolución del diagnóstico a la timectomía***	20.5 (1-168)	28.7 (1-180)
Osserman previo a la cirugía*		
I	3(3%)	6(14%)
IIA	39(43%)	13(32%)
IIB	46(51%)	19(46%)
III	1(1%)	3(7%)
IV	2(2%)	0(0%)
Dosis de mestinon antes de la timectomía***	360 (0-540)	360 (120-560)
Capacidad vital**	77.8±19.8	81.1±17.5
Dosis de mestinon después de la cirugía***	45 (0-360)	360 (30-560)
Hallazgos de patología*		
Normal	1(1%)	0(0%)
Hiperplasia	69(76%)	20(49%)
Atrofia o timo involutivo	19(21%)	17(42%)
Timoma	2(2%)	3(7%)
Sin timo	0(0%)	1(2%)

*Estos resultados están expresados en frecuencia y porcentaje

**Estos resultados están expresados en promedio y DE (distribución normal)

***Estos resultados están expresados en mediana y rangos (distribución no normal)

Tabla 6. Factores de riesgo para mal pronóstico en la timectomía. (Antes de la cirugía)

	RM	IC	P
Género			
Sexo femenino	1.15	0.44-2.95	0.75
Edad			
>60 años	4.6	1.11-20.32	0.01
Entre 20 y 30 años	0.42	0.18-0.96	0.02
Tiempo de evolución desde el inicio de los síntomas hasta la timectomía			
>1 año de evolución	1.18	0.53-2.65	0.65
>2 años de evolución	1.27	0.55-2.95	0.53
>3 años de evolución	2.07	0.79-5.39	0.09
>4 años de evolución	2.58	0.89-7.55	0.05
Tiempo de evolución desde el diagnóstico hasta la timectomía			
>1 año de evolución	1.36	0.60-3.06	0.42
>2 años de evolución	1.83	0.69-4.85	0.17
>3 años de evolución	2.02	0.69-5.90	0.15
>4 años de evolución	2.53	0.83-7.7	0.06
Estadios de Osseman			
I	4.97	1.02-26.83	0.01
IIA	0.61	0.26-1.41	0.20
IIB	0.83	0.37-1.85	0.61
III y IV	2.32	0.35-15.24	0.30
Dosis de metinon			
>240	2.79	1.12-7.13	0.01
>360	3.33	1.23-9.15	0.007
Timectomía previa			
Si	4.62	0.31-132.7	0.17
Utilización de prednisona antes de la cirugía			
Si	2.26	0.99-5.18	0.03

Tabla 7. Factores de riesgo para mal pronóstico en la timectomía (durante y después de la cirugía)

	RM	IC	p
Tipo de timectomía			
Transcervical	1.13	0.45-2.84	0.77
Utilización de plamaferesis despsués de la cirugía			
Si	3.46	2.64-4.54	0.002
Histología del timo			
Hiperplasia	0.30	0.13-0.71	0.002
Timoma	3.51	0.45-31.5	0.15
Atrofia tímica	2.19	0.93-5.16	0.04

Tabla 8. Modelo de regresión logística (Modelo enter). Variables incluidas en el modelo (edad, Osseman, dosis de mestinon previa a la cirugía, hallazgos de patología)

	B	S.E.	Wald	df	Sign	R	Exp (B)
Edad	.0805	.0369	4.7694	1	0.0290	.1314	1.0839
Osseman	2.9958	.7442	16.2053	1	0.0001	.2975	20.0013
Dosis de mestinon	.0038	.0032	.4146	1	0.5196	.0000	1.8680
Hallazgos de patología	.6248	.9704	1.4244	1	0.2327	.0000	1.0038
Constante	-9.0519	2.1736	17.3433	1	0.000		

Tabla 9. Modelo de regresión logística (Modelo Forward). Variables incluidas en el modelo; edad, Osseman, dosis de mestinon previa a la cirugía, hallazgos de patología. Variables seleccionadas (Edad, Osseman)

	B	S.E.	Wald	df	Sign	R	Exp (B)
Edad	.1002	.0354	7.9986	1	0.0047	.1933	1.1054
Osseman	3.4916	.7310	22.8172	1	0.0000	.3602	32.8374
Constante	-9.0038	2.2170	17.3087	1	0.0000		

DISCUSION

La timectomía como tratamiento de la miastenia gravis produce remisiones de la enfermedad y en la mayoría de los casos permite disminuir las dosis de medicamentos empleados y produce mejoría de la sintomatología. Actualmente existe consenso de que los pacientes con miastenia generalizada que se encuentran entre la pubertad y los 60 años deben ser operados. Existe controversia si los pacientes mayores de 60 años deben de operarse en base a que existe atrofia de tejido tímico; sin embargo, esto es incierto. Por otra parte, también la timectomía se indica en los pacientes con enfermedad severa y en pacientes donde se sospecha la presencia de timoma. Existen pocos trabajos en nuestro medio analizando la respuesta a la timectomía en pacientes con miastenia gravis. En este estudio hemos documentado una frecuencia de buena respuesta del 69% en pacientes timectomizados de nuestro hospital y es importante destacar que se trata de una de las series de pacientes con miastenia gravis más grandes del mundo.

La frecuencia de respuesta encontrada en este estudio se encuentra dentro de lo que se ha reportado en otros estudios, como en el estudio de Hatton (46) donde la respuesta fue del 59%, en el estudio de Bush (47) donde la respuesta fue del 71% y en el estudio de Frist (50) donde fue del 87%. En cuanto a los factores pronósticos analizados en este estudio hemos encontrado que las dos variables con mayor peso estadístico en nuestro estudio fueron el estadio de Osserman y la edad de los pacientes. Aunque existe controversia sobre si los pacientes con estadio I (miastenia ocular) deben de ser timectomizados (45), en nuestro estudio se demuestra que

tener un estadio I de Osserman es un factor que se asocia a tener mal pronóstico en la timectomía. Por otra parte es claro en nuestro estudio la asociación de edad avanzada (>60 años) con una mala respuesta en la timectomía, lo que ya ha sido reportado en otros estudios (14,15,45,50,51).

En nuestro estudio hemos encontrado algunas asociaciones interesantes, por ejemplo dosis altas de mestinon antes de la cirugía y la utilización de esteroides antes de la timectomía se asociaron a una mala respuesta. La asociación de dosis altas de mestinon no ha sido descrita previamente, sin embargo la asociación del uso de esteroides antes de la timectomía ya ha sido descrito como un posible factor de mal pronóstico (61). Otra asociación que tuvo una tendencia importante, fue una evolución prolongada de la enfermedad y un tiempo prolongado desde el diagnóstico hasta la timectomía. Esta asociación ha sido propuesta por otros autores como Strugalska (62) quien demostró en una serie de 317 pacientes timectomizados que aquellos que tenían menor duración de la sintomatología tuvieron una mejor respuesta a la timectomía, probablemente un larga evolución de la enfermedad ocasiona desgaste de la placa neuromuscular empeorando el pronóstico de los pacientes. Con estas observaciones sería recomendable realizar la timectomía en la mayoría de los pacientes de manera más oportuna, probablemente en sus primeros dos años de evolución.

