

11233



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.D.**

**"EVALUACIÓN DE LA EVOLUCIÓN CLÍNICA Y
FARMACOLÓGICA DE PACIENTES CON MIASTENIA
GRAVIS TIMECTOMIZADOS DEL
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.D."**

SECRETARÍA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
ORGANISMO DESCENTRALIZADO

**TESIS DE POSGRADO
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
LA ESPECIALIDAD EN:
NEUROLOGÍA
PRESENTA
DR. JUAN HERIBERTO RODRÍGUEZ PIÑA**



DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA

**TUTOR DE TESIS:
DRA. ROSALÍA VÁZQUEZ ALFARO**

**PROFESOR TITULAR DEL CURSO:
DR. RICARDO RAMOS RAMÍREZ**





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.

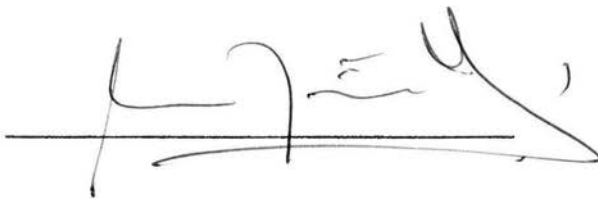
DRA. ROSALIA VAZQUEZ ALFARO
TUTORIA DE TESIS





SUBCOMISIÓN DE CALIFICACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

DR. JUAN HERIBERTO RODRIGUEZ PIÑA
AUTOR DE TESIS

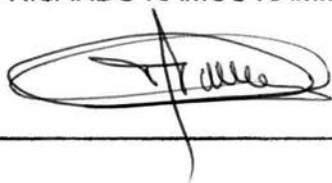


FECHA: 25 de Septiembre de 2004

“El contenido y la presentación de esta tesis es responsabilidad exclusiva del autor y tutor de la misma, por lo que su reproducción parcial o total requiere la autorización por escrito de ambos”

Recibido: _____

DR. RICARDO RAMOS RAMIREZ

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'R. Ramos Ramirez', is written over a horizontal line. The signature is enclosed within a large, hand-drawn oval shape.

PROFESOR TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D.

INDICE

Introducción.....	1
Historia y Definición.....	4
Epidemiología.....	7
Fisiopatología y Anatomía Patológica.....	10
Cuadro Clínico.....	16
Clasificación.....	24
Estudios Paraclínicos	27
Diagnóstico Diferencial.....	33
Tratamiento.....	36
Justificación.....	54
Objetivos.....	55
Hipótesis.....	56
Material y Métodos.....	57
Criterios de Inclusión y Exclusión.....	58
Resultados.....	60
Discusión.....	75
Conclusiones.....	79
Referencias Bibliográficas.....	82

INTRODUCCION:

La miastenia gravis (MG), es la más común y la mejor comprendida de las enfermedades en las que se observa un defecto primario de la transmisión neuromuscular. Es el prototipo de una enfermedad neurológica autoinmune, en la cual un ataque inmunológico a la membrana postsináptica del músculo produce pérdida de su integridad estructural, además de reducir el número funcional de receptores de acetilcolina y condicionar el bloqueo directo a estos receptores. Puede definirse como una afección en la que existe debilidad muscular progresiva sobretodo durante la tarde y/o exacerbase durante el ejercicio, seguida de la recuperación de la fuerza después de un período de reposo o tras la administración de un fármaco anticolinesterásico.

La característica principal de la MG es la debilidad fluctuante de algunos músculos voluntarios, en particular de los músculos oculares extrínsecos, de la masticación, faciales, deglución y los linguales, así como los de la musculatura axial y de las 4 extremidades, por lo que algunos autores la refieren como la debilidad de los músculos voluntarios del tallo. La debilidad suele ser permanente, pero se manifiesta más durante la actividad sostenida, con recuperación durante el descanso. En los casos en los que la sintomatología evoluciona de manera aguda o subaguda, por lo general esta viene precedida por determinadas situaciones como infecciones, embarazo, parto, intervenciones quirúrgicas, estrés, etc.

La MG es el prototipo de una enfermedad neurológica autoinmune y como tal una de las enfermedades neurológicas con más posibilidades terapéuticas y de las que mejor se conoce el mecanismo fisiopatológico. Sin embargo, el no tenerla en cuenta nos llevaría en muchos de los casos,

sobretudo en los primeros estadios de la entidad, a tener diagnósticos erróneos catalogándola dentro de aquellas entidades que tienen un origen primario de índole psiquiátrico; sobretudo en aquellos pacientes que se revisan durante las primeras horas del día, donde la debilidad o fatigabilidad prácticamente son mínimas.

Así, podemos comprender que la entidad se compone de tres fases evolutivas: la fase inicial (5-7 años) es muy variable, en la que se produce el mayor número de remisiones espontáneas y complicaciones fatales (crisis miasténica); una segunda fase con una duración de 10 años aproximadamente, en la que relativamente se encuentra estable el paciente y la tercera fase que se genera a partir de 10 a 15 años en que la debilidad es ya permanente llegando a la atrofia muscular

En esta entidad el diagnóstico se realiza primariamente por la historia clínica y se confirma por medio de diversas pruebas: test farmacológico, electrofisiológico de estimulación repetitiva y/o EMG de fibra única (jitter), así como estudios serológicos para la confirmación de anticuerpos antirreceptor de acetilcolina. El tratamiento se compone de medidas sintomáticas mediante el uso de fármacos anticolinesterásicos, y terapias que interfieren con la patogénesis de la entidad (corticosteroides, otros inmunosupresores, inmunoglobulina endovenosa, plasmaféresis y timentomía) las cuales puede inducir la remisión temporal o permanente. ⁽¹⁾

Se realizó un estudio retrospectivo, longitudinal, descriptivo y observacional de Enero de 1999 a Marzo del 2004 en 25 pacientes con miastenia gravis (tímica) del servicio de Neurología Clínica del Hospital General de México

O.D. para evaluar la evolución clínica y farmacológica antes y después de la timectomía.

HISTORIA Y DEFINICIÓN

Es la más común y la mejor comprendida de las enfermedades en las que se observa un defecto primario de la transmisión neuromuscular. Es el prototipo de una enfermedad neurológica autoinmune, en la cual un ataque inmunológico a la membrana postsináptica del músculo produce pérdida de su integridad estructural, además de reducir el número funcional de receptores de acetilcolina y condicionar el bloqueo directo a estos receptores. Puede definirse como una afección en la que existe debilidad muscular progresiva sobretodo durante la tarde y/o exacerbase durante el ejercicio, seguida de la recuperación de la fuerza después de un período de reposo o tras la administración de un fármaco anticolinesterásico.

La historia señala que fue a un Jefe indio Opechankanough la primera descripción de un paciente con miastenia gravis (MG) encontrada en la correspondencia colonial de Jamestown, Virginia en 1644. Posteriormente en 1685, el Sir Thomas Willis describió a una "prudente y honesta mujer" con síntomas bulbares que podrían tener un origen psicológico. El síndrome clínico se identificó por Wilks en 1877, al describir a una paciente "que se quedaba muda como pescado" después de conservar durante un rato y recuperaba el habla tras un período de descanso de una a dos horas. Erb en 1879, y Goldflam en 1893 dieron el verdadero reconocimiento del carácter distintivo de la enfermedad por lo que primeramente se identificó como el síndrome de Erb-Goldflam.

En 1895, Jolly propuso el nombre de "miastenia gravis pseudoparalítica" para una nueva enfermedad en la que sólo se había descrito 15 casos; incluso fue el primero que sugirió el uso de fisostigmina. Por 1900, Campbell y Bramwell informaron una serie de 60 casos. Fueron los trabajos

de Reman y Walker que demostraron el valor terapéutico de la fisostigmina en 1932 y 1934 respectivamente. Un año después, Dale y colegas describieron la naturaleza química de transmisión del neuromuscular en las placas terminales motoras. Harvey y Masland resumieron los hallazgos electrofisiológicos del paciente con MG en 1941. En el mismo año, Blalock, y Keynes describieron la primera técnica de timectomía trans-esternal en una paciente de 21 años de edad con MG en la cual como hallazgo patológico se trataba de un tumor quístico en el timo, encontrando posteriormente remisión de la sintomatología. En sus estudios posteriores sugirieron realizar la remoción completa del timo, se tuviera o no sospecha de timoma preoperatoriamente. ⁽²⁾

En 1959 Smithers publicó un trabajo sobre tumores tiroideos en el que sugería la posibilidad de que la MG fuera una enfermedad autoinmune, algunas veces asociada con tumores incluso extramediastinales. Un año más tarde Simpson y Nastuk continuaron con la hipótesis autoinmune, describiendo grandes series de pacientes, en donde se encontró una incidencia relativamente alta de enfermedades asociadas, en especial con artritis reumatoide, trastornos de la sangre y del sistema reticuloendotelial. Sin embargo, la base inmunológica de la MG tuvo que esperar hasta que primero se comprendieran las bases fisiológicas de la liberación acetilcolina (ACh) en la placa terminal motora, lo anterior gracias a los estudios hechos por Katz y Miledi.

En 1973 Patrick y Lindstrom llevaron a cabo la primera reproducción de MG en animales, por lo que inyectaron a conejos AChRs de anguilas, pensando generar anticuerpos anti-receptor y ver si estos anticuerpos bloqueaban la función de AChRs en las células del órgano eléctrico intactas. Obtuvieron resultados positivos ya que los anticuerpos lograron

dicho bloqueo. Así, algunos de los conejos inmunizados se paralizaron y murieron ⁽³⁾. La MG autoinmune experimental (EAMG) se reconoció, y era el resultado del ataque autoinmune contra AChRs nativo. Fambrough y Drachman BuTx aplicaron BuTx en biopsia de músculo de pacientes con MG y encontraron una reducción en el número de AChRs, con un promedio de 20% de receptores con el grupo control. Alrededor de 1980, Lindstrom, Toyka, Lennon, Engel, y otros reprodujeron el cuadro clínico en animales al realizar inmunidad pasiva inyectando a estos suero de pacientes con MG así como transfiriendo anticuerpos monoclonales específicos de AChR.

En las últimas dos décadas se ha tenido testimonio del progreso espectacular en la comprensión de la microestructura, fisiología, y la composición molecular del receptor nicotínico de ACh. El receptor es una entrada al canal y esta formado por una glucoproteína situada en la membrana intrínseca con un peso molecular de 290,000. Dicha glucoproteína está formada de cinco subunidades: 2 alpha, beta, delta y epsilon. ⁽⁴⁾

EPIDEMIOLOGÍA

Actualmente la MG es la más frecuente de las enfermedades por trastorno de la transmisión neuromuscular. De acuerdo a los estudios realizados en los últimos años, en donde se ha observado un incremento significativo en la esperanza de vida, se ha considerado que la incidencia anual de esta entidad se ha incrementado de 3 - 6 por millón de habitantes a 9 - 14.7 por millón, especialmente en pacientes que tienen la forma de presentación tardía (mayores de 60 años de edad) ⁽⁵⁾. Su prevalencia se encuentra entre 1 en 10,000 a 15,000. Sin embargo, probablemente sea mayor, porque los pacientes con los síntomas más sutiles pueden no ser reconocidos. Algunos autores estiman que puede llegar a ser de 14 por cada 100,000 hab. en Norteamérica.

Como sucede en la mayoría de las enfermedades autoinmunes, se afectan con mayor frecuencia las mujeres. La MG puede ocurrir a cualquier edad y afecta todas las razas, aunque MG juvenil puede ser más común en los orientales. ⁽⁶⁾

Por lo anterior, habrán de considerarse los diferentes subgrupos clínicos de MG. 1) En la MG neonatal, existe un traslado de anticuerpos de AChR de la madre al feto produciendo un desorden autolimitado de la transmisión neuromuscular. 2) En el síndrome miasténico congénito prevalece un desorden hereditario en la cual existe ausencia o una baja producción de las proteínas que se necesitan para la transmisión neuromuscular. Cabe señalar que estos desórdenes no son autoinmunes, y por consiguiente el inmunosupresor no se encuentra indicado. 3) En la MG juvenil, arbitrariamente definido como la presentación de la sintomatología antes de la edad de 18 años de edad, refleja el temprano ataque del componente

inmune, afectando en esta etapa a las mujeres adolescentes. 4) En la MG seronegativa, no se descubren los anticuerpos de AChR en el suero. Los casos de MG ocular seronegativos puede ser más común en niños Orientales en los que generalmente siguen un curso benigno. 5) La MG de presentación temprana es más común en las mujeres, y se define arbitrariamente como el ataque después de 18 años de edad pero antes de los 50. 6) La MG de aparición tardía es más común en los varones y se presenta después de los 50 años de edad. En este grupo hay un incremento en la incidencia de timoma subyacente. Estos subgrupos se diagnostican con las diferentes pruebas clínicas y paraclínicas, y en algunos casos la respuesta terapéutica difieren entre sí. ⁽⁷⁾

La MG puede iniciarse a cualquier edad, pero la tasa de inicio en la primera década de la vida apenas llega a ser del 10%. En las mujeres es más frecuente el comienzo entre los 20 y 30 años, mientras que la edad de inicio en los hombres como se señaló, suele ser entre los 50 y 60 años de edad. Si bien se ha descrito que la prevalencia es mayor en mujeres menores de 40 años, existen países donde la relación hombre : mujer llega a ser 1:1.

Cabe destacar que dentro de la evolución de los subgrupos mencionados, estos pueden desarrollar crisis miasténica, definida como fracaso respiratorio que requiere el apoyo de ventilación mecánica. Esta representa una complicación que compromete la vida y que ocurre en aproximadamente 15 a 20% de pacientes. A principios de la década de los '60s la mortalidad en la crisis miasténica era de más del 40%, sin embargo, a partir de 1970 surgieron significativos avances en los cuidados intensivos (incluyendo el apoyo ventilatorio), así como el desarrollo de la terapéutica en los pacientes con MG. Lo anterior dio como resultado que la mortalidad

se haya reducido a menos del 5% en los pacientes que presentan crisis miasténica.⁽⁸⁾

En un estudio realizado en el Hospital General de México, O.D. se determinó una prevalencia de MG de 38 pacientes en 5 años de revisión. De ésta, correspondió al género femenino la mayor población con el 84.21% y el masculino de 15.78%; y la edad promedio fue de 35 años. Todos estos datos coinciden con los datos reportados en la literatura.

FISIOPATOLOGÍA Y ANATOMÍA PATOLÓGICA

Las bases de las pruebas diagnósticas y de la terapéutica empleada están basadas en el mecanismo de la transmisión neuromuscular y cómo actúa el anticuerpo contra el receptor de acetilcolina, por lo que es imprescindible el conocimiento del mismo.

En la transmisión neuromuscular normal, la despolarización del nervio terminal presináptico produce la entrada de calcio a través de canales de calcio dependientes de voltaje. Las vesículas que contienen la acetilcolina (ACh) se funden en la membrana terminal del nervio presináptico. Después la ACh actúa recíprocamente con el receptor del acetilcolina (AChR) en la superficie de la placa terminal de músculo. Esto abre los canales del receptor ACh, produciendo una entrada de cationes, principalmente sodio. La despolarización del músculo de superficie produce un potencial excitatorio en la placa terminal, y si este potencial de amplitud es suficiente, la superficie del músculo abre canales de sodio dependientes de voltaje. Esto genera un potencial de acción que en el futuro produce una excitación contracción que acopla y da movimiento al músculo. Normalmente, siempre existe una alta concentración de ACh al igual que existe un vasto número de receptores ACh; dando así un amplio margen de seguridad para la transmisión neuromuscular. Hay una relación constante entre la degradación y síntesis de los AChRs del músculo, los cuales tienen una vida media de 6 a 13 días para su remoción. ⁽⁷⁾

En la mayoría de los casos, el blanco de ataque autoinmune es el receptor nicotínico de acetilcolina (AChR) localizado en la placa terminal de las membrana postsináptica del músculo. El AChR es una glucoproteína transmembrana intrínseca que funciona mediante un mecanismo de

ligando, como puerta de apertura al canal iónico. Dicha glucoproteína está compuesta por cuatro subunidades polipéptidas homólogas vistas por estequiometría; 2 son alfa, una beta y una delta. Cada subunidad tiene una porción extracelular, una porción transmembrana que contribuye al canal iónico y una cola que se dirige al citoplasma. Las porciones extracelulares de cada subunidad alfa contiene un sitio de adhesión para la acetilcolina (el sitio ACh), el sitio α 187-199. Las células B y T cooperadoras están involucradas en la respuesta autoinmune, pero el responsable específico está mediado por anticuerpos contra los AChR. Es decir, aunque las células de T juegan un papel crucial en esta enfermedad, el ataque en la unión neuromuscular se lleva a cabo exclusivamente por los anticuerpos.

El blanco de estos anticuerpos es principalmente la porción dominante extracelular de las subunidades alfa: α 67- α 76, por lo que se denomina región inmunogénica principal. Los anticuerpos contra ACR (ACRA), una vez ligados a su blanco, producen una alteración en la transmisión neuromuscular - resultando con ello la sintomatología clínica - mediante tres mecanismos de lesión identificados. El primero es el bloqueo de la función de AChR. Aunque esto representa un mecanismo potente, los anticuerpos con esta propiedad están presentes en pequeñas cantidades y probablemente juegan un papel menor en la mayoría de los casos. Los otros dos mecanismos producen una disminución en el número de AChRs en la membrana postsináptica. El primero de éstos es mediante una modulación antigénica, la cual induce una reacción cruzada de moléculas de AChR adyacentes, teniendo como resultado una aceleración del mecanismo normal para la remoción de proteínas de membrana intrínsecas y con ello una baja concentración de AChR.

Este mecanismo también parece jugar un papel relativamente menor. Los datos encontrados, sugieren que es el tercer mecanismo por el cual los autoanticuerpos son muy eficaces reduciendo la transmisión neuromuscular, ya que estos inducen cambios destructivos e inflamatorios directos en la membrana postsináptica. Así, se reduce la concentración de AChRs y produciendo cambios morfológicos en la placa terminal de la membrana postsináptica. Estos cambios destructivos están mediados principalmente por la activación de la cascada del complemento. En la MG Los productos terminales de esta activación producen un complejo ataque a la membrana. Ello culmina con lisis de ésta en el sitio donde está unido el anticuerpo. También participan productos quimiotácticos que atraen macrófagos inflamatorios.

Los factores que determinan la iniciación o inducción de la respuesta autoinmune en la MG son desconocidos. Sin embargo, la MG se ha asociado con otras anormalidades del sistema inmunológico, en donde son particularmente frecuentes las anormalidades en el timo. Aproximadamente 15% de pacientes tienen timoma, y otro 60% tienen hiperplasia tímica, es decir, centros germinales en la médula tímica. Existe también un marcado incremento en otros autoanticuerpos y de enfermedades autoinmunes.^(9, 10)

Otros antígenos en la MG.

Otros antígenos de unión neuromuscular distintos de a los AChR, también juegan un papel en el ataque autoinmune de pacientes con MG. Aproximadamente en 10% de pacientes con MG adquirida generalizada, no se encuentran a nivel sérico anticuerpos de AChR. Las características clínicas de este desorden, MG seronegativo (con mayor precisión MG anticuerpo-AChR negativo), son idénticas a aquéllos de pacientes en

quienes se descubren los anticuerpos de AChR. Por ejemplo, en pacientes en quienes sólo los músculos del extraoculares están comprometidos, (miastenia ocular) se tiene una proporción del 50% aproximadamente de pacientes que son seronegativos. Estudios recientes han identificado anticuerpos séricos dirigidos contra la placa terminal de la membrana distinta a la proteína intrínseca; es decir, contra el receptor de tirosina cinasa músculo específico (MuSK, por sus siglas en inglés) los cuales se han detectado en aproximadamente la mitad de los pacientes con MG seronegativa en la forma generalizada. ^(11, 12, 13)

Parece ser que este blanco protéico del sistema inmunológico obedece a la vecindad que tienen con los AChR dentro de la placa terminal de membrana produciendo anomalías similares en la transmisión neuromuscular. Un porcentaje pequeño de pacientes seronegativos puede tener una presentación clínica tardía en la forma de miastenia congénita, y esto es debido a que existe un grupo de enfermedades no inmune que son el resultado de mutaciones en las proteínas individuales que están involucradas en la transmisión neuromuscular normal. ^(14,15,16)

Desde 1960 se sabe que los pacientes con timoma presentan anticuerpos que reaccionan contra las células del propio tumor y contra las células del músculo estriado ⁽¹⁷⁾. La mayoría de estos anticuerpos actúan contra una proteína del citoesqueleto estriatonal llamada proteína titin. Además, el cincuenta por ciento de pacientes con estos anticuerpos estriatales también poseen anticuerpos contra la proteína de membrana intrínseca del retículo sarcoplásmico, dicha proteína es el receptor de rianodina. Los pacientes con estos anticuerpos, pueden incluso ser aquellos que no cuentan con timoma pero cuya enfermedad empieza después los 50 años de edad, y son estos que suelen tener síntomas más severos y las respuestas más

pobres a los tratamientos de MG. Todos estos pacientes, en contraste con aquéllos con anticuerpos MuSK, tienen anticuerpos circulantes contra AchR⁽¹⁸⁾. Las proteínas titin y el receptor del rianodina son proteínas intracelulares, por lo que se encuentran relativamente protegidas de los autoanticuerpos séricos dirigidos contra ellos; aún así estos anticuerpos parecen jugar un papel importante en la patogenia de la MG.^(13, 19)

Se ha identificado un quinto autoantígeno en la placa terminal del músculo de pacientes con MG generalizada. Este se encuentra en la porción intracelular del AChR, dicha proteína se denomina rapsina, y se ha descubierto en el 15% de pacientes con MG. La identificación de anticuerpos dirigidos contra rapsina y anti-MuSK sugiere que, existen otras proteínas que pueden jugar el papel de blanco de la respuesta autoinmune y pueden inducir el cuadro clínico de MG.^(20, 21)

La extensión de epítopes en la MG.

Se ha demostrado que durante un ataque inmune a un sitio blanco extraño o a uno autoinmune, dicha respuesta inicia al ser dirigida contra el área donde se encuentra ubicado el antígeno blanco presentado y sobre otras áreas antigénicas vecinas (epítopes) del que desencadenó la respuesta original. Estos fenómenos se les conoce como epítoto intramolecular extendido y epítoto intermolecular extendido, respectivamente. El resultado se verá reflejado en la extensión del ataque autoinmune y incremento del daño del blanco presentado. La mayoría de los estudios de este fenómeno han sido demostrados en modelos animales que tienen enfermedades inmunes como encefalomiелitis alérgica experimental. El fenómeno de epítoto intramolecular extendido se ha reproducido en la MG autoinmune experimental (EAMG). Existe también información de que en la

MG humana se puede presentar el fenómeno de epítoto intermolecular extendido, aunque esta todavía no se ha demostrado. (22)

CUADRO CLÍNICO

Como ya se ha descrito, la MG adquirida puede empezar a cualquier edad, afectando predominantemente al género femenino. Sin embargo, después de la sexta década de la vida, la incidencia aumenta en ambos sexos ⁽²³⁾. La sintomatología inicial puede involucrar a los músculos oculares en el 60% de los pacientes (Sanders DB, Howard JF, Massey JM, publicación inédita). Virtualmente todos los pacientes llegan a desarrollar sintomatología ocular dentro del primer o segundo año de la presentación clínica, refiriendo la mayoría en el interrogatorio diplopía, la cual llega a ser intermitente así como ptosis uni o bilateral. Dicha ptosis sólo llega a notarse cuando interfiere con la visión. Los pacientes refieren en etapas iniciales que la diplopía tiene una instauración de horas, por lo general al término del día, posterior a una lectura prolongada, ante el contacto prolongado de una luz intensa como el sol, o bien, trabajando por largo períodos en la computadora por lo que han requerido ir a la óptica constantemente para cambiar su graduación en los lentes.

Con un cuidadoso interrogatorio del padecimiento, puede conocerse que los pacientes con esta entidad llegan a presentar episodios aislados temporales con afección de los músculos extraoculares varios años antes de la presentación de la sintomatología generalizada ⁽²⁴⁾. Una herramienta útil para conocer la progresión de la entidad son las fotografías no recientes, ya que pueden mostrar ptosis progresiva, además de cambios en la sonrisa, u otros cambios en la expresión facial.

Sanders y colaboradores observaron que la dificultad para el habla, la masticación, o la deglución se pueden presentar como síntoma inicial en 17% de los pacientes. Incluso a la dificultad para masticar equivocadamente

se le ha confundido como enfermedad de la articulación temporo-mandibular o una patología dental.

La insuficiencia respiratoria como síntoma inicial es rara. La debilidad muscular de las extremidades como síntoma inicial se presenta en menos del 10%. La debilidad generalizada como síntoma inicial es rara, así como la presentación de debilidad que involucra a un grupo muscular focal, como la extensión de dos dedos, extensión del cuello, flexión de la cadera o debilidad del masetero en forma asimétrica.

Factores Precipitantes.

La presentación inicial o exacerbación del cuadro clínico pueden ocurrir durante una enfermedad sistémica (sobre todo el hipo - hipertiroidismo) o la infección del tracto respiratorio superior de etiología viral. La debilidad puede presentarse después de que el paciente recibe anestesia general, agentes bloqueadores neuromusculares, antibióticos como aminoglucósidos, antiarrítmicos, agentes betabloqueadores, medio de contraste radiológicos, o corticoesteroides (*tabla 1*). La presentación del cuadro también puede ocurrir durante el embarazo o en el postparto inmediato ⁽²⁵⁾. La exposición a calor extremo o someterse a estrés intenso puede exacerbar la sintomatología ⁽²⁶⁾

TABLA 1
DROGAS QUE PUEDEN PRODUCIR EXACERBACION DE LA
MIASTENIA GRAVIS:

Antibióticos: Aminoglucósidos

Agentes beta-bloqueadores

Toxina Botulínica

Bloqueadores de canales de calcio

Relajantes musculares.

Sales de magnesio

Procainamida

Quinidina, Quinina.

Contrastes radiológicos

Penicilamina-- CONTRAINDICADO

Corticosteroides: puede producir empeoramiento de MG inicialmente.