En lo que se refiere a los hallazgos histopatológicos se han reportado asociaciones previas donde los pacientes con timoma tienen peor pronóstico (63) y los pacientes con hiperplasia mejor pronóstico (64). Estas asociaciones se mantuvieron en nuestro estudio donde demostramos que la presencia de timoma tuvo una tendencia a un

peor pronóstico a diferencia de los pacientes con hiperplasia donde se relaciono a una buena respuesta.

Otro punto de discusión en los últimos años es el tipo de timectomía. En otros estudios (48) se ha sugerido que la realización de una timectomía transesternal pudiera ser mejor medida terapéutica que la timectomía transcervical ya que puede haber una mejor visibilidad y por lo tanto el retiro de la totalidad del tejido tímico. Sin embargo los resultados han sido controversiales. En nuestro estudio no encontramos diferencias en lo que se refiere a este punto.

Es importante destacar (Tabla 1), que los pacientes con pérdida de seguimiento tuvieron mayor evolución total de la enfermedad y que a ninguno se le realizó una timectomía transesternal, lo que podría sesgar un poco la información obtenida. Pero también es importante destacar, que una pérdida del 14 % todavía se puede aceptar sin que exista una modificación de los resultados finales y hay que considerar que nuestra serie es una de las más grandes del mundo por lo que la representatividad de la información es buena.

En nuestro estudio los factores con mayor peso pronóstico fueron la edad y el estadio de Osseman (Tabla 8 y 9). Sin embargo en nuestro estudio existen otras variables con peso pronóstico como dosis altas de mestinon antes de la cirugía, utilización de esteroides antes de la cirugía, historia de timectomía previa, utilización de plasmaféresis después de la cirugía y el hallazgo de atrofia o timoma tímica en el resultado histopatológico.

BIBLIOGRAFIA

- 1.-Simpson JA. Myasthenia gravis. A new hypothesis. *Scot Med J* 1960;4:419-36.
- 2.-Nastuk WL, Plescia OJ, Osseman KE. Changes in the serum complement activity in patients with myasthenia gravis. *Proc Soc Exp Bio Med* 1960;105:177-84
- 3.-Katz B, Miledi R. The release of acetylcholine from nerve endings by graded electric pulses. *Proc R Soc Lond [B]* 1967;167:27-38.
- 4.-Chang CC, Lee C-Y. Electrophysiological study of neuromuscular blocking with cobra neurotoxin. *Br J Pharmacol Chemother* 1966;28:172-81.
- 5.-Changeux J-O, Kasai N, Lee C-Y. Use of a snake venom toxin to characterize the cholinergic receptor protein. *Proc Natl Acad Sci USA* 1970;67:1241-7.
- 6.-Patrick J, Linstrom J. Autoimmune response to acetylcholine receptor. *Science*. 1973;180:871-2.
- 7.-Fambrough DM, Drachman DB, Pestronk A, Kao I. Myasthenia gravis: passive transfer from man to mouse. *Science* 1975;190:397-9.
- 8.-Linstrom JM, Engel AG, Seybold ME, et al. Pathological mechanism in experimental autoimmune myasthenia gravis. II. Passive transfer of experimental myasthenia gravis in rats with anti-acetylcholine receptor antibodies. *J Exp Med* 1976;144:739-53.
- 9.-Tokya KV, Drachman DB,, Pestronk A, Kao I. Myasthenia gravis, passive transfer from man to mouse. *Science* 1975;190:397-9.
- 10.-Lennon VA, Lindstrom JM, Seybold ME. Experimental autoimmune myasthenia, a model of myasthenia gravis in rats and guinea pigs. *J Exp Med* 1975;141:1365-75.
- 11.-Engel AG, Tsujihata M, Lindstrom JM, et al. The motor endplate in myasthenia gravis and in experimental autoimmune myasthenia gravis; a quantitative ultrastructural study. *Ann NY Acad Sci* 1976;274:60-79.
- 12.-Kandel E, Siegelbaum S. Directly Gated Transmission at the nerve-Muscle Synapse. En Kandel E, Schwartz J, Jessell T. *Principles of Neural Science*. Third Edition; Appleton & Langle Norwalk, Connecticut. 1991;135-52.
- 13.-Kaminski H, Suarez J, Ruff R. Neuromuscular junction physiology in myasthenia gravis. *Neurology*;1997;48(Suppl 5);S8-S17.

- 14.-Unwin N. Neurotransmitter action: opening of ligand-gated ion channels-. *Cell* 1993;72:31-4
- 15.-Unwin. Acetylcholine receptor channel imaged in the open state. *Nature* 1995;373;72:31-4.
- 16.-Toyoshima C, Unwin N. Ion channel of acetylcholine receptor: distinct conformations of the α subunit. *J Mol Biol* 1996;257:586-96.
- 17.-Unwin N. Projection structure of the nicotinic acetylcholine receptor; distinct conformations of the α subunit. *J Mol Biol* 1996;336:247-50.
- 18.-Witzeman V, Barg B, Criado M, Stein E, Sakmann B. Developmental regulation of five subunits specific mRNAs encoding acetylcholine receptor subtypes in rat muscle. *FEBS Lett* 1989;242:419-24.
- 19.-Guy HR, Hucho F. The ion channel of nicotinic acetylcholine receptor: *Trends Neurosci* 1987;10:318-22.
- 20.-Dani JA. Site directed mutagenesis and single-channel currents define the ion channel of the nicotinic acetylcholine receptor. *Trends Neurosci* 1989;12:125-30.
- 21.-Tzartos SJ, Cung MT, Demange P, et al. The main immunogenic region (MIR) of the nicotinic acetylcholine receptor and the anti-MIR antibodies. *Mol Neurobiol* 1991;5:1-29.
- 22.-Beroukhim R, Unwin N. Three-dimensional location of the main immunogenic region of the acetylcholine receptor. *Neuron* 1995;15:323-31.
- 23.-Lennon V. Serologic profile of myasthenia gravis and distinction from the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology* 1997;48(Suppl 5):S23-7
- 24.-Vincent A, Newson-Davis J. Acetylcholine receptor antibody as a diagnosis as a diagnostic test for myasthenia gravis: results in 153 cases and 2967 diagnostic assays. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985;48:1246-52.
- 25.-Engel AG, Sahashi K, Lambert EH, Howard FM. The ultrastructural localization of the acetylcholine receptor, immunoglobulin G and the third and ninth complement components at the motor end-plate and their implications for the pathogenesis of myasthenia gravis. In: Aguayo AJ, Karpatis G, eds. *Current topics in nerve and muscle research*. Amsterdam; Excerpta Medica. 1979:111-22.
- 26.-Tokya KV, Drachman DB, Griffin DE, et al. Myasthenia gravis; study of humoral immune mechanisms by passive transfer to mice. *N Eng J Med*;1977;296:125-31.