Enfermedades asociadas

Se han descrito varias enfermedades en asociación con MG, en su mayoría estos son desórdenes autoinmunes. La diabetes mellitus, cuando se presenta antes del tratamiento con el corticosteroides, se diagnostica en el 7% de pacientes, la enfermedad tiroidea en el 6%, las neoplasias no tímica en el 3%, la artritis reumatoide en menos que 2%, y anemia perniciosa, pancitopenia, trombocitopenia y lupus eritematoso sistémico en menos que 1%. ^(27, 28)

Signos Clínicos

Apariencia facial

El paciente con MG tiene una expresión facial característica. La cabeza puede estar discretamente extendida para compensar la ptosis y la debilidad muscular del recto medio. Los surcos frontales se encuentran fruncidos con el fin de tratar de elevar los párpados (facies miasténica). A pesar de esta postura frontal, la ptosis es francamente clara y a menudo se encuentra asimétrica. El globo ocular puede encontrarse protruido secundario a la debilidad de los músculos del extraoculares. La debilidad de los músculos periorbitarios y extraoculares condicionará que la esclera no se pueda ocluir, ni siquiera con el pestañear o con el cierre del párpado, sometiéndose constantemente a procesos infecciosos a este nivel. La debilidad facial mostrará una mínima expresión pudiendo encontrar incluso lateralización de la cabeza. La sonrisa puede desarrollarse en sentido horizontal dando la apariencia de estar gruñendo.

Músculos oculares

La mayoría de los pacientes tiene involucreo ocular. La ptosis palpebral normalmente es asimétrica y puede variar a lo largo del periodo de la exploración. Si el examinador levanta el párpado que tiene la ptosis más severa, podría empeorar la ptosis contralateral. Pidiéndole al paciente que cierre y relaje los párpados durante 30 a 60 segundos podríamos observar mejoraría de la ptosis; el mantener la mirada sostenida del paciente hacia arriba también puede exacerbar la ptosis.

Las respuestas pupilares son normales. Típicamente, el patrón de la debilidad de los músculos de extraoculares es asimétrico y puede fluctuar durante la exploración. Si la ptosis y los trastornos de los músculos extraoculares son unilaterales o si el patrón sugiere que más que un problema muscular es una afección del algún nervio craneal entonces habrá que considerar otro diagnóstico. Los músculos extraoculares más débiles normalmente son los rectos medios seguidos por los rectos superiores y rectos externos. Es infrecuentemente, que se presente un patrón de debilidad que involucre solamente los músculos rectos externos. Con la mirada conjugada sostenida en superversión durante 30 segundos, puede haber fatiga de los rectos internos o de los músculos elevadores, produciendo o exacerbando con esto la diplopia, o la ptosis.

Con la mirada conjugada sostenida en sentido lateral, producimos fatigabilidad de los rectos medios y externos, con ello, al solicitarle nuevamente al paciente que realice los movimientos de lateralización de los ojos, podemos observar que hay discapacidad para realizar la aducción y con el ojo contralateral, o sea, con el ojo que abduce podemos encontrar además nistagmus. Por lo anterior se ha acuñado el término de oftamoplejía pseudointernuclear.

Músculos Orofaringeos

La debilidad de los músculos faciales, palatinos, los masticatorios y/o de la lengua pueden producir las dificultades con masticar, deglutir, hablar o respirar. La presencia de debilidad orofaríngea es un signo serio y debe despertar la preocupación sobre protección de la vía aérea ya que esto puede condicionar dificultad para el control de las secreciones, o puede

broncoaspirar al tratar de beber. En otras palabras, la vía aérea superior puede comprometerse por debilidad de la musculatura faríngea posterior.

El involucre de los músculos faciales es evidente cuando se le solicita al paciente que cierre los párpados y este lo logra débilmente o por la incapacidad para silbar, arrugue los surcos nasogenianos, o por incapacidad para sostener el aire en las mejillas. La expresión facial se altera y los músculos faciales pueden llegar a estar atróficos, sobretodo en etapas tardías. Pueden ensancharse las hendiduras palpebrales debido a la debilidad de los músculos faciales más bajos. La sonrisa puede ser transversa o puede producir el gruñido del miasténico.

La voz puede ser inicialmente nasal, pero puede llegar a ser ininteligible con una plática prolongada. La ronquera o el volumen bajo es raro. Esto lo podemos inducir al solicitar al paciente que cuente en voz alta y en forma rápida del 1-100 y conforme avanza el conteo irán apareciendo los cambios de voz. El involucre de la lengua puede ser demostrado por una protrusión débil en la mejilla o incapacidad de alzar la lengua por encima del labio superior. En estadios tardíos puede llegar a estar atrófica.

La debilidad de los músculos de masticación puede haber aparecido mucho antes de que presente la debilidad para el cierre de la mandíbula. Cuando la debilidad del masetero existe, el paciente puede mantener la boca cerrada únicamente poniendo una mano debajo de la barbilla, es decir en forma mecánica, otras veces este método lo utiliza para ayudarse a masticar. Los problemas de la deglución ocurren cuando se encuentran comprometidos los músculos faciales más bajos, así como los de la lengua, o los músculos de la faringe posterior. El toser después de beber o comer

hace pensar en aspiraciones. Por lo que algunos pacientes se ayudan con ciertas posturas que mejoran la deglución, por ejemplo, manteniendo la cabeza en una posición o el envolver la barbilla cerca del cuello. Cuando hay debilidad de los músculos palatinos y de la faringe posterior, puede haber regurgitación nasal de líquidos al momento de deglutir.

Músculos axiales

En estadios leves, el involucro de los músculos flexores del cuello puede ser la única manifestación de debilidad generalizada. Los músculos flexores del cuello son frecuentemente más débiles que los músculos de extensores de cuello, aunque existen casos reportes que esta es la primera forma de presentación. Aunque cualquier músculo de extremidad o del tronco pueden ser afectados, existen ciertos patrones de la debilidad que son característicos. En general, los músculos de las extremidades superiores son más débiles que los músculos de las extremidades inferiores. En la extremidad superior, los músculos deltoideos y de los extensores de la muñeca/dedos son los comúnmente involucrados, y los tríceps son frecuentemente más débiles que los bíceps. En las extremidades inferiores, los músculos dorsiflexores del pie son los más afectados, seguido en frecuencia por los músculos de flexores de la cadera. Los gastrocnemios, y los cuádriceps se encuentran a menudo involucrados.

Crisis Miasténica

La dificultad respiratoria en la MG puede ocurrir rápidamente en un paciente con una exacerbación reciente de los síntomas, sobre todo si los músculos orofaríngeos están afectados. El apoyo respiratorio se requiere cuando el paciente no logra una inspiración de -20 centímetro H₂O, un volumen total

de 4 mL/kg de peso, una capacidad respiratoria tres veces el volumen total, o cuando la capacidad vital forzada está menos de 15 mL/kg. La medida de función respiratoria puede ser falsa negativa si la debilidad facial condiciona que la boca no cierre herméticamente el dispositivo. La dificultad respiratoria también puede ocurrir si la vía aérea superior se colapsa y evita el movimiento aéreo, por lo que la intubación es inmediata. ⁽²⁹⁾

Evolución

En ausencia de tratamiento la enfermedad progresa en la mayoría de los pacientes ⁽³⁰⁾. En aquéllos quienes la forma de presentación fueron las manifestaciones oculares, el 66% desarrollaran enfermedad generalizada, la mayoría dentro del primer año. Sólo el 14% tendrán debilidad que clínicamente permanecerá restringida a los músculos extraoculares después de 2 años. El curso puede marcarse por las variaciones en los síntomas, teniendo periodos de resolución espontánea, particularmente en estadios tempranos de la enfermedad. Los pacientes sin tratamiento pueden mostrar fluctuaciones en fases tempranas de la enfermedad seguida por la progresión en la severidad e involucro de más grupos musculares. Antes de 1960, en los pacientes con MG generalizada sin tratamiento, la mortalidad era del 25% a 31%. Con los avances en la terapéutica, dicha mortalidad se ha visto disminuida por más 20%, es decir actualmente la mortalidad no supera el 7%. Por último, continuando con la evolución natural de la entidad, observaremos que en estadios tardíos la debilidad ya es sostenida hasta condicionar que los músculos se atrofien. ^(31, 32) (Tablas 2, 3, 4 y 5)

Tabla 2

**CLASIFICACIÓN CLÍNICA DE LA MIASTENIA GRAVIS.
CRITERIOS DE OSSERMAN**

- I Miastenia ocular (15-20%)
- IIa Miastenia leve generalizada con progreso lento; no hay crisis, responde a fármacos (30%)
- IIb Miastenia moderadamente grave generalizada; Afección esquelética y bulbar grave, pero sin crisis; responde a fármacos en forma poco satisfactoria (25%)
- III Miastenia fulminante aguda: progreso rápido de los síntomas graves con crisis respiratoria y mala respuesta a fármacos; alta incidencia de timoma (15%).
- IV Miastenia tardía grave: mismos síntomas que en III, pero como resultado del progreso firme durante dos años de la clase I a la clase II (10%).

Tabla 3

CLASIFICACIÓN DE OSSERMAN MODIFICADA

Estadios	Características Clínicas
0	Sin signos ni síntomas
I	Involucro ocular solamente
II	Involucro muscular generalizado sin deterioro respiratorio
III	Más manifestaciones bulbares que en el grupo II
IV	Rápida presentación y progresión de la sintomatología bulbar y generalizada con debilidad de la musculatura respiratoria
V	Sintomatología progresiva de miastenia gravis en el paciente que al menos tuvo 2 años en el grupo I, II o III

Tabla 4
**CLASIFICACIÓN CLÍNICA DE LA FUNDACIÓN AMERICANA DE
 MIASTENIA GRAVIS**

- Clase I Debilidad en cualquier músculo ocular.
 Puede haber debilidad para el cierre palpebral.
 El resto de los músculos conservan su fuerza normal.
- Clase II Debilidad leve que afecta a otros músculos además de lo oculares.
- IIa Afección predominantemente en miembros, músculos axiales o
 ambos.
 Puede existir compromiso de la musculatura orofaríngea.
- IIb Afección predominante de la musculatura orofaríngea, respiratoria o
 ambas
- Clase III Debilidad moderada que afecta a otros músculos además de los
 oculares.
 Puede haber debilidad de los músculos oculares de cualquier
 intensidad.
- IIIa Afección predominante de miembros, músculos axiales o ambos.
 Puede existir compromiso de la musculatura orofaríngea.
- IIIb Afección predominante de musculatura orofaríngea, respiratoria o
 ambas.
 Puede haber afección menor o igual de miembros, músculos axiales
 o ambos.
- Clase IV Debilidad severa que afecta a otros músculos además de los
 oculares.
 Puede haber debilidad de los músculos oculares de cualquier
 intensidad.
- IVa Afección predominante de miembros, musculatura axial o ambos.
 Puede existir compromiso de la musculatura orofaríngea.
- IVb Afección predominante de musculatura orofaríngea, respiratoria o
 ambas.
 Puede haber afección menor o igual de miembros, músculos axiales
 o ambos.
- Clase V Definida por la incubación con o sin apoyo mecánico ventilatorio.

Tabla 5
**ESCALA DE ACTIVIDADES PARA LA VIDA COTIDIANA
 EN MIASTENIA GRAVIS**

GRADO	0	1	2	3
Lenguaje	Normal	Intermitentemente con voz nasal	Constantemente con voz nasal pero comprensible	Lenguaje difícil de entender
Masticar	Normal	Fatiga en la dieta sólida	Fatiga en la dieta blanda	Sonda nasogástrica
Deglutir	Normal	Raro episodio de atragantamiento	Frecuentes episodios de atragantamiento, necesita cambios en la dieta.	Sonda nasogástrica
Respiración	Normal	Disnea con el ejercicio leve	Disnea en reposo	Depende del ventilador
Deterioro para cepillarse los dientes o el pelo	Ninguno	Necesita esfuerzo extra pero sin llegar a detener el cepillado	Necesita reposo para cepillarse	No pueden realizar ninguna de estas funciones
Deterioro para ponerse en bipedestación a partir de la sedentación	Ninguna	Leve o alguna vez utiliza los brazos	Moderado, siempre utiliza los brazos	Severo, requiere asistencia
Diplopia	Nunca	Ocurre pero no diario	Diario pero no constante	Constante
Ptosis	Nunca	Ocurre pero no diario	Diario pero no constante	Constante

(33)

TOTAL:

ESTUDIOS PARACLÍNICOS

Para realizar el diagnóstico de MG tendremos que conocer y sospechar esta entidad, ya que como se ha mencionado, pueden establecerse diagnósticos y tratamientos erróneos y comprometer más la vida y/o función del paciente. Por lo anterior, la piedra angular en el diagnóstico es una adecuada historia clínica, donde la debilidad muscular es secundaria a una rápida fatigabilidad. Sin embargo, en ocasiones este síntoma puede ser impreciso y pueden surgir problemas para el diagnóstico, por lo que deben realizarse los siguientes estudios paraclínicos:

Prueba Farmacológica

El diagnóstico se apoya por la mejora inequívoca de la fuerza tras la administración de una droga anticolinesterasa de acción rápida. Por lo que la prueba de cloruro de edrofonio intravenoso (prueba de Tensilon), representa la más rápida, confiable y objetiva cuando hay compromiso de la musculatura ocular u orofaríngea. Esta consiste en primer término valorar la fuerza muscular previa a la administración del fármaco, posteriormente se administra vía intravenosa una dosis de 0.150-0.2 mg/kg de Tensilon, algunos autores redondean la dosis administrando 10 mg de cloruro de edrofonio diluido en 10 ml de solución salina 0.9%.

Se administra esta dilución en forma fraccionada, se inyecta primero 2 ml y se espera un minuto, si después de este tiempo no hay efecto colateral significativo o no hay mejoría en la fuerza, entonces se tendrá que administrar el resto de la dosis (8 mg) dividida en tercios, y entre cada fracción habrá que valorar tanto la presencia de efectos colaterales como la mejoría clínica. Cuando ocurre mejoría inequívoca evidente de la fuerza en

cualquiera de las fracciones administradas se podrá catalogar el resultado de la prueba como positiva. Los efectos del cloruro de edrofonio son temporales, normalmente con una duración menor de 10 minutos, y raramente puede durar más tiempo. Los efectos colaterales incluyen aumento del lagrimeo, salivación, fasciculaciones, y cólicos abdominales. Es conveniente realizar esta prueba en medio un hospitalario ya que los efectos colaterales severos pueden condicionar bradicardia hasta el paro cardíaco. Debe tenerse preparada 0.4 ml de sulfato de atropina para administrarse vía intravenosa para revertir dichos efectos colaterales.

Algunas veces se observan falsos negativos, sobretodo en estadios tempranos de la enfermedad. En pacientes con polimiositis, esclerosis lateral amiotrófica, botulismo, síndrome de Guillian Barré, síndrome de Eaton-Lambert, tumores de órbita o de la región paraselar y en miopatías mitocondriales se han informado falsos positivos.

La dosis de 0.15 – 0.20 mg/kg se llega a utilizar en infantes y que de igual forma este fármaco se utiliza en forma fraccionada vía subcutánea sobretodo en recién nacidos. Otros agentes anticolinesterásicos de acción prolongada pueden usarse, como la neostigmina a 1.5 mg IM. Sin embargo, este fármaco por su mecanismo de acción empieza a actuar a los 15 a 30 minutos hasta las 3 horas de haberse administrado. Es particularmente útil en los infantes y niños (el neostigmine 0.10-2 mg IM).

Determinación serológica de ACRA

La determinación sérica de los anticuerpos contra los acetilcolina (ACRA) es una prueba útil para el diagnóstico de MG. Ya se ha expuesto la

fisiopatología de estos anticuerpos, los cuales a nivel de membrana van a bloquear los AchR; fomentan la degradación acelerada de dichos receptores mediante endocitosis y reacción cruzada; así como activación del complemento. El estudio será positivo en el 90% de pacientes con MG generalizada y debe ser de los primeros estudios paraclínicos a realizar, con una especificidad de más de 99%.

Otros autores señalan que un 12 a 17% de pacientes con MG generalizada carecen de anticuerpos contra AchR a nivel sérico. A este grupo de pacientes se les denominan MG seronegativos. Estos pacientes no difieren clínicamente de aquéllos con titulaciones elevadas, y responden de igual manera a los anticolinesterasicos o al tratamiento inmunosupresor, con plasmaféresis, y timentomía. Hay varias hipótesis del por qué no podemos cuantificar dicha titulación por los métodos convencionales. Una de ellas es que la titulación de los anticuerpos séricos son bajos, y que el estudio no puede cuantificar estos por estar adheridos a la placa terminal. Otros posibles factores incluyen una pobre afinidad con el estudio que se determinan los anticuerpos, el no poder cuantificar anticuerpos que tiene afinidad contra el receptor gama. Que se cuantifique cuando este remitida la enfermedad o que se realice el estudio inmediatamente después de un tratamiento con inmunoterapia o plasmaféresis.

Hoch y colaboradores, describieron en la década pasada un nuevo anticuerpo que ataca a un antígeno del blanco específico, se trata del receptor del músculo tirosina-kinasa (MuSK por su siglas en inglés). Dicho anticuerpo se encuentra positivo en el 37.5% para los pacientes con MG seronegativos de presentación ocular y del 70% de los pacientes con MG seronegativos de presentación generalizada; sin embargo en la actualidad no se trata de un estudio de laboratorio de primera línea. Otros anticuerpos

en investigación son los anticuerpos contra las proteínas titin y el receptor de rianodina, pero dichos anticuerpos sólo se realiza hasta el momento en limitados centros hospitalarios, no disponibles en nuestro país.

Pruebas Electrodiagnósticas

La velocidad de conducción nerviosa así como la electromiografía normalmente son irrelevantes en los desórdenes de transmisión neuromuscular (NMT). Los estudios de estimulación repetitiva y la electromiografía de fibra única son necesarios para el diagnóstico de estas entidades que clínicamente per se, orientan al explorador a identificar a que orden pertenece la patología del paciente. De hecho, dichas pruebas se utilizan tanto para confirmar diagnóstico como para distinguir los desórdenes pre y postsinápticos cuya sintomatología llegará a ser abigarrada o insidiosa para el examinador, que en el caso de la MG muchas veces ocurre sobretodo en estadios tempranos. ⁽³⁴⁾

Estimulación repetitiva

Jolly en 1895, fue el primero en describir una disminución visible de la contracción muscular con la estimulación farádica en pacientes con MG. Harvey y Masland posteriormente informaron de un decremento de la respuesta del músculo ante un estímulo repetitivo a un nervio motor. En la actualidad sabemos que la característica predominante en la MG es la debilidad, la cual se exagera ante el esfuerzo físico. Este fenómeno es la base de la prueba que utiliza una estimulación supramáxima a una frecuencia de 2 o 3 Hz sobre un nervio periférico, registrando con ello el potencial de acción muscular (PAM).

El patrón típico en la MG consiste en una disminución de la amplitud del PAM mayor del 10% respecto a la primera respuesta, algunos autores señalan arriba del 12%, teniendo con esto el registro de la amplitud más baja entre el cuarto y quinto PAM. Dicha estimulación se lleva a cabo en condiciones de reposo muscular, durante el esfuerzo y durante los 5 minutos siguientes al término de este, esto gracias al empleo de diferentes protocolos. En pacientes que no cooperan por estar bajo sedación, infantes, etc., es posible utilizar un método que consiste en provocar la tetanización del músculo a una estimulación de 20 a 50 Hz en 10 segundos, obteniendo la misma respuesta. Con ello se obtiene una sensibilidad de la prueba del 60%, principalmente si se utiliza en los músculos con mayor sensibilidad, como lo son los íntinsecos de la mano, deltoides, bíceps, llegando incluso a realizar la prueba en los músculos faciales.

Electromiografía de fibra única (EMG-FU)

Con esta técnica, podemos registrar los potenciales de acción de 2 fibras musculares perteneciente una misma unidad motora, dicho registro se hace en una superficie magnética con una distancia entre cada fibra no mayor de 300µm, en una máquina que tiene un filtro abajo de 10 Hz y un filtro alto de 500 –800 Hz. El intervalo entre cada fibra es variable y dependerá del músculo estudiado así como de la descarga consecutiva realizada. La variabilidad en el tiempo de transmisión sináptica es debida a cambios en el tiempo de ascenso de los potenciales de la placa terminal por lo que se denomina jitter neuromuscular. Debido a que si existen fallas en la transmisión neuromuscular, se prolongará más el valor medio del jitter, teniendo representado una gráfica en donde habrán fallas intermitentes de la transmisión o bloqueos lo que traducirá la disminución del PAM durante la estimulación repetitiva. ⁽³⁵⁾

En músculos normales es pequeña la cantidad entre la variabilidad, por lo que el rango del jitter oscila entre los 10 a 50 mmseg. En pacientes miasténicos esta cantidad se eleva de mas allá de los 50 a 100 mmseg, ocurriendo fallas en la transmisión o bloqueos en la placa terminal.

La EMG-FU tiene una alta sensibilidad y es el examen complementario más sensible para demostrar un defecto de la placa neuromuscular de cualquier etiología, pero habrá de aclararse que no es específica para la MG. Para las formas generalizadas de esta entidad tiene una sensibilidad del 84 -96% explorando sólo el músculo extensor común de los dedos de la mano; en las formas severas este llega a ser del 100%. Para la forma ocular la sensibilidad baja a un 70%, donde la realización del estudio sólo se limita a los músculos faciales. Es posible ver falsos positivos en procesos neurogénicos o neuropáticos en los que pueda haber placas terminales inestables o inmaduras. ⁽²⁸⁾

Por último, estudios complementarios de laboratorio como el perfil tiroideo, deberá realizarse, ya que como se ha mencionado en un porcentaje significativo la MG se asocia a enfermedades sistémicas, tal como las entidades tiroideas (hipo-hipertiroidismo). Los estudios de imagen (TAC o IRM) de tórax permitirán identificar la presencia de alteraciones tímicas; sin embargo se sabe que hasta en un 60% de los casos, las alteraciones no son visibles con estos estudios ya que pueden existir timomas nodulares e incluso microscópicos que pueden pasar desapercibidos y que se encuentra como hallazgo al momento de realizar la timectomía.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Los estados patológicos que pueden confundirse con MG incluyen oftalmoplegia externa progresiva crónica, lesiones del seno cavernoso, esclerosis lateral amiotrófica, distrofia miotónica, polimiositis, y síndrome miasténico de Lambert-Eaton.

Aunque en la mayoría de los casos aparece esporádicamente, pueden distinguirse los casos de oftalmoplegia externa progresiva crónica de los pacientes con MG si existe una historia familiar de miopatía ocular. El ataque insidioso de debilidad de los músculos extraoculares puede producir un poco de diplopía debido a la marcada limitación de los movimientos de los ojos. Hay cambios mínimos con el ejercicio o durante el transcurso del día. La electromiografía rutinaria puede demostrar el patrón miopático característico en la región proximal del hombro, cuello, o músculos paraespinales. La EMG de fibra única puede ser anormal y no puede distinguir entre MG y la oftalmoplegia externa progresiva crónica. La biopsia del músculo puede revelar fibras rojas rasgadas evidenciando así la miopatía mitocondrial además de que otras pruebas genéticas podrán demostrar las lesiones mitocondriales

Los tumores del seno cavernoso pueden producir ptosis unilateral así como disfunción extraocular ipsilateral, causando confusión en el diagnóstico de MG ocular. Si los signos y síntomas no fluctúan y siempre son unilaterales, habrá que observar cuidadosamente si existe anomalía pupilar así como anomalía en la sensibilidad facial, que nos apoyaría más a ubicar que la lesión en este seno. Una EMG de fibra única normal de los músculos faciales descartaría la MG. La prueba de Tensilon puede dar falsos positivos

en otras condiciones distintas a la MG. En un estudio mostró que en tres pacientes con meningioma del seno cavernoso, las pupilas y la sensibilidad del trigemino estaban conservadas en etapas tempranas en dos pacientes y la prueba de Tensilon era positivo en uno.

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) también presenta debilidad de la musculatura orofaríngea por lo que puede confundirse con MG. Sólo que en esta entidad encontraremos hipertonia, hiperreflexia, así como la existencia de reflejos del patológicos, es decir habría datos de neurona motora superior. Cabe señalar que la debilidad de los músculos extraoculares o la debilidad del masetero no es típica en estadios tempranos de la ELA. La electromiografía normalmente muestra en la ELA denervación activa y reinnervation en los músculos de las extremidades. Cuando la EMG de los miembros y la lengua es inconclusa, la realización de la EMG de fibra única y el jitter en músculos faciales pueden ser necesarios distinguir entre estas enfermedades.

La distrofia miotónica condiciona debilidad ocular, facial y de extremidades por lo que puede confundirse con MG. Una historia de antecedentes familiares afectados es útil. El fenómeno miotónico no se ve en la MG. Descargas miotónicas en la EMG permiten el diagnóstico de distrofia del miotónica.

La polimiositis (PM) puede parecerse MG ya que presenta debilidad de extremidades. Sin embargo los síntomas y signos oculares no son típicas de la PM. Los músculos son dolorosos a la palpación en la PM. La debilidad de los músculos extensores de cuello son típico de PM mientras la debilidad de los músculos flexores del cuello es típica de MG.

Una elevación modesta de la creatinin kinasa puede ocurrir en MG; sin embargo se esperan elevaciones más dramáticas en la PM. La EMG de los músculos afectados en la región proximal de los miembros, cuello o tronco demostrarían potenciales del fibrilación y polifásicos, los potenciales de la unidad de motora mostrarán un patrón miopático con reclutamiento temprano en la PM. Los músculos de paraespinal muestran a menudo estos cambios. La EMG de fibra única de músculos de las extremidades en PM puede demostrar incremento del jitter así como bloqueo; sin embargo el grado de anormalidad es menor para el grado de debilidad en la MG.

TRATAMIENTO

El porcentaje de mortalidad por crisis miasténica ha disminuido dramáticamente durante los últimos 40 años. Antes de 1955, La MG tenía una mortalidad global de 30%, y la crisis era fatal en el 80% de los casos. Con el advenimiento del apoyo ventilatorio, sobretodo del ventilador de presión positiva, la mortalidad descendió de 43 a 17% para la mitad de los años 50. De igual manera con el desarrollo de tratamientos sintomáticos, inmunosupresores, plasmaféresis, inmunoglobulinas y el desarrollo de nuevas técnicas quirúrgicas para la realización de timectomía, dicho índice ha descendido hasta menos del 7% de la población total.