- 27.- Sanders D, Scoppeta C. The treatment of patients with myasthenia gravis. *Neurologic Clinics* 1994;12(2):343-68.
- 28.-Lenon V. Serologic profile of myasthenia gravis and distinction from the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology* 1997;48(Suppl 5):S23-7.
- 29.-Drachman DB, Adams RN, Josifek LF, Self SG. Functional activities of autoantibodies to acetylcholine receptors and the clinical severity of myasthenia gravis. *N Eng J Med* 1982;307:769-75.
- 30.-Howard FM Jr, Lennon VA, Finley J, Matsumoto J, Eiveback LR. Clinical correlations of antibodies that bind, block, or modulate human acetylcholine receptors in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 1987;505:526-38.
- 31.-Engel AG, Arahata K. The membrane attack complex of complement at the endplate in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 1987;505:326-32.
- 32.-Wang Z,Y, Karachunski P, Hoeard J, Conti-Fine B. Myasthenia in SCID mice grafted with myasthenic patient lymphocytes. *Neurology* 1999;52:484-97.
- 33.-Hohlfeld R. Myasthenia gravis. Cell transfer from man to mouse. *Neurology* 1999;52:443-5.
- 34.-Sanders D, Andrews I, Howard J, Massey J. Seronegative myasthenia gravis. *Neurology* 1997;48(Suppl 5):S40-5.
- 35.-Burges J, Vincent A, Molenaar P, Newson-Davies J, Peers C, Wray D. Passive transfer of seronegative myasthenia gravis to mice. *Muscle Nerve* 1994;17:1393-400.
- 36.-Hopkins L. Clinical features of Myasthenia gravis. *Neurologic Clinics* 1994;12(2):243-262.
- 37.-Drachman D. Myasthenia Gravis. *New England J Med.* 1994;330(25):1797-810
- 38.-Drachman D. Myasthenia gravis. En: Harrison. *Principios de Medicina Interna.* Isselbacher K, Braunwald E, Wilson J, Martin J, Fauci A, Kasper D. (13a edición). McGraw-Hill, 1994: 2760-2763
- 39.-Lennon V. Serologic profile of myasthenia gravis and distinction from the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurology* 1997;48(Suppl 5):S23-27
- 40.-Daroff RB. The office PE test for ocular myasthenia gravis. *Arch Neurol* 1986;43:843-4.
- 41.-Howard J, Sanders D, Massey J. The Electrodiagnosis of Myasthenia Gravis and the Lambert Eaton Syndrome. *Neurologic Clinics* 1994;12(2):305-31.

- 42.-Shin J, Bradley R, Dwyer D. Relative Diagnostic Sensitivity of the First-Line Test in Myasthenia Gravis. *Neurology* 1989;39(Suppl 1):264.
- 43.-Télliez Zenteno JF, Morales Buenrostro LE, Torre Delgadillo A. Patogénesis de la miastenia gravis. *Rev Invest Clin* 2000;52(1):78-83.
- 44.-Blalock A, Mason MF, Morgan HJ, Riven SS. Myasthenia gravis and tumors of the thymic region, report a case in wich tumor was removed. *Ann Surg* 1939;110:554-61
- 45.-Lanska D. Indications for thymectomy in myasthenia gravis. *Neurology* 1990;40:1828-1829.
- 46.-Hatton P, Diehl J, Daly B, Rheinhaler H, Johnson H, Schrader J, Bloom M, Cleveland R. Transsseternal Radical Thymectomy for Myasthenia Gravis; A 15-Year Review. *Ann Thorac Surg* 1988;47:438-440.
- 47.-Busch C, Machens A, Pichlmeier U, Ermskotter T, Izbicki J. Long-Term Outcome and Quality of Life After Thymectomy for Myasthenia Gravis. *Annals Surg* 1996;224:225-32.
- 48.-DeFilippi V, Richman D, Ferguson M. Transcervical Thymectomy for Myasthenia Gravis. *Ann Thorac Surg.* 1994; 57:194-197.
- 49.-Jaretzki A, Penn A, Younger D, Wolff M, Olarte M, Lovelace R, Rowland L. Maximal thymectomy for myasthenia gravis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988;95:747-57.
- 50.-Frist W, Thirumalai S, Doehring C, Merrill W, Stewart J, Fenichel G, Bender H. Thymectomy for the Myasthenia Gravis Patient: Factors Influencing Outcome. *J Neurol Neurosurg Psyciatry* 1991; 54:406-11.
- 51.-Durreli L, Maggi G, Casadio C, Ferri R, Rendine S, Bargamini L. Actuarial analysis of the occurrence of remissions following thymectomy for myasthenia gravis in 400 patients. *J Neurol, Neurosurg, Psyciatry* 1991;54:406-11.
- 52.-DR. Viniegra
- 53.-Osserman K, Kaplan L. Rapid diagnostic test for myasthenia gravis: Increased muscle strength without fasciculations, after intravenous administration of edrophonium (PE) chloride. *JAMA* 1952;150:265-8.
- 54.-Dirr L, Donofrio P, Paton J, Troost B. A false positive edrophonium test in a patient with a brainstem glioma. *Neurology* 1989;39:865-7.
- 55.-Oh S, Kim E, Kuruoglu R, Bradley J, Dwyer D. Diagnostic sensitivity of the laboratory test in myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 1992;15:720-4.

- 56.-Dani JA. Site directed mutagenesis and single-channel currents define the ion channel of the nicotinic acetylcholine receptor. *Trends Neurosci* 1989;12:125-30.
- 57.-Tzartos SJ, Cung MT, Demange P, et al. The main immunogenic region (MIR) of the nicotinic acetylcholine receptor and the anti-MIR antibodies. *Mol Neurobiol* 1991;5:1-29.
- 58.-Beroukhim R, Unwin N. Three-dimensional location of the main immunogenic region of the acetylcholine receptor. *Neuron* 1995;15:323-31.
- 59.-Phillips L, Melnick P. Diagnosis of Myasthenia gravis in the 1990s. *Semin Neurol* 1990;10:68.
- 60.-Vincent A, Newson-Davis J. Anti-Acetylcholine receptor antibodies. *J Neurol Neurosurg* 1980;43:590-600
- 61.-Grob D, Arsura EL, Brunner NG, Namba T. The course of myasthenia gravis and therapies affecting outcome. *Ann N Y Acad Sci* 1987;505:472-99.
- 62.-Strugalska Tjotto. Surgical for myasthenia gravis. *Thorax* 1987;42:199-204.
- 63.-Hoosterhuis H. The Natural course of myasthenia gravis: a long term follow up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989;52:1121-27.
- 64.-Mulder D, Graves M, Herrmann C. Thymectomy for Myasthenia Gravis: Recent Observations and Comparisons Past Experience. *Ann Thorac Surg* 1989;48:551-5

ANEXOS

**REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DEL ESTÁNDAR DE ORO EN MIASTENIA GRAVIS
ESTUDIOS DE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS**