La meta terapéutica en la MG es inducir una remisión sostenida o permanente. Es particularmente importante entender los mecanismos de cada tratamiento. La terapia en la MG siempre será individualizada, equilibrando la severidad clínica contra la eficacia de los tratamientos, la frecuencia e intensidad de efectos adversos, y el costo beneficio de cada uno. Es útil educar al paciente sobre los posibles efectos adversos, de la tolerancia a estos, del tiempo en que debe observarse respuesta terapéutica (si es que se presenta) y de las situaciones que pueden exacerbar la severidad de la entidad (estrés, fármacos, embarazos, etc.)

El tratamiento de la MG está dividido en varias categorías. Los tratamientos sintomáticos mejoran la transmisión neuromuscular, pero no influye en la inmunopatogénesis subyacente, a diferencia de la supresión o modulación del sistema inmunológico. La timectomía puede mejorar la evolución a largo plazo. El tratamiento con inmunoglobulina intravenosa (IgIV) o el intercambio de plasma (plasmaféresis) es útil cuando hay debilidad

significativa y progresiva de los músculos bulbares o respiratorios (ej. crisis del miasténica). Estos últimos normalmente mejoran de manera relativa, la situación clínica en forma rápida, y dan tiempo para que otros tratamientos ya sean sintomáticos o inmunosupresores inicien el efecto deseado. ⁽³⁶⁾

Tratamiento Sintomático- Inhibidores de Acetilcolinesterasa

Un adelanto importante en el tratamiento de MG fue el descubrimiento de la fisostigmina, la cual revertía de manera eficaz las manifestaciones clínicas. Desde entonces, el uso de piridostigmina constituye el soporte principal en el tratamiento de MG. Aunque existen otros anticolinesterásicos, estos tienen mayor riesgo de presentar efectos adversos y su vida media es más corta. La piridostigmina inhibe a la enzima colinesterasa, aumentando con ello la cantidad moléculas de acetilcolina disponibles para actuar recíprocamente con AchRs. Deben individualizarse las dosis e intervalos de tratamiento de la piridostigmina, debido a que su absorción y tiempo de acción son muy inconstantes entre los individuos.

Los niveles séricos máximos de piridostigmina ocurren entre 1 y 2 horas después de la ingestión, con una vida media de 60 a 90 minutos, un mayor tiempo que con la neostigmina. Cabe señalar que estos dos fármacos se ligan significativamente a las proteínas séricas, por lo que las interacciones con otras drogas son raras. Los dos se excretan por la vía renal y una reducción de dosis se indica en el caso de falla renal severa.

La dosis óptima de cualquier inhibidor de la acetilcolinesterasa es muy variable entre los individuos. Esta requiere tener un inicio de dosis de manera empírica, seguida por una titulación cuidadosa guiado

principalmente por la respuesta clínica. Una estrategia es empezar por la vía oral con 30 mg cada 6 horas, con aumentos progresivos cada varios días después del inicio. Raramente se llegan a necesitar dosis sobre 120 a 180 mg cada 3 a 4 horas. El riesgo de una crisis colinérgica es permanente, por lo que la mayoría de los pacientes, con una adecuada educación y su propia experiencia, son capaces de graduar las dosis de los inhibidores anticolinérgicos. Algunos pacientes se benefician con una dosis extra a la dosis convencional cuando tienen mayor actividad física. Aunque el efecto máximo de piridostigmina ocurre entre 1 y 2 horas, sus efectos benéficos pueden empezar dentro de los 30 a 45 minutos siguientes.

De este modo, cuando tenemos un paciente con disfagia significativa, administrando piridostigmina 45 a 60 minutos antes de una comida pueden ser útiles para mejorar el síntoma. La variación en la duración de acción después de una dosis dada de AChEI es variable, normalmente es de 3 a 6 horas con piridostigmina y de 2 a 4 horas para neostigmina. Las dosis para los anticolinesterásicos pueden cambiar con el tiempo, y cuando el inmunosupresión se ha iniciado, la misma dosis de piridostigmina puede tener un efecto mayor con inmunosupresor, por lo que podría reducirse la dosis o discontinuarse. Cualquier cambio en la dosis o en el intervalo de ingestión de AChEI debe ser basado en un modelo acumulativo de las observaciones subjetivas y objetivas de paciente y médico. La prueba con cloruro de edroforio normalmente no es considerada para la toma de decisiones sobre las dosis de AChEI.

Para los pacientes que presentan debilidad significativa al realizar las primeras actividades por la mañana, existen presentaciones que contienen 60 mg de liberación inmediata y 120 mg para una liberación controlada y prolongada. Aunque su uso durante el día es menos eficaz que las tabletas

de 60-mg rápidas y regulares debido a que su biodisponibilidad es aun menor. Piridostigmina tiene presentación en jarabe y es útil en el paciente pediátrico. También se encuentra disponible para la vía parenteral (intramuscular o intravenosa), útil en pacientes intubados. En estos últimos, las tabletas pueden triturarse y administrarse a través de sonda nasogástrica o sonda gastroeyunal. La Neostigmina tiene una presentación de tabletas de 15-mg, o en solución parenteral.

Aunque a menudo son eficaces los AChEIs, raramente son suficientes cuando se administran solos; la mayoría requiere además inmunosupresores como prednisona o azatioprina. Además, en los pacientes con MG con sintomatología ocular tienen una pobre respuesta.

Los efectos adversos a AChEIs ocurren en aproximadamente en un tercio de pacientes e incluso a dosis muy bajas. Algunos son consecuencia del estímulo de los receptores de acetilcolina muscarínicos, que se encuentran en los ganglios autonómicos, produciendo un incremento en la diaforesis y en la salivación, broncorrea, broncoconstricción, lacrimación, bradicardia, cólicos abdominales, y diarrea. Estos síntomas mejoran con medicamentos que bloquean al receptor muscarínico pero no al nicotínico. Pueden usarse Difenoxilato, loperamida, glicopirrolato, ipratropio, propantelina, o escopolamina. La bradicardia e hipotensión responden rara vez a la medicación oral, por lo que se prefieren preparaciones parenterales. El estímulo de los receptores de acetilcolina nicotínicos puede producir fasciculaciones del músculo y calambres. Cuando exista un aumento en la debilidad después de un aumento reciente en la dosis de los AChEI, habrá que considerarse una crisis colinérgica, por lo que es importante discontinuar los AChEIs. No se ha descrito debilidad clínica secundaria al uso crónico de estos agentes, sin embargo existe evidencia experimental en

animales con patología de unión neuromuscular secundaria a la exposición prolongada a dosis altas en comparación a las que se usan en humanos.

Así, podemos concluir que los AChEIs son útiles para el manejo sintomático de MG aunque habrá que resaltar que ellos son a menudo parcialmente eficaces. No tienen efectos adversos significativos a largo plazo. Su utilidad está limitada por la ineficacia en algunos individuos, por variaciones amplias en las dosis e intervalos requeridos en cada paciente, así como por los efectos adversos. Finalmente, no tienen efecto en la patogénesis inmunológica de la MG.

Inmunosupresión

Una gran variedad de fármacos suprime el sistema inmunológico y por consiguiente la respuesta inmune patogénica de la MG. Aunque en teoría cualquier fármaco inmunosupresor puede utilizarse en MG, en la práctica un número relativamente pequeño de agentes se usa, debido a la familiaridad con las dosis, cinética, y los efectos adversos. ^(37, 38)

Corticoesteroides

El mejor panorama en el manejo de MG inició con el uso de corticoesteroides que parecían mejorar temporalmente la correlación de la morbilidad y la mortalidad. Aunque se han usado durante años con evidencia clínica anecdótica y retrospectiva considerable que documenta su utilidad, no se han realizado estudios controlados que demuestren su beneficio. Sin embargo, esta falta de evidencia de estudios controlados es

común en el resto de terapias que actualmente están disponibles para la MG, a pesar incluso de la evidencia incontrovertible que muestra una reducción de la morbilidad y mortalidad como resultado de estas terapias. Los beneficios del uso de corticoesteroides deben ser equilibrados contra sus efectos adversos. ⁽³⁹⁾

Los mecanismos precisos por los cuales actúan los corticoesteroides en la MG son desconocidos. Probablemente induzcan múltiples efectos sobre las respuestas inmune, humoral y celular. Los niveles de anticuerpos AChR se encuentran normalmente disminuidos después de la administración del corticoesteroide, correlacionándolo simultáneamente con la mejora clínica. Estos fármacos no son inocuos, y pueden tener efectos sobre la transmisión neuromuscular. Esto se ha observado después del inicio de la terapia a altas dosis en donde en ocasiones hay un deterioro clínico del paciente en las primeras semanas.

Para los enfermos ambulatorios puede iniciarse prednisona o prednisolona. La hidrocortisona, dexametasona o la metilprednisolona a altas dosis por vía intravenosa (esta última la más utilizada), se han utilizado principalmente en el manejo de pacientes con MG hospitalizados. Es importante tener presente que la prednisona es metabolizada en el hígado, estimulando así el citocromo P 450 (hepático), sin embargo cuando se utilizan otros fármacos que se metabolizan por la misma vía como la ciclosporina, estos pueden reducir la eficacia de corticoesteroide, y requerir incremento en la dosis.

Hay muchos regímenes para administrar la terapia con corticoesteroides. La terapia con altas dosis es eficaz en estadios tempranos, sin embargo

conlleva un riesgo mayor de efectos adversos ⁽⁴⁰⁾. El empezar con corticoesteroides a dosis bajas en días alternos seguido por aumentos graduales hasta observar mejoría, reduce el riesgo de efectos adversos pero se retrasa el tiempo de mejora clínica. La estrategia más comúnmente sugerida es iniciar con 10 a 20 mg de éste fármaco e ir incrementando en forma gradual en períodos de pocos días hasta que alcance la dosis terapéutica deseada. Como una regla, se requiere una dosis no mayor a 1 mg/kg., sin embargo toda estrategia del régimen a utilizar dependerá de la situación clínica de cada paciente, con la posibilidad de reajustarse si existe alguna urgencia con los consecuentes efectos adversos. ⁽⁴¹⁾

Como se mencionó anteriormente, existen posibles complicaciones con los esquemas de esteroides a dosis altas (1 a 1.5 mg/kg), las cuales consisten en empeoramiento clínico, y llega a presentarse en el 48% de todos los pacientes sometidos a este régimen. Sólo el 10% desarrollan fatiga en los músculos respiratorios requiriendo apoyo respiratorio. Generalmente dicha afección inicia dentro de los primeros 4 a 5 días de haber iniciado el tratamiento (rango 1 a 21 días) y tiene una duración de 4 a 7 días (rango 1 a 20 días), independientemente si la terapia corticoesteroide es continuada. Existe evidencia electrofisiológica dentro de las primeras horas de la administración del corticoesteroide de deterioro en la transmisión neuromuscular, que sugiere el efecto farmacológico en la placa neuromuscular.

Por consiguiente, en los casos de MG severo, sobre todo en aquellos con deterioro bulbar significativo con compromiso respiratorio, debe iniciarse la terapia con corticoesteroides en el hospital o bajo la vigilancia estrecha del enfermo ambulatorio. Si se inicia con el corticoesteroide a dosis bajas en

días alternantes (por ejemplo, 15 a 25 mg en los días alternados) con aumentos graduales posteriores, disminuye el riesgo de empeoramiento temprano pero también induce retraso en el beneficio del fármaco. La resistencia a los corticoesteroides puede ser resultado de un estadio severo de la enfermedad, dosis subóptimas, duración del tratamiento insuficiente, incumplimiento, disminución rápida del fármaco o un diagnóstico erróneo.

En el caso de la MG ocular, los corticoesteroides, a dosis bajas, son habitualmente más eficaces que los anticolinesterásicos; incluso existen algunos estudios que sugieren que el uso de esteroides reducen el riesgo de subsecuente generalización y aumentan la posibilidad de remisión espontánea.⁽⁴²⁾

Es importante conocer el tiempo de respuesta de los corticoesteroides. Aunque el beneficio puede ocurrir dentro de un mes, existe una mejoría significativa entre los 3 y 6 meses, con el beneficio máximo entre los 4 y 9 meses. Por lo anterior, debe evaluarse la respuesta real a los esteroides en un paciente con MG por lo menos 6 meses después de haber iniciado el tratamiento.

Los efectos adversos a los esteroides son frecuentes ocurren entre el 20 al 80% de los casos, siendo más evidentes en aquellos pacientes que son tratados con dosis altas de esteroides o en los ancianos. Los efectos más frecuentes con la fascies cushinoide con aumento del peso corporal (14 a 56%), infecciones (>50%), osteoporosis (3-30%), hipertensión arterial (3-12%) y cataratas (8-26%). La diabetes no es una contraindicación absoluta para el uso de corticoesteroides, sin embargo puede provocar un descontrol en los niveles séricos de glucosa. En caso de ser empleados por lo que

deben preverse y manejarse las posibles complicaciones. A pesar de la extendida práctica, no hay ninguna evidencia que sustente el uso rutinario de bloqueadores H₂ o de los inhibidores de la bomba de protones simultáneamente con los esteroides. Para reducir el riesgo de efectos secundarios al uso de corticoesteroides, se sugiere la realización de la timectomía lo antes posible, sin embargo, en un paciente miasténico mal controlado, los riesgos propios de la timectomía son mayores que los efectos secundarios. Ante esta situación es preferible primero estabilizar al paciente con fármacos (corticoesteroides) y posteriormente reducir gradualmente la dosis hasta la timectomía.⁽⁴³⁾

Azatioprina

Comparado con otros agentes inmunosupresores, la azatioprina es una droga inmunosupresora relativamente débil. Inhibe la síntesis de purinas y es metabolizada por la oxidasa xantina. El mecanismo exacto de acción es desconocido pero probablemente esta involucrado con la supresión celular y humoral mediando así la respuesta patogénica inmune. Una estrategia para iniciar el tratamiento es comenzar con 50 mg por día, con aumento semanal de 50 mg hasta llegar a una dosis terapéutica (generalmente el rango se calcula de 2 a 3.5 mg por el kg por día). Se administra como monodosis por las mañanas, aunque si los efectos gastrointestinales son importantes, entonces la dosis puede ser dividida. El fármaco se absorbe bien con concentraciones máximas séricas que aparecen a 1 o 2 horas. Debe tenerse en consideración que el alopurinol inhibe la oxidasa xantina, por lo que si se utilizarán ambos medicamentos, la dosis de azatioprina deberá reducirse (normalmente 0.5-1 mg/kg por día) y tener control estricto con estudios de laboratorios.

En el caso de la azatioprina el inicio de la respuesta puede tomar de 2 a 19 meses, mostrando sus máximos beneficios a partir del 6°. al 24°. mes de iniciado el tratamiento. Este es el principal motivo por el cual no se considera este fármaco como inmunosupresor de primera línea. Existen estudios que sugieren que la combinación de azatioprina con corticosteroides pueden tener efectos sinérgicos y anticipar con ello el inicio de la respuesta inmunosupresora.

Los efectos adversos de la azatioprina se presentan aproximadamente en una tercera parte de los pacientes con MG (10 a 54%). En algunas series, 10 a 25% de los pacientes no pudieron concluir el tratamiento con azatioprina por la toxicidad gastrointestinal, hematológica y hepática. En todos estos pacientes la susceptibilidad a procesos infecciosos incrementaron. La sintomatología gastrointestinal se presentó principalmente al inicio de la terapia por lo que se sugiere reducir la dosis, consumirla con alimentos o fraccionar la dosis. La hepatotoxicidad es relativamente común, generalmente es de intensidad leve y es reversible. Puede haber elevación de las transaminasas de más de 2 veces por arriba del límite superior del valor normal, por lo que se sugiere disminuir la dosis y continuar con monitorización sérica de las enzimas hepáticas. Cuando estas continúen incrementando la azatioprina deberá ser discontinuada. Algunos autores sugieren que para evitar la hepatotoxicidad, se debe iniciar este fármaco a dosis de 25 mg diarios e ir incrementando la dosis cada 2 semanas o cada mes hasta llegar a las dosis terapéuticas. En estas situaciones debe considerarse que los beneficios de inmunosupresión se retrasarán.

La supresión de la médula ósea es esperada y esta en relación a la dosis que se administre al paciente, por lo que un incremento del volumen corpuscular de las células rojas puede correlacionarse con los beneficios que tiene el paciente. Sin embargo, una mielosupresión excesiva, con neutropenia o trombocitopenia podría contraindicar la continuidad del tratamiento. La linfopenia también es común, por lo que una reducción en el conteo de los linfocitos absolutos puede requerir reducción de la dosis. Esta se hará hasta que la biometría muestre un conteo de células blancas cerca del límite inferior del rango normal, o que cuando el conteo de los neutrófilos sea cercano a $1 \times 10^9/L$.

Los efectos secundarios a nivel hepático o hematológico puede aparecer en cualquier momento y generalmente son reversibles disminuyendo o descontinuando el medicamento. Efectos menos comunes son rash, alopecia o pancreatitis. Por otro lado, el uso de azatioprina en forma crónica puede condicionar la presencia de tumores malignos como linfoma u otros a nivel dermatológico. Estos han sido observados en pacientes con esclerosis múltiple, trasplante de riñón, etc., no se han correlacionado con MG, por lo que su uso es controversial. Por su parte, el uso de este inmunosupresor en el embarazo no ha demostrado incrementar su teratogenicidad, por lo que algunos autores sugieren continuar su uso durante la gestación. En términos generales la azatioprina es utilizada en pacientes quienes muestran intolerancia a los corticoesteroides y permiten una más rápida y exitosa reducción de estos.

Ciclosporina

Aunque es uno de los inmunosupresores menos usados, la ciclosporina es uno de los pocos tratamientos que tiene estudios controlados aleatorizados

que han demostrado su eficacia en la MG. Estos indican que su acción es Interferir en la activación de linfocitos T (cooperadores), así como en la inhibición de linfocitos B. También además de reduce anticuerpos contra receptores de acetilcolina.

La ciclosporina es generalmente utilizada cuando los tratamientos de primera línea han fracasado o están contraindicados. La dosis inicial es de 2 a 5 mg/kg (carne magra de peso corporal) fraccionada en dos (cada 12 hrs.), individualizando la dosis, ya que la concentración sérica debe de ser de 100 a 150 ng/ml. Con una concentración sérica mayor tendríamos una pronta mejoría, sin embargo aumenta con ello el riesgo de toxicidad. Los picos de concentración de la droga ocurren dentro de 1.3 a 4 horas después de la administración. Se metaboliza a nivel hepático por el sistema citocromo P450. Se deben restringir los medicamentos que inhiban este sistema ya que el riesgo de toxicidad es mayor (ej. Antibióticos macrólidos, jugos de uva).

Los resultados son observados en el primer o segundo mes de iniciado el tratamiento, presentando beneficios significativos entre el tercer a quinto mes, sólo que el riesgo de toxicidad es mayor que los otros agentes. Esta condición obliga en repetidas ocasiones a la suspensión del mismo.

Los efectos secundarios están íntimamente relacionados con la dosis, e incluyen nefrotoxicidad e hipertensión. Otros efectos secundarios son hepatotoxicidad, hirsutismo, náuseas, hiperplasia gingival, temblor, cefalalgia, neuropatía y trastornos psiquiátricos. Las contraindicaciones relativas para

el uso de este fármaco es falla renal preexistente, hipertensión descontrolada y disfunción hepática significativa.

Ciclofosfamida

Es el menos utilizado en la MG. Este fármaco interfiere con la síntesis de DNA y preferentemente suprime a los linfocitos B. Teóricamente es una ventaja para los desórdenes que son mediados por anticuerpos, como la MG. Ha sido utilizado en pacientes con MG refractaria a otros agentes inmunosupresores. La dosis diaria es de 1.5 a 5 mg/kg en forma oral, aunque los bolos intravenosos mensuales pueden resultar menos tóxicos. Fue utilizada en pacientes con síndrome miasténico tipo Eaton Lambert, en quienes fueron empleadas dosis altas con requerimiento de trasplante de médula en forma constante. Los estudios hasta el momento muestran que el 70 al 86% con MG tienen mejoría al año de iniciado el tratamiento y ello fomenta que el paciente lo abandone con frecuencia.

Los efectos adversos son comunes e incluyen mielosupresión excesiva, hepatotoxicidad, alopecia, pancitopenia, náuseas, vómito, vértigo, mayor susceptibilidad a infecciones, fibrosis vesical, fibrosis intersticial pulmonar y cistitis hemorrágica. También incrementa el riesgo para carcinoma vesical y hematopatías malignas. A altas dosis también pueden condicionar toxicidad cardíaca, es teratogénico y favorece a largo tiempo con problemas de fertilidad.

Otros inmunosupresores

El mofetil micofenolato es un potente inmunosupresor que reduce la síntesis de las purinas en los linfocitos B y T activados, además de inhibir su proliferación. Se utiliza en la MG desde 1998, año en que se descubrió y desde entonces ha mostrado beneficios en pequeños estudios abiertos en como adyuvante con el esteroide, mostrando mejoría en la sintomatología de pacientes con MG. ⁽⁴⁴⁾

Tratamientos temporales

En aquellas situaciones donde existe deterioro rápidamente progresivo de la debilidad, especialmente cuando involucra bulbo o músculos respiratorios, y donde dadas las prolongadas latencias de los beneficios con cualquier inmunosupresor, existen dos terapias que ayudan al tratamiento temporal, estas son las inmunoglobulinas (IgIV) y la plasmaféresis, teniendo con esto mejoría temporal.

Plasmaféresis

Actualmente se conocen los beneficios de estos procedimientos. Reduce la titulación de anticuerpos séricos cerca del 50 al 70% y con ello una mejoría de la transmisión neuromuscular. Cada recambio remueve aproximadamente el 60% de los componentes séricos, por lo que el hecho de realizar entre 3 a 5 sesiones, obtendremos una remoción de los componentes serológicos cerca del 93 al 99%, en especial de IgG, que son los principales anticuerpos contra los receptores de acetilcolina. Estos últimos tienen una vida media de 21 días. Entonces al paciente con

afección bulbar y/o respiratoria, o en aquellos que se quiere realizar manejo perioperatorios previos a la timectomía para reducir el riesgo de complicaciones trans o postquirúrgicas, se programan para 3 a 5 sesiones. En cada sesión se extrae el 5% del peso corporal (50 mL/kg) y se realiza cada 3 a 10 días. No hay estudios aleatorizados que comprueben la eficacia de este procedimiento. Otras indicaciones que se ha observado efectividad, es en el paciente MG seronegativo y en el paciente que se encuentra iniciando esteroide a dosis altas para prevenir el deterioro neurológico. (45)

Después de un recambio con plasmaferésis, se encuentra mejoría electrofisiológica dentro de las 24 hrs después del procedimiento. Los beneficios clínicos se inician al segundo a décimo día, y estos se encuentran en el 60 a 88% de los pacientes con MG. La duración de la mejoría es variable, tiene un rango de 2 a 8 semanas. Se sugiere este procedimiento pretimectomía, disminuyendo con esto el tiempo de apoyo ventilatorio. La falta de respuesta a este tratamiento se explica por la fijación del complemento en la placa terminal.

Los estudios que comparan IgIV con plasmaféresis muestran beneficios similares, aunque como es sabido la IgIV tiene menos efectos adversos. Los efectos secundarios son principalmente debidos a un difícil accesos venoso que condicione neumotórax, el cual ocurre en el 12 al 40% de los casos. Otros efectos adversos que suceden en 2 al 10% es hipotensión, taquicardia, fiebre, náuseas, vómito, hipocalcemia inducida por citratos, hipoalbuminemia, trombocitopenia, y finalmente, sangrado o trombosis venosa relacionados con el catéter.

Inmunoglobulina intravenosa

La IgIV es una de las más recientes adiciones a la terapia del paciente con MG. La IgIV es preparada del plasma de numerosos donadores sanos, siendo rigurosamente elaborada y rastreada de numerosos agentes potencialmente infecciosos. El principal componente de la IgIV es la IgG misma. Después de la infusión, la vida media de la IgG es aproximadamente 21 días (rango 12 a 45 días). Hasta el momento no hay evidencia que sustente un esquema específico para la MG. Los esquemas actuales son regímenes que se utilizan en la púrpura trombocitopénica idiopática, y consiste en administrar 2 g/kg (dosis total) dados en 2 a 5 días. Los estudios abiertos, muestran mejoría en el 50 al 87% de los pacientes con MG. Estos se han observado en los primeros 4 días después de haber administrado el fármaco, con una durabilidad de 40 a 106 días. El principal problema es el costo de la IgIV lo que condiciona que pocas instituciones, al menos en nuestro país la usen. ⁽⁴⁶⁾

Hasta el momento se ignora el mecanismo por el cual actúa la IgIV en la MG. Se piensa que regula la producción de anticuerpos contra receptores de acetilcolina. Esto está basado en un moderado decremento de los anticuerpos. La frecuencia de efectos adversos es altamente variable y oscila entre 0 a 80%, presentándose durante o inmediatamente después de la infusión. Entre ellos se citan: hipercoagulabilidad, exacerbación de falla renal preexistente, incremento en la viscosidad sérica, deficiencia de IgA y el consecuente incremento de procesos infecciosos. Se han descrito también migraña y anafilaxia.

Timectomía

Aunque la timectomía es aceptada en el tratamiento de la MG, el papel exacto que juega este procedimiento continua siendo controversial ^(47, 48). Los debates incluyen desde el lugar donde es hecho el procedimiento, hasta cómo debe realizarse el mismo. ⁽⁴⁹⁾ Aunque es ampliamente practicado, no existen estudios aleatorizados que muestren la eficacia de la timectomía en MG. Algunos autores muestran con evidencia epidemiológica que la morbilidad y mortalidad mejoran tras la timectomía, lo anterior considerando de que el timo es un elemento que interviene en la patogénesis de la entidad. Incluso, en pacientes que se realiza de manera temprana la timectomía, y que radiológicamente no hay evidencia de lesión, la microscopía ha demostrado hiperplasia tímica. En las presentaciones tardías, la incidencia de timoma es del 30%. La indicación más aceptada para la timectomía son aquellos pacientes seropositivos con MG de presentación temprana y de afección generalizada, o bien en aquellos pacientes quienes tienen timoma. En estos últimos, a pesar de la remoción tímica, la mejoría clínica no es tan evidente. Se ha descrito que un 34 a 46% de pacientes con Mg de presentación temprana llegan a presentar una remisión completa dentro de los primeros 2 a 5 años de timectomizados. ^(50, 51, 52) Otros 33 a 40% muestran mejoría significativa, principalmente aquellos que tienen largo tiempo de evolución y en donde la posibilidad de remisión es lejana. También se ha observado que las mujeres con afección severa tienen mejor respuestas que el género masculino de afección leve. No así, en los pacientes con MG ocular prácticamente no se modifica el cuadro clínico. ^(53, 54, 55, 56, 57, 58)

Actualmente permanece controversial el uso de sesiones de plasmaféresis o el uso de inmunoglobulinas pretimectomía, por lo que estudios recientes

se enfocan a la utilidad real de estos procedimientos. Del mismo modo, la técnica de abordaje es controversial ya que la incisión cervical suele ser menos agresiva; sin embargo la transtorácica tiene la ventaja de tener un mejor campo de remoción del timo, disminuyendo con esto la posibilidad de dejar tejido residual.