TABLA 1

CITA BIBLIOGRÁFICA	PRUEBAS DIAGNÓSTICAS ANALIZADAS	ESTÁNDAR UTILIZADO	GRUPO CONTROL	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD	CRÍTICA AL ESTUDIO	CONCLUSIONES
Ann Neuro 19:531-536, 1981 Kramer L.	-Reflejo estapedial (REP) -Electromiografía de fibra única (EMFU) -Prueba de Jolly	No específica	Grupo de enfermedades neuromusculares	84% 91% 56%	72%	No se definió estándar de oro	El REP es una prueba útil para el diagnóstico. La EM tiene alta sensibilidad.
Muscle-Nerve 15:720-724, 1982 Kun D, Kurtoglu R.	-Anticuerpos antreceptor de acetilcolina (AAA) -EMFU -Prueba de Jolly	Cuadro clínico + prueba tensión positiva	No tenía de	73% 91% 76%		-No se definió estándar de oro -No hubo grupo control	Para realizar el diagnóstico el autor recomienda la realización de la prueba de Jolly y de los anticuerpos para corroborar el diagnóstico. La electromiografía aunque es altamente sensible pero debe ser usada para diagnóstico diferencial.
J Neurology, Neurosurgery, Psychiatry 48:1246-1252, 1988 Vincent A.	AAA	Cuadro clínico + prueba de tensión positiva	Pacientes sanos	88%			-Como prueba única la determinación de AAA es la mejor prueba diagnóstica.
Arch Inst Neurol 2:242-243, 1988 Dávala G-García Ramos G.	Prueba de Jolly Prueba de tensión	No específica	Sin control	78% 100%		-No se definió estándar de oro -No hubo grupo control	-La prueba de tensión tiene alta sensibilidad.
Ann Neuro 2:238-242, 1982 Kelly J.	-EMFU -Anticuerpos antreceptor de acetilcolina	Cuadro clínico + prueba de Jolly positiva o anticuerpos positivos	Sin control	80% 81%		-El estándar de oro utilizado se evaluó después -No hubo grupo control	-Para confirmar el diagnóstico de MG el autor recomienda realizar anticuerpos, EMFU y prueba de Jolly
Arch Inst Neurol 2:122-123, 1991 Izquierdo-Pellón- García-Ramos	AAA	Cuadro clínico + prueba de Jolly positiva + Prueba de tensión positiva	Un grupo de sanos y un grupo de enfermedades neuromusculares	80%	86%		La determinación de anticuerpos es útil para el diagnóstico diferencial y como prueba confirmatoria.

**REVISION BIBLIOGRAFICA DEL ESTANDAR DE ORO EN MIASTENIA GRAVIS
ESTUDIOS DE PRUEBAS DIAGNOSTICAS
TABLA 2**

CITA BIBLIOGRAFICA	PRUEBAS DIAGNOSTICAS ANALIZADAS	ESTANDAR UTILIZADO	GRUPO CONTROL	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD	CRITICA AL ESTUDIO	CONCLUSIONES
Ann Neurol 12:348-354,1982 Shin J	-Prueba de Jolly	Cuadro clinico + prueba de tension positiva	Sin control	85%		El grupo control no fue comparativo solo se hizo para ver valores basales de la electromiografía y no se hizo prueba de Jolly	-Es una prueba util para apoyar el diagnostico de miastenia gravis
Neurologic clinics 12:330-331,1994 Howard J	-Prueba de Jolly -AAA -EMFU	No especifico	Sin control	76% 80% 94%		-No se define estándar de oro -No hubo grupo control	La electromiografía debe ser usada para el diagnostico diferencial. La determinacion de anticuerpos receptor de acetilcolina puede ser usada como prueba confirmatoria, sin embargo si es negativa debe hacerse otra prueba
Ann NY Acad Sci 505:526-538,1987 Howard FM	AAA	Cuadro clinico + Electrofisiología + o prueba de Tension	Sin control	90%		-No hay grupo control	-La determinacion de anticuerpos es una prueba util para confirmar el diagnostico e incluso con la prueba positiva puede iniciarse tratamiento con inmunoterapia o incluso la timectomía
Seminars in Neurology 10:62-68,1990 Philips	-Prueba de Tension -AAA -EMFU	No especifico	Utilizó estudios de diagnostico previos	97% 89% 76%	95% 99% 90%	-Es un ejercicio estadístico con estudios previos	-El autor recomienda que el orden de estudios para abordar un paciente con MG es: 1) Prueba de tension 2) y 3) EMFU
Neurology 26:1054-1059, 1976 Lindstrom	AAA	Cuadro clinico + prueba de tension positiva o prueba de Jolly positiva	Enfermedades neuromusculares parecidas	87%	100%	-El estándar de oro utilizado se evaluó despues -No hubo grupo control	-La determinación de anticuerpos prueba confirmatoria es una excelente prueba

**REVISION BIBLIOGRAFICA DEL ESTANDAR DE ORO EN MIASTENIA GRAVIS
ESTUDIOS DE PRUEBAS DIAGNOSTICAS (TABLA 3)**

CITA BIBLIOGRAFICA	PRUEBAS DIAGNOSTICAS ANALIZADAS	ESTANDAR UTILIZADO	GRUPO CONTROL	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD	CRITICA AL ESTUDIO	CONCLUSIONES
Neurology 37:1383-1385. 1987 Kapil D.	Prueba de paquete de hueso (tensilon modificada)	Cuadro clinico + prueba de Jolly positiva	Grupo de enfermedades neuromusculares parecidas	90%	100%		-La prueba del paquete de hueso es una prueba con buena sensibilidad y especificidad sobre todo para miastenia ocular
Ann Neurol 10:437-447, 1981 Tindall R.	AAA	Cuadro clinico + prueba de Jolly positiva o prueba de Tensilon positiva	No hubo	98%		No hubo grupo control	-El estudio demuestra que los anticuerpos se encuentran presentes sobre todo en pacientes con miastenia generalizada. Se determino en este estudio que la urnemoaglobulina presente en casi todos los casos es IgM.
Arch Inst Neurol 7:59-60, 1992 Izquierdo-Pellon-Garcia-Ramos	AAA	Cuadro clinico + prueba de Jolly	Un grupo de sanos y un grupo de pacientes con enfermedades neuromusculares	90%	93%		-La determinación de anticuerpos es útil como prueba diagnóstica confirmatoria
Neurology 39(suppl 1):264-1989 Shin	AAA Prueba de Jolly EMFU	No se definió	Sin grupo control	72% 62% 87%		-No hubo grupo control -No se definió estándar de oro	-La electromiografía de fibra única es la prueba con mayor sensibilidad, por lo tanto es la primera prueba a realizar, además de que es útil en los casos donde los anticuerpos son negativos.
J Neurol, Neurosurg, Psychiatry 37:540-547, 1974 Stalberg E.	EMFU	Cuadro clinico + de prueba tensilon positiva	Sin control	100%		-No hubo grupo control	-Todos los pacientes tuvieron anomalías en la electromiografía
Neurology 26:410-417; 1976 Horowitz	Jolly	Cuadro clinico + de prueba tensilon positiva	Grupo de pacientes con diagnóstico de probable miastenia gravis	78%	87%		-La prueba de Jolly es una prueba confirmatoria para el diagnóstico de miastenia gravis.
Neurology 31:540-7, 1974 Knishi	EMFU	Cuadro clinico + de prueba Tensilon positiva	Enfermedades neuromusculares positivas	77-96%		-No hay grupo control	Tiene poca sensibilidad en miastenia ocular

**REVISION BIBLIOGRAFICA DEL ESTANDAR DE ORO EN MIASTENIA GRAVIS
ESTUDIOS DE PRUEBAS DIAGNOSTICAS**

TABLA 4

CITA BIBLIOGRAFICA	PRUEBAS DIAGNOSTICAS ANALIZADAS	ESTANDAR UTILIZADO	GRUPO CONTROL	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD	CRITICA AL ESTUDIO	CONCLUSIONES
Mayo Clin Proc 57:723-724, 1982 Vanda A.	AAA			90%			-Si la determinacion es positiva, puede ser confirmatoria, pero si es negativa es necesaria otra prueba
Muscle-Nerve 13:187-191, 1990 Shin	Prueba de Tension			95%			-La positividad de la prueba de edrofonio no es igual a miastenia gravis y se necesita la determinacion de anticuerpos o la utilizacion de electrofisiologia para el diagnostico
Den Med Bull	AAA Prueba de Jolly			88% 72%	89%		-Los anticuerpos como prueba unica es la mejor prueba para realizar el diagnostico de miastenia gravis
Neurology 48(Suppl 5):S223-27 Vanda A.	AAA			81-93%			-Es el primer estudio a realizar cuando se tiene la sospecha de miastenia gravis

REVISION BIBLIOGRAFICA DE LA RESPUESTA CLINICA A LA TIMECTOMIA
TABLA 2

CITA BIBLIOGRAFICA	SEGUIMIENTO # pacientes	DEFINICION DE RESPUESTA	% DE RESPUESTA	FACTOR ASOCIADO A LA RESPUESTA
Ann Thorac Surg 47:438-440;1988 Hatton P.	Retrospectivo 52	Remisión, mejoría, sin cambios	Estadio I y II (27%) Estadio IIA (84%) Estadio IIB, III, IV (88%)	Los pacientes con estadios avanzados tienen mejor respuesta.
Annals of surgery 224:225-32;1998 Busch.	Retrospectivo 86	Remisión Mejoría Sin cambios Empeoramiento	19% 52% 22% 7%	Los pacientes con estadios avanzados tienen mejor respuesta
Ann Thorac Surg 57:194-197;1994 DeFilippi	Retrospectivo 53	Remisión Asintomático Mejoría Sin cambios Empeoramiento	81% de los pacientes se encontraban en remisión, asintomáticos y en mejoría	No se encontró ninguna asociación
J Thorac Cardiovasc Surg 95:747-57;1988 Jaretzki	Retrospectivo 72	Remisión Asintomático Mejoría Sin cambios Empeoramiento	46% 44% 8% 4% 0%	No se encontró ninguna asociación
Ann Thorac Surg 57:334-8;1994 Frist	Retrospectivo 46	Mejoría importante Mejoría Sin cambios Deterioro	63% 24% 11% 2%	Pacientes menores a 45 años (MR), pacientes del sexo femenino (MR) y pacientes con estadios avanzados de la enfermedad tuvieron mejor pronóstico. También Enfermedad (MR) se asociaron a mejor pronóstico
J Neurol, Neurosurg, Psychiatry 54:406-11;1991 Durell	Retrospectivo 400	Remisión Mejoría Sin cambios Mortalidad	27% 57% 11% 5%	Los pacientes menores a 30 años, los de sexo femenino y los pacientes con estadios tempranos de la enfermedad tuvieron mejor pronóstico. También los pacientes que no tuvieron tórax tuvieron mejor respuesta.

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DE LA RESPUESTA CLÍNICA A LA TIMECTOMÍA

TABLA 3

CITA BIBLIOGRÁFICA	SEGUIMIENTO # pacientes	DEFINICIÓN DE RESPUESTA	% DE RESPUESTA		FACTOR ASOCIADO A LA RESPUESTA
Thorax 42:199-204,1987 Tjotto H.	Retrospectivo 317	Remisión Mejoría Sin mejoría	39.5% 48.5% 9%		A menor duración de la sintomatología antes de la timectomía correlaciono con mejor pronóstico.
Neurology 18(5):431-39,1988 Perlo V.	Prospectivo, comparativo 122 pacientes con timectomía 348 pacientes sin timectomía	Mejoría Sin cambios Empeoramiento	CT 32% 62% 6%	ST 89% 9% 2%	Este estudio fue el primero en demostrar que la timectomía era beneficiosa para los pacientes con miastenia gravis
Ann Thorac Surg 48:551-5,1989 Mulder D.	Retrospectivo 248	Remisión Mejoría Sin cambios o empeoramiento	36% 44% 20%		La combinación de hiperplasia tímica más la positividad de anticuerpos antireceptor de acetilcolina se asociaron a buen pronóstico.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 52:1121-27,1989 Hoosterhuis H	Prospectivo 73	Remisión Mejoría importante Mejoría moderada Sin cambios Empeoramiento	22% 18% 18% 16% 3%		Los pacientes con timoma tuvieron un curso malo.
Neurology 40:1828-9,1990 Lanska D.	Encuesta prospectiva a 56 neurólogos para definir indicaciones de timectomía	Indicaciones Pacientes con enfermedad severa o con falla a tratamiento, evidencia de timoma.	Contraindicaciones Riesgo quirúrgico alto, pacientes de edad avanzada (>80 años), embarazo, evidencia de timoma avanzado.		Controversiales Miastenia ocular

Estándar de Oro en el Diagnóstico de Miastenia Gravis



Dado su papel de experto en el área nos permitimos solicitarle de la manera más atenta conteste usted el siguiente cuestionario. En caso de tener un paciente con diagnóstico probable de miastenia gravis ¿Cuales son las pruebas de diagnóstico confirmatorias que usted considera que le proporcionan el diagnóstico mas probable ó de certeza sin contar con la electromiografía de fibra única ?. Le solicitamos conteste todas las preguntas y le agradecemos cumplidamente por su colaboración.

Marque con una X si es Residente o Médico de base de Neurología

Residente

Médico de base

Lugar de Trabajo _____

1. Si usted sólo tuviera una prueba para confirmar el diagnóstico, ¿cuál escogería del siguiente grupo, considerando que sea la mejor para ese propósito?

(Marque con una X la opción que usted considere, como la más apropiada)

- | | |
|---|--------------------------|
| a) Anticuerpos antireceptor de acetilcolina | <input type="checkbox"/> |
| b) Prueba de Jolly | <input type="checkbox"/> |
| c) Prueba de tensilon | <input type="checkbox"/> |
| d) Electromiografía | <input type="checkbox"/> |
| e) No se puede hacer el diagnóstico definitivo con una prueba | <input type="checkbox"/> |
| f) Si tiene otra opción, <i>especificar cuál</i> | <input type="checkbox"/> |

2. Si usted tuviera la facilidad de solicitar más de una prueba para confirmar el diagnóstico, ¿Qué pruebas realizaría?

(Marque con una X las opciones que usted considere)

- | | |
|--|--------------------------|
| a) Anticuerpos antireceptor de acetilcolina | <input type="checkbox"/> |
| b) Prueba de Jolly | <input type="checkbox"/> |
| c) Prueba de tensilon | <input type="checkbox"/> |
| d) Electromiografía | <input type="checkbox"/> |
| e) Si tiene otra opción, <i>especificar cuál</i> | <input type="checkbox"/> |

3. De las siguientes pruebas, califíquelas en orden de importancia. Asigne el número 4 a la más importante, 3 a la que le siga en importancia y así sucesivamente, hasta asignar el número 1 a aquella que a su juicio sea la menos importante.