JUSTIFICACIÓN

La Miastenia Gravis es una enfermedad autoinmune, progresiva y discapacitante que afecta predominantemente a adultos jóvenes en edad reproductiva y económicamente activa. En población joven se asocia frecuentemente con hiperplasia tímica, mientras que en el adulto mayor se relaciona con neoplasias malignas del timo (timoma).

La timectomía como alternativa terapéutica para miastenia gravis, promete mejoría en la evolución neurofuncional a mediano y largo plazo. Estudios recientes han sugerido la realización de plasmaféresis previa a la timectomía, ya que se ha observado disminución en la frecuencia de crisis miasténicas postquirúrgicas y mejoría neurofuncional a menor plazo que con otros esquemas terapéuticos.

Considerando que los resultados hasta el momento no han sido definitivos, es necesaria la realización de estudios que sustenten estas teorías. Lo anterior permitirá ofrecer la mejor alternativa terapéutica que proporcione mayor funcionalidad neurológica del paciente miasténico; sin perder de vista la trascendencia de los resultados, considerando la edad de presentación de la enfermedad (edad productiva y reproductiva) y la discapacidad progresiva que gene

OBJETIVOS

Objetivos generales

- Evaluar la eficacia de la timectomía en paciente con mistenia gravis mediante la aplicación de escalas neurofuncionales (Clasificación de Osserman y Escala de Actividades de la Vida Diaria para Miastenia Gravis) al mes y a los 6 meses del procedimiento quirúrgico.
- Evaluar la evolución farmacológica de pacientes con Miastenia Gravis timectomizados.

Objetivos específicos:

- Determinar si la timectomía permite modificar y/o disminuir el tratamiento farmacológico.
- Establecer si existe relación entre el tiempo en que se realiza la timectomía y la mejoría clínica del paciente.
- Determinar el tiempo transcurrido entre el establecimiento del diagnóstico y la realización de la timectomía como probable factor modificante de respuesta a timectomia.
- Identificar la patología tímica más frecuente en los pacientes estudiados y compararla con la literatura.
- Identificar si la naturaleza de la patología tímica influye en la respuesta a la timectomía.

- Correlacionar los hallazgos radiológicos (preoperatorios) con los hallazgos histopatológicos para determinar la utilidad de estos en el diagnóstico de patología tímica.
- Determinar la frecuencia de complicaciones pre, trans y post-quirúrgicas del paciente timectomizado.

HIPOTESIS

- La timectomía mejora la evolución clínica y farmacológica de pacientes con miastenia gravis autoinmune.
- La edad es un factor modificante de la respuesta a la timectomía en paciente con miastenia gravis.
- La naturaleza de la patología tímica modifica la respuesta a la timectomía en pacientes con miastenia gravis.
- Las complicaciones pre, trans y postoperatorias en pacientes timectomizados con miastenia gravis son poco frecuentes en nuestro medio.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, longitudinal, descriptivo y observacional en el que se revisaron 25 expedientes y pacientes diagnosticados con miastenia gravis entre Enero de 1999 y Marzo del 2004 del servicio de Neurología Clínica del Hospital General de México O.D., que cumplieron con los criterios de inclusión. Con la intención de comparar la evolución clínica de los pacientes antes y después de la timectomía, fueron evaluados mediante la Clasificación de Osserman en tres momentos distintos (antes de la timectomía, 1 mes y 6 meses después de la misma). Tal evaluación incluyó la revisión del estado clínico del paciente mediante las notas de evolución del expediente clínico, así como la revisión clínica del paciente. De la misma forma, los pacientes fueron evaluados mediante la Escala de Actividades Diarias para Miastenia Gravis en dos momentos del periodo postquirúrgico (al mes y a los seis meses). Para evaluar la evolución farmacológica se compararon las dosis y número de fármacos administrados antes y después de la timectomía.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico clínico y paraclínico de miastenia gravis secundaria a patología del timo (hiperplasia tímica, timoma maligno, timo en involución, entre otros) que se sometieron a timectomía mediante las diferentes técnicas de abordaje quirúrgico para la remoción de la glándula. Con expediente clínico y seguimiento médico en el servicio de Neurología del Hospital General de México de 1999 a 2004.

Criterios de exclusión:

- Pacientes que no reunieron criterios clínicos y paraclínicos de miastenia gravis.
- Pacientes con miastenia gravis secundaria a patología no tímica (hiper – hipotiroidismo, farmacológica, etc).
- Pacientes con diagnóstico de miastenia gravis tímica, no timectomizados aún.
- Pacientes timectomizados sin seguimiento médico por el Servicio de Neurología Clínica.

VARIABLES EN ESTUDIO:

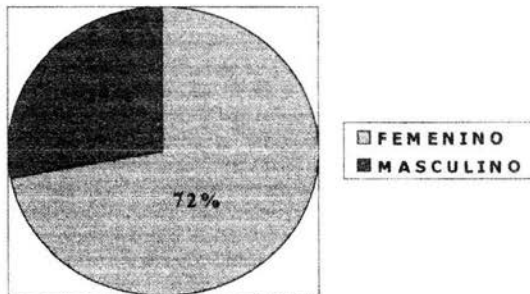
- 1.- Género
- 2.- Edad
- 3.- Tiempo en que se estableció el diagnóstico de miastenia gravis a partir del inicio de la sintomatología
- 4.- Métodos diagnósticos
- 5.- Hallazgos radiológicos en la tomografía de tórax
- 6.- Tiempo en que se realizó la timectomía una vez diagnosticado el paciente
- 7.- Resultados histopatológicos de la timectomía
- 8.- Estadificación según la Clasificación de Osserman Modificada en el período prequirúrgico, así como en el postquirúrgico mediato y tardío (al mes y a los 6 meses)
- 9.- Estadificación según la Escala de Actividades Diarias para Miastenia Gravis en el período postquirúrgico mediato y tardío (al mes y a los 6 meses).
- 10.- Tratamiento farmacológico en el período prequirúrgico y postquirúrgico mediato y tardío (al mes y a los 6 meses).
- 11.- Complicaciones pre-trans y post-timectomía

RESULTADOS

Características de la muestra

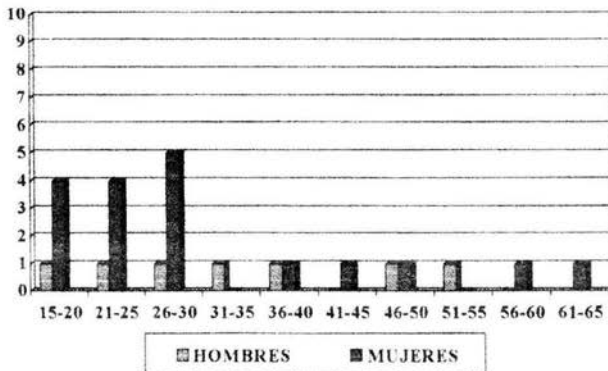
La muestra fue conformada por 25 pacientes con diagnóstico de Miastenia Gravis de los cuales, 18 pertenecieron al género femenino (72%) y 8 al masculino (28%). (*Grafica 1*).

GRÁFICA 1
FRECUENCIA POR GÉNERO
(n = 25)



En cuanto a la distribución por grupo etáreo, la media fue de 31.72 años (rango de 18 a 65), con la mayor prevalencia entre los 15 a 30 años para el género femenino, y para el masculino sin predominio de rango. (*Gráfica 2*)

GRÁFICA 2
DISTRIBUCIÓN POR GRUPOS DE EDAD
(n= 25)



El diagnóstico se estableció mediante la clínica y estudios paraclínicos complementarios (prueba farmacológica con neostigmina, pruebas de estimulación repetitiva, determinación sérica de anticuerpos contra receptores de acetilcolina, TAC de tórax y perfil tiroideo). Con estos elementos el diagnóstico de la enfermedad se logró establecer en promedio a los 24.84 meses, con un rango de 1 a 84 con respecto al inicio de la enfermedad.

Una vez establecido el diagnóstico, la realización de la timectomía se efectuó en un promedio de 4.32 meses, con un rango de 1 a 19 meses.

Valoración Prequirúrgica (Clasificación de Osseman)

El estado clínico de los pacientes fue evaluado mediante la Clasificación de Osseman previo a la timectomía, clasificándose como sigue:

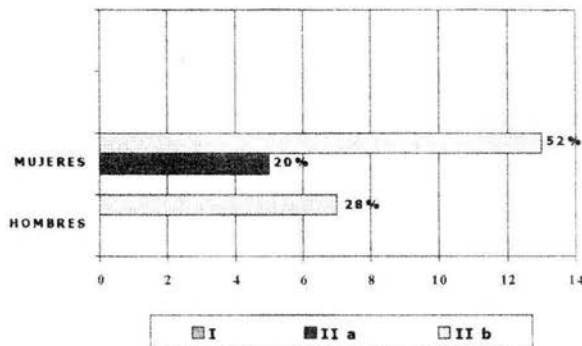
Estadio I: 0/25. No existieron pacientes clasificados en este estadio

Estadio IIa: mujeres (5/25) igual a 20% , hombres 0/25 igual a 0%

Estadio IIb: mujeres (13/25) igual a 52%, hombres (7/25) igual a 28%

(Gráfica 3)

GRÁFICA 3
CLASIFICACIÓN DE OSSEMAN
(PRE - QUIRÚRGICO)
n= 25



Valoración postquirúrgica al mes

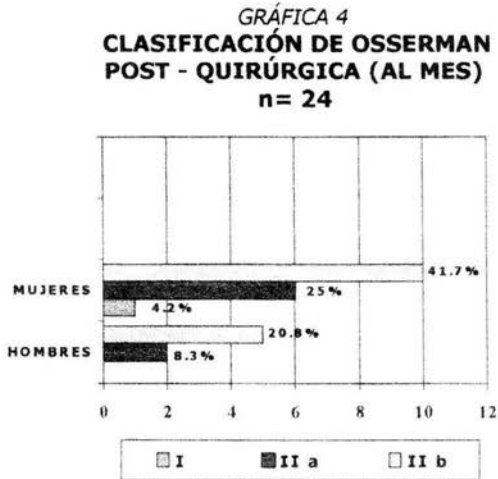
En la reevaluación con la Clasificación de Osseman un mes después de la timectomía los resultados fueron los siguientes:

Estadio I: mujeres (1/24) igual al 4.2%

Estadio IIa: mujeres (6/24) igual a 25%, hombres (2/24) igual a 8.3%

Estadio IIb: mujeres (10/24) igual a 41.7%, hombres (5/24) igual a 20.8%

(Gráfica 4).



Estos cambios muestran que en el grupo de hombres, 2 se reclasificaron de estadio IIb a IIa. En el caso de las mujeres aparece una como estadio I; sólo una se reclasificó de IIb a IIa, y finalmente para el grupo de mujeres que habían sido clasificadas con estadio IIb, solo se observó disminución de 13 a 10.

Valoración postquirúrgica a los 6 meses

En la reevaluación a los 6 meses posteriores a la timentomía mediante la Escala de Osserman los resultados fueron los siguientes:

Sin sintomatología: mujeres (1/24) igual a 4.2%

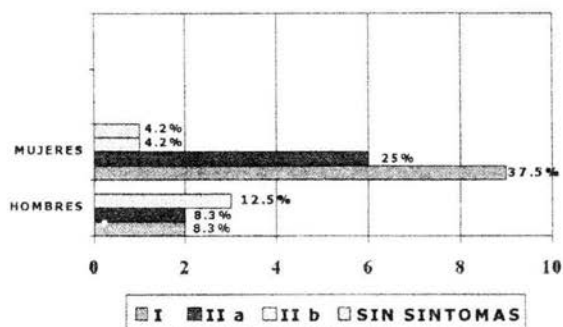
Estadio I: mujeres (9/24) igual a 37.5%, hombres (2/24) igual a 8.3%

Estadio IIa: mujeres (6/24) igual a 25%, hombres (2/24) igual a 8.3%

Estadio IIb: mujeres (1/24) igual a 4.2%, hombres (3/24) igual a 12.5%

(Gráfica 5)

GRÁFICA 5
CLASIFICACIÓN DE OSSERMAN
POST - QUIRÚRGICO (A LOS 6 MESES)
n= 24



Evaluación postquirúrgica con la Escala de Actividades de la Vida Diaria para Miastenia Gravis.