- a) Anticuerpos antireceptor de acetilcolina
- b) Prueba de Jolly
- c) Prueba de tensilon
- d) Electromiografía
- e) Si tiene otra opción, *especificar cuál y calificarla*

4. De las pruebas seleccionadas en la pregunta anterior, ¿en qué orden temporal las realizaría para llegar al diagnóstico de miastenia gravis?

(Añote el número de forma progresiva, 1 = la primera prueba que realizaría, 2 = la segunda prueba que realizaría, etc.)

- a) Anticuerpos antireceptor de acetilcolina
- b) Prueba de Jolly
- c) Prueba de tensilon
- d) Electromiografía
- e) Si tiene otra opción, *especificar cuál y calificarla*

5. ¿Cuál considera en la actualidad como el estándar de oro para el diagnóstico de miastenia gravis?

Marque con una cruz, la o las pruebas que considere conformar el estándar de oro. Considere como estándar de oro a la prueba o al conjunto de pruebas que son las mejores actualmente para llegar al diagnóstico más probable ó de certeza.

- a) Anticuerpos antireceptor de acetilcolina
- b) Prueba de Jolly
- c) Prueba de tensilon
- d) Electromiografía
- e) No existe un estándar de oro
- f) Si tiene otra opción, *especificar cuál*

Consenso sobre pruebas diagnósticas en Miastenia Gravis

Dr. Felife Vega Boada

Dado su papel de experto en el área de enfermedades de la unidad motora, nos permitimos solicitarle de la manera más atenta, conteste usted el siguiente cuestionario. El presente cuestionario constituye un trabajo de investigación destinado a la construcción de un consenso sobre pruebas diagnósticas en pacientes con miastenia gravis. El presente estudio consiste en un cuestionario donde se han formulado una serie de preguntas con diversos escenarios clínicos antes de llegar al diagnóstico de miastenia gravis y con la disponibilidad de diferentes pruebas diagnósticas. El cuestionario se aplicará a un grupo de neurólogos con experiencia en esta área y posteriormente se analizarán los resultados para tratar de construir un estándar de oro para el diagnóstico en nuestro medio. Le solicitamos conteste usted todas las preguntas y le agradecemos cumplidamente por su colaboración.

Dr. Guillermo García Ramos
Jefe del Departamento de Neurología
Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán

Consenso sobre pruebas diagnósticas en Miastenia Gravis

En la actualidad probablemente la mejor prueba diagnóstica para miastenia gravis es la electromiografía de fibra única (jitter). Esta prueba tiene una sensibilidad que va del 90 al 100% y constituye la prueba de elección para descartar el diagnóstico de miastenia gravis cuando la determinación de anticuerpos antireceptor de acetilcolina y la prueba de estimulación nerviosa repetitiva (Jolly) son negativas. En nuestro medio debido al costo del electrodo en pocos hospitales en México se cuenta con la prueba por lo que la utilización de otras pruebas para confirmar el diagnóstico es lo más común y en la mayoría de los casos es posible realizar el diagnóstico de miastenia gravis con alto grado de certeza sin tener que realizar la electromiografía de fibra única. El presente cuestionario constituye un estudio exploratorio para determinar por consenso un estándar diagnóstico para miastenia gravis con diferentes escenarios clínicos y con la utilización de diferentes pruebas diagnósticas. Este cuestionario será contestado por médicos con experiencia en el diagnóstico de enfermedades de unidad motora.

Estándar de Oro en el Diagnóstico de Miastenia Gravis

Consenso sobre pruebas diagnósticas en Miastenia Gravis

1.-Esta de acuerdo que la electromiografía de fibra única actualmente es el estándar de oro para el diagnóstico de miastenia gravis generalizada.

- a) Totalmente de acuerdo
- b) En general de acuerdo
- c) En general en desacuerdo
- d) Totalmente en desacuerdo

2.- ¿ En que pacientes solicitaría electromiografía de fibra única?
Puede contestar más de una opción

- a) En cualquier paciente con sospecha de Miastenia gravis
- b) En pacientes donde las pruebas iniciales* son negativas o dudosas
- c) En pacientes con diagnóstico difícil
- d) La realizaría si las pruebas convencionales* son positivas

Si	No
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

*Jolly, anticuerpos antireceptor de acetilcolina, tensilon

3.-Es posible hacer el diagnóstico de miastenia gravis con alto grado de probabilidad sin contar con la electromiografía de fibra única, utilizando las pruebas utilizadas clásicamente (anticuerpos antireceptor de acetilcolina, prueba de tensilon y prueba de Jolly).

Si _____ No _____

Consenso sobre pruebas diagnósticas en Miastenia Gravis

1.-Cuales de los siguientes datos clínicos que se mencionan a continuación seleccionaría para definir un cuadro clínico clásico de miastenia gravis generalizada:

	Si	No
a) Fatiga (Debilidad muscular con la actividad repetida)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b) Díptopía	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c) Ptosis palpebral	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d) Disnea	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e) Disfagia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
f) Disfonia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
g) Debilidad proximal de extremidades	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
h) Acentuación de la debilidad de forma vespertina	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
i) Ausencia de alteraciones sensitivas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
j) Ausencia de dolor muscular	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
k) Esfínteres normales	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
l) Inicio en la segunda o tercera década de la vida	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
m) Fatiga muscular a la exploración física	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
n) otros	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Consenso sobre pruebas diagnósticas en Miastenia Gravis

SITUACION CLINICA No. 1A

Si usted tuviera un paciente con un cuadro clínico típico (altamente compatible) de *miastenia gravis ocular*. Considerando un cuadro clínico típico a un paciente que refiere claramente al interrogatorio la presencia de ptosis palpebral, diplopia y fatiga ocular, corroborando estos datos a la exploración física, además de que no hay afección de vías largas, solo hay afección de los músculos inervados por los pares craneales de la cara y no hay otros datos clínicos que apoyen otro diagnóstico.

En el caso de tener todas los recursos económicos (todas las pruebas diagnósticas disponibles) en la institución donde labora, ¿Qué prueba o conjunto de pruebas utilizaría para llegar al diagnóstico de miastenia gravis en el caso clínico anterior, con alto grado de confiabilidad?

Puede contestar más de una opción

- | | Si | No |
|--|--------------------------|--------------------------|
| a) Electromiografía de fibra única (jitter) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| b) Prueba de Jolly (estimulación repetitiva supramáxima) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| c) Prueba de tensilon | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| d) Anticuerpos antireceptor de acetilcolina (binding) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| a) Prueba del paquete de hielo | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| b) Prueba de Jolly + tensilon | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| c) Otra _____ | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Tomando en cuenta el abordaje diagnóstico realizado anteriormente, ¿conque porcentaje diagnóstico diría usted que el paciente tiene miastenia gravis, tomando en cuenta un cuadro típico y las pruebas solicitadas?

_____ %
**Consenso sobre pruebas diagnósticas
 en Miastenia Gravis**

SITUACION CLINICA No. 1B

Si usted tuviera un paciente con un cuadro clínico típico (altamente compatible) de *miastenia gravis ocular*. Considerando un cuadro clínico típico a un paciente que refiere claramente al interrogatorio la presencia de ptosis palpebral, diplopia y fatiga ocular, corroborando estos datos a la exploración física, además de que no hay afección de vías largas, solo hay afección de los músculos inervados por los pares craneales de la cara y no hay otros datos clínicos que apoyen otro diagnóstico.

En el caso de tener las pruebas diagnósticas convencionales en la institución donde labora (prueba de Jolly, prueba de tensilon y anticuerpos antireceptor de acetilcolina [binding]), ¿ Que prueba o conjunto de pruebas utilizaría para llegar al diagnóstico de miastenia gravis en el caso clínico anterior, con alto grado de confiabilidad ?

Puede contestar más de una opción

a) Anticuerpos antireceptor de acetilcolina (binding)

Si No

b) Prueba de Jolly (estimulación repetitiva supramáxima)

c) Prueba de tensilon

Tomando en cuenta el abordaje diagnóstico realizado anteriormente, ¿con que porcentaje diagnóstico diría usted que el paciente tiene miastenia gravis, tomando en cuenta un cuadro típico y las pruebas solicitadas?

_____ %

Consenso sobre pruebas diagnósticas en Miastenia Gravis

SITUACION CLINICA No. 2A

Si usted tuviera un paciente con un cuadro clínico altamente compatible con *miastenia gravis generalizada (Estadios de Osserman IIA hacia arriba)*. Altamente compatible quiere decir que el paciente refiere claramente la presencia de fatiga, debilidad vespertina, debilidad muscular proximal, ptosis palpebral, diplopia, disfagia y disartria, además de que en la exploración física se corrobora la presencia de fatiga muscular.

En el caso de tener todas los recursos económicos (todas las pruebas diagnósticas disponibles) en la institución donde labora, ¿Qué prueba o conjunto de pruebas utilizaría para llegar al diagnóstico de miastenia gravis en el caso clínico anterior, con alto grado de confiabilidad?

Puede contestar más de una opción

- | | Si | No |
|--|--------------------------|--------------------------|
| a) Electromiografía de fibra única (jitter) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| b) Prueba de Jolly (estimulación repetitiva supramáxima) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| c) Prueba de tensilon | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| d) Anticuerpos antireceptor de acetilcolina (binding) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| a) Prueba del paquete de hielo | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| b) Prueba de Jolly + tensilon | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| c) Otra _____ | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Tomando en cuenta el abordaje diagnóstico realizado anteriormente, ¿con que porcentaje diagnóstico diría usted que el paciente tiene miastenia gravis, tomando en cuenta un cuadro típico y las pruebas solicitadas?

_____ %

Consenso sobre pruebas diagnósticas en Miastenia Gravis

SITUACION CLINICA No. 2B

Si usted tuviera un paciente con un cuadro clínico altamente compatible con *miastenia gravis generalizada (Estadios de Osserman IIA hacia arriba)*. Altamente compatible quiere decir que el paciente refiere claramente la presencia de fatiga, debilidad vespertina, debilidad muscular proximal, ptosis palpebral, diplopia, disfagia y disatria, además de que en la exploración física se corrobora la presencia de fatiga muscular.

En el caso de tener las pruebas diagnósticas convencionales en la institución donde labora (prueba de Jolly, prueba de tensilon y anticuerpos antireceptor de acetilcolina (binding)), ¿Que prueba o conjunto de pruebas utilizaría para llegar al diagnóstico de miastenia gravis en el caso clínico anterior, con alto grado de confiabilidad ?

Puede contestar más de una opción

- a) Anticuerpos antireceptor de acetilcolina (binding)
- b) Prueba de Jolly (estimulación repetitiva supramáxima)
- c) Prueba de tensilon

Si	No
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Tomando en cuenta el abordaje diagnóstico realizado anteriormente, ¿con que porcentaje diagnóstico diría usted que el paciente tiene miastenia gravis, tomando en cuenta un cuadro típico y las pruebas solicitadas?

_____ %

Consenso sobre pruebas diagnósticas en Miastenia Gravis

SITUACION CLINICA No. 3A

Si usted tuviera un paciente con un cuadro clínico de miastenia gravis que no fuera tan típico (*probabilidad intermedia*) y que pudiera confundirse con otras causas de síndrome miasténico como por ejemplo con miopatías, enfermedades desmielinizantes, enfermedades mitocondriales etc.

En el caso de tener todas los recursos económicos (todas las pruebas diagnósticas disponibles) en la institución donde labora, ¿Qué prueba o conjunto de pruebas utilizaría para llegar al diagnóstico de miastenia gravis en el caso clínico anterior, con alto grado de confiabilidad?.

Puede contestar más de una opción

- | | Si | No |
|--|--------------------------|--------------------------|
| a) Electromiografía de fibra única (jitter) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| b) Prueba de Jolly (estimulación repetitiva supramáxima) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| c) Prueba de tensilon | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| d) Anticuerpos antireceptor de acetilcolina (binding) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| a) Prueba del paquete de hielo | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| b) Prueba de Jolly + tensilon | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| c) Otra _____ | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Tomando en cuenta el abordaje diagnóstico-realizado anteriormente, ¿conque porcentaje diagnóstico diría usted que el paciente tiene miastenia gravis, tomando en cuenta un cuadro de probabilidad intermedia y las pruebas solicitadas?

_____ %

Consenso sobre pruebas diagnósticas en Miastenia Gravis

SITUACION CLINICA No. 3B

Si usted tuviera un paciente con un cuadro clínico de miastenia gravis que no fuera tan típico (*probabilidad intermedia*) y que pudiera confundirse con otras causas de síndrome miasténico como por ejemplo con miopatías, enfermedades desmielinizantes, enfermedades mitocondriales etc.

Si en la institución donde labora solo tuviera las pruebas diagnósticas convencionales a su alcance (determinación de anticuerpos antireceptor de acetilcolina [binding], prueba de Jolly y prueba de tensilon).

¿Qué prueba o conjunto de pruebas utilizaría para llegar al diagnóstico de miastenia gravis en el caso clínico anterior, con alto grado de confiabilidad?

Puede contestar más de una opción

- | | Si | No |
|--|--------------------------|--------------------------|
| a) Anticuerpos antireceptor de acetilcolina (binding) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| b) Prueba de Jolly (estimulación repetitiva supramáxima) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| c) Prueba de tensilon | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Tomando en cuenta el abordaje diagnóstico realizado anteriormente, ¿conque porcentaje diagnóstico diría usted que el paciente tiene miastenia gravis, tomando en cuenta un cuadro de probabilidad intermedia y las pruebas solicitadas?

_____ %

Consenso sobre pruebas diagnósticas en Miastenia Gravis

SITUACION CLINICA No. 4A

Si usted tuviera un paciente con un cuadro clínico que fuera *poco compatible* con miastenia gravis generalizada, es decir que prácticamente se ha descartado el cuadro por clínica. En el caso de tener todas los recursos económicos (todas las pruebas diagnósticas disponibles) en la institución donde labora, ¿Qué prueba o conjunto de pruebas utilizaría para descartar el diagnóstico de miastenia gravis en el caso clínico anterior, con alto grado de confiabilidad?

Puede contestar más de una opción

- | | Si | No |
|--|--------------------------|--------------------------|
| a) Electromiografía de fibra única (jitter) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| b) Prueba de Jolly (estimulación repetitiva supramáxima) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| c) Prueba de tensilon | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| d) Anticuerpos antireceptor de acetilcolina (binding) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| a) Prueba del paquete de hielo | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| b) Prueba de Jolly + tensilon | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| c) Otra _____ | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Tomando en cuenta el abordaje diagnóstico realizado anteriormente, ¿conque porcentaje diagnóstico diría usted que el paciente tiene miastenia gravis, tomando en cuenta un cuadro de baja probabilidad y si la prueba solicitada fuera negativa ?

_____ %

Consenso sobre pruebas diagnósticas en Miastenia Gravis

SITUACION CLINICA No. 4B

Si usted tuviera un paciente con un cuadro clínico que fuera *poco compatible* con miastenia gravis generalizada, es decir que prácticamente se ha descartado el cuadro por clínica y si tuviera solo las pruebas diagnósticas convencionales a su alcance (determinación de anticuerpos antireceptor de acetilcolina [binding], prueba de Jolly y prueba de tensilon).
¿Qué prueba o conjunto de pruebas utilizaría para descartar al diagnóstico de miastenia gravis en el caso clínico anterior, con alto grado de confiabilidad?

Puede contestar más de una opción

- a) Anticuerpos antireceptor de acetilcolina (binding)
- b) Prueba de Jolly (estimulación repetitiva supramáxima)
- c) Prueba de tensilon

Si	No
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Tomando en cuenta el abordaje diagnóstico realizado anteriormente, ¿conque porcentaje diagnóstico diría usted que el paciente tiene miastenia gravis, tomando en cuenta un cuadro de baja probabilidad y si la prueba que solicito fuera negativa ?

_____ %

Factores pronósticos para la timectomía en pacientes con miastenia gravis

Ficha de identificación

No. DE EXPEDIENTE		EDAD DEL PACIENTE	
SEXO		ORIGINARIO DE	
ESTADO CIVIL		RELIGION	
ESCOLARIDAD		OCUPACION	

Factor desencadenante

Enfermedades asociadas

TIMOMA	SI		No		HIPERTIROIDISMO	SI		No	
LEG	SI		No		OTRAS				

Datos clínico

Debilidad muscular relacionada con la actividad repetida

Si	No
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Debilidad matutina

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------

Debilidad vespertina

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------

Diplopia

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------

Ptosis palpebral

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------

Disnea

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------

Oftalmoplejia

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------

Ortopnea

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------

Disartria

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------

Disfagia

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------

Debilidad de extremidades

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------

Superiores

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------

Inferiores

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------

Proximal

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------

Distal

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------

Mixto

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------

Asimétrica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Progresiva	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Debilidad a la masticación	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alteraciones sensitivas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tipo de afección _____		
Afección de esfínteres	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Incontinencia fecal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Incontinencia urinaria	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tipo de afección _____		
Evolución de los síntomas	Días _____	

Exploración física	Si	No
Diplopia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ptosis palpebral	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Disnea	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Oftalmoplegia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ortopnea	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Disartria	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Disfagia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Debilidad de extremidades	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Superiores	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Inferiores	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Proximal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Distal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Afección pupilar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tipo de afección _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Debilidad a la masticación	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Alteración de reflejos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hiperreflexia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hiporeflexia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Alteraciones sensitivas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tipo de afección _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Afección de pares craneales	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Tipo de afección _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Debilidad de músculos oculares	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Especificar cuales _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Afección de esfínteres	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Incontinencia fecal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Incontinencia urinaria	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Otras _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Signos piramidales	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Especificar _____		
Otros datos _____		

Fecha probable de inicio de los síntomas Día _____ Mes _____ Año _____
 Fecha del diagnóstico Día _____ Mes _____ Año _____

Osseman previo a la cirugía

I _____ IIA _____ IIB _____ III _____ IV _____
 Grado I se trata de una enfermedad focal (restringida a músculos oculares); grado II enfermedad generalizada (grado IIA enfermedad generalizada leve y grado IIB enfermedad generalizada moderada); grado III enfermedad generalizada severa y grado IV crisis miasténica con afección respiratoria.

CRISIS MIASTÉNICAS PREVIAS AL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Si _____ No _____ Número de crisis _____
 Motivo _____

ESTUDIOS DE DIAGNÓSTICO

Anticuerpos anti-receptor de acetilcolina
 Positiva _____ Negativa _____ No se realizó _____ Títulos _____

Prueba de jolly
 Si se realizó _____ No se realizó _____
 Positiva _____ Negativa _____

Prueba de tensión
 Si se realizó _____ No se realizó _____
 Positiva _____ Negativa _____

Electromiografía
 Si se realizó _____ No se realizó _____
 Reporte _____

TAC de tórax
 Si se realizó _____ No se realizó _____
 Reporte _____

Otros _____

TRATAMIENTO PREVIO A LA TIMECTOMIA

Mestion (dosis y tiempo previo de tratamiento) _____

Esteroides (dosis y tiempo previo de tratamiento) _____

Azatropina (dosis y tiempo previo de tratamiento) _____

Ciclofosfamida (dosis y tiempo previo de tratamiento) _____

Otros (dosis y tiempo previo de tratamiento) _____

PRUEBAS DE FUNCION RESPIRATORIA _____**TRATAMIENTO QUIRURGICO**

Timectomia Si _____ No _____ Fecha _____

Tipo _____ Días de estancia _____

Complicaciones posoperatorias _____

Crisis miasténica Si _____ No _____ Falleció (especificar) _____

Neumonía Si _____ No _____ Otras _____

Necesito plasmaféresis o tratamiento con gammaglobulina intravenosa después de la cirugía.

Si _____ No _____

RESULTADO HISTOPATOLOGICO DE LA TIMECTOMIA**TRATAMIENTO MEDICO DESPUES DE LA TIMECTOMIA**

	Mestion (dosis)	Esteroides (dosis)	Azatropina (dosis)	Ciclofosfamida (dosis)
1º	_____	_____	_____	_____
2º	_____	_____	_____	_____
3º	_____	_____	_____	_____
4º	_____	_____	_____	_____
5º	_____	_____	_____	_____
6º	_____	_____	_____	_____
7º	_____	_____	_____	_____
8º	_____	_____	_____	_____
9º	_____	_____	_____	_____
10º	_____	_____	_____	_____
11º	_____	_____	_____	_____
12º	_____	_____	_____	_____
13º	_____	_____	_____	_____
14º	_____	_____	_____	_____
15º	_____	_____	_____	_____
16º	_____	_____	_____	_____
17º	_____	_____	_____	_____

MEJORIA CLINICA (SEGUIMIENTO)

Año después de la cirugía

Oserman

Opinión del médico
(mejoría 1=sí 2=no)

Opinión del paciente

1º _____

2º _____

3º _____

4º _____

5º	_____	_____	_____
6º	_____	_____	_____
7º	_____	_____	_____
8º	_____	_____	_____
9º	_____	_____	_____
11º	_____	_____	_____
12º	_____	_____	_____
13º	_____	_____	_____
14º	_____	_____	_____
15º	_____	_____	_____
16º	_____	_____	_____
17º	_____	_____	_____

SEGUNDA TIMECTOMIA Si _____ No _____ Años después de la 1ª timectomia _____
 TERAPIA UTILIZADA _____

FALLECIO EL PACIENTE POR LA MIASTENIA GRAVIS Si _____ No _____
 Causa del fallecimiento _____