Al mes (HOMBRES)

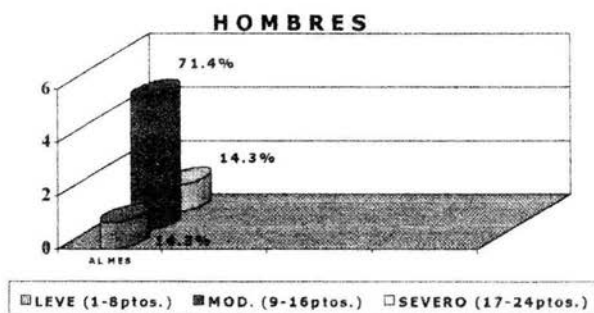
Del mismo modo, los pacientes fueron evaluados un mes posterior a la timectomía mediante la Escala de Actividades Diarias para MG, encontrando los siguientes resultados en el grupo de hombres:

Leve (1-8 puntos): 1/7 igual a 14.3%

Moderada (9-16 puntos): 5/7 igual a 71.4%

Severa (17-24 puntos): 1/7 igual a 14.3% (Gráfica 6)

GRÁFICA 6
ESTADIFICACIÓN FUNCIONAL POST - QUIRÚRGICA
SEGÚN LA ESCALA DE ACTIVIDADES DIARIAS
PARA MG (AL MES)
(n= 7)



Evaluación postquirúrgica con la Escala de Actividades de la Vida Diaria para Miastenia Gravis.

A los 6 meses (HOMBRES)

Al ser reevaluados mediante la Escala de Actividades Diarias para MG a los 6 meses de la timectomía, se encontraron los siguientes resultados:

Leve (1-8 puntos): 4/7 igual a 57.1%

Moderada (9-16 puntos): 3/7 igual a 42.9%

Severa (17-24 puntos): 0/7 igual a 0%. (**Gráfica 7, Tabla 6**)

GRÁFICA 7
**ESTADIFICACIÓN FUNCIONAL POST - QUIRÚRGICA
 SEGÚN LA ESCALA DE ACTIVIDADES DIARIAS
 PARA MG (A LOS 6 MESES)**
 (n= 7)

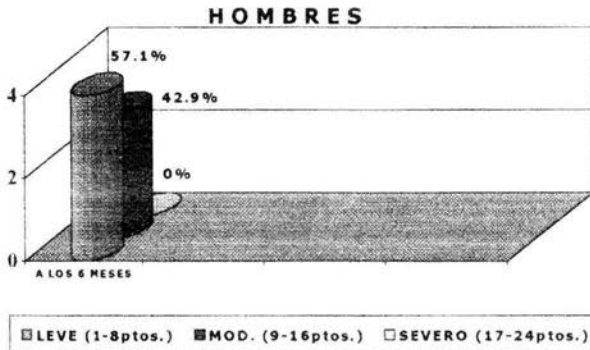


Tabla 6
HOMBRES (n= 7)

EADMG	Al mes	A los seis meses
Leve	1	4
Moderada	5	3
Severa	1	0

* EADMG: Escala de Actividades diarias para Miastenia Gravis

Evaluación postquirúrgica con la Escala de Actividades de la Vida Diaria para Miastenia Gravis.

Al mes (MUJERES)

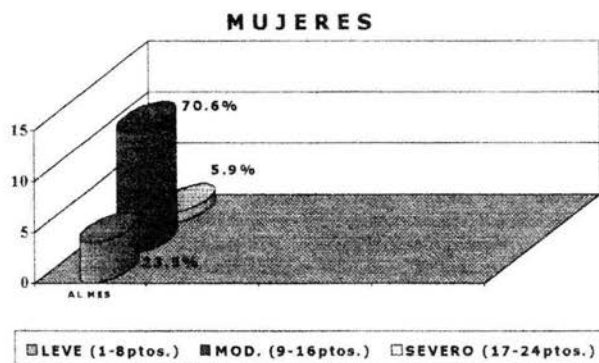
En el caso de la evaluación de las mujeres con esta misma Escala los resultados fueron los siguientes:

Leve (1-8 puntos): 4/17 igual a 23.5%

Moderada (9-16 puntos): 12/17 igual a 70.6%

Severa (17-24 puntos): 1/17 igual a 5.9% (**Gráfica 8**)

GRÁFICA 8
ESTADIFICACIÓN FUNCIONAL POST - QUIRÚRGICA
SEGÚN LA ESCALA DE ACTIVIDADES DIARIAS
PARA MG (AL MES)
(n= 17)



Evaluación postquirúrgica con la Escala de Actividades de la Vida Diaria para Miastenia Gravis.

A los 6 meses (MUJERES)

Al ser reevaluadas mediante la Escala de Actividades Diarias para MG a los 6 meses de la timectomía, se encontraron los siguientes resultados:

Leve (1-8 puntos): 16/17 igual a 94.1%

Moderada (9-16 puntos): 1/17 igual a 5.9%

Severa (17-24 puntos): 0/17 igual a 0% (*Gráfica 9, Tabla 7*)

GRÁFICA 9
ESTADIFICACIÓN FUNCIONAL POST - QUIRÚRGICA
SEGÚN LA ESCALA DE ACTIVIDADES DIARIAS
PARA MG (A LOS 6 MESES)
(n= 17)

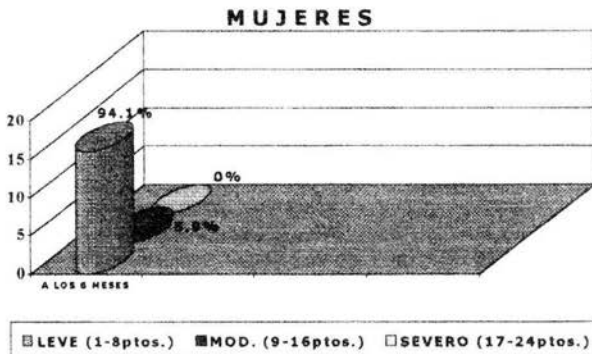


Tabla 7
 MUJERES (n= 17)

EADMG	Al mes	A los seis meses
Leve	4	16
Moderada	12	1
Severa	1	0

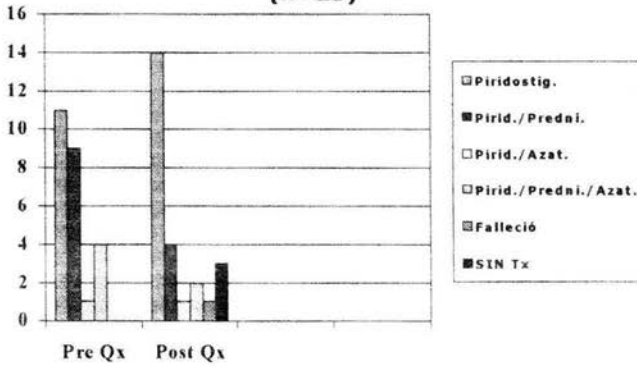
* EADMG: Escala de Actividades diarias para Miastenia Gravis

Evolución farmacológica

En cuanto al tratamiento farmacológico, antes de la realización de la timectomía el 44% de los pacientes (11/25) recibía solo piridostigmina, el 36% (9/25) piridostigmina y prednisona, el 4% (1/25) piridostigmina y azatioprina; y finalmente el 16% (4/25) piridostigmina, prednisona y azatioprina.

Una vez realizada la timectomía los resultados fueron: 56% de los pacientes (14/24) recibía solo piridostigmina, el 16% (4/24) piridostigmina y prednisona, el 4% (1/24) piridostigmina y azatioprina, el 8% (2/25) piridostigmina, prednisona y azatioprina. En este grupo la muestra se redujo por la defunción de una mujer (previamente comentada), sin embargo, destaca en este momento que 3/24 pacientes (4%) permitieron la suspensión de fármacos por mejoría clínica. (**Gráfica 10**).

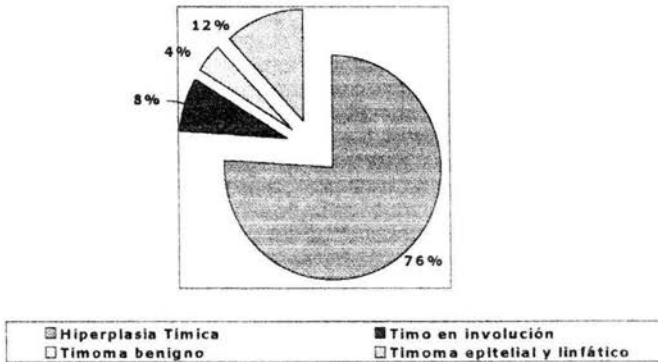
GRÁFICA 10
**TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO
 PRE Y POST - TIMECTOMÍA
 (n=25)**



Estudio histopatológico

Los diagnósticos etiológicos según los resultados histopatológicos fueron los siguientes: hiperplasia tímica en 19/25 (76%), timoma epitelial y linfático en 3/25 (12%), timo en involución en 2/25 (8%) y timoma benigno en 1/25 (4%). Cabe hacer mención que en los tres casos reportados como timoma epitelial y linfático el rango de edad fue entre los 47 y 65 años, dos de ellos hombres y una mujer. (**Gráfica 11**).

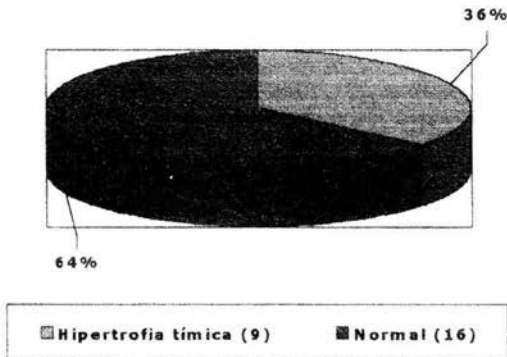
GRÁFICA 11
**ETIOLOGÍA SEGÚN LOS REPORTES
 HISTOPATOLÓGICOS**
 (n= 25)



Hallazgos tomográficos Vs. histopatológicos

Al tratar de determinar si existía correlación entre el diagnóstico tomográfico y el histopatológico se encontró que ésta no existe puesto que los diagnósticos tomográficos reportaron que sólo en 9/25 pacientes (36%) había hipertrofia tímica, y en los 16 restantes (64%) la tomografía se reportó normal. (*Gráfica 12*).

GRÁFICA 12
DIAGNÓSTICO TOMOGRÁFICO
 (n= 25)



Complicaciones

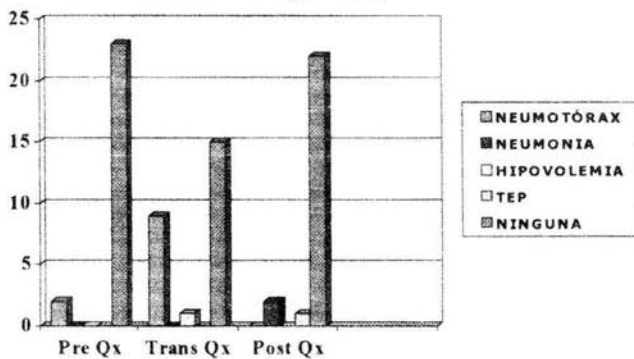
En cuanto a la presencia de complicaciones pre, trans y post quirúrgicas los resultados fueron los siguientes:

Pre quirúrgicas: neumotórax en 2/25 (8%), ocurriendo estos durante la colocación de catéter central para realización de plasmaféresis (2/8 pacientes que se les realizó este procedimiento). Sin complicaciones durante este período 23/25 (92%).

Trans quirúrgicas: neumotórax en 9/25 (36%), hipovolemia 1/25 (4%), sin complicaciones durante este período 15/25 (60%).

Post quirúrgicas: neumonía 2/25 (8%), tromboembolia pulmonar (TEP) 1/25 (4%), sin complicaciones durante este periodo 22/25 (88%). (**Gráfica 13**).

GRÁFICA 13
FRECUENCIA DE COMPLICACIONES PRE, TRANS
Y POST- QUIRÚRGICAS
(n= 25)



En cuanto a la realización de plasmaféresis, ésta se realizó en 7/25 pacientes (28%), siendo el 71% mujeres y el 29% hombres. En términos generales solo 2 tuvieron complicaciones secundarias al propio procedimiento representando el 29%.

Con relación a los días de estancia hospitalaria en la Unidad de Cuidados Intensivos el promedio fue de 3. Y en cuanto al apoyo ventilatorio con

ventilador mecánico de volúmen el 80% requirió menos de 24 horas, el 12% de 24 a 48 horas, y el 8% restante más de 48 horas.

DISCUSIÓN

La miastenia gravis (MG), es la más común y mejor comprendida de las enfermedades en las que se observa un defecto primario de la transmisión neuromuscular secundaria a un proceso autoinmune. El desarrollo de tratamientos sintomáticos, inmunosupresores, plasmaféresis, inmunoglobulinas, así como el desarrollo de nuevas técnicas quirúrgicas para la realización de timectomía; han permitido que el índice de morbimortalidad descienda hasta el 7% o menos de la población total.

La timectomía constituye una alternativa terapéutica con la que se pretende la mejoría clínica y funcional; y si es posible, la remisión permanente de la enfermedad. Por el momento, se han realizado estudios no aleatorizados y retrospectivos que sugieren que la mejoría clínica se logra en un 34 a 46% de los casos, basado en un seguimiento de 2 a 5 años. En México, existen pocas publicaciones al respecto.

Un método de evaluación clínica para el paciente miasténico es mediante la Clasificación de Osserman, la cual permite conocer indirectamente el estado funcional del paciente. En este estudio, el 80% los pacientes se clasificaron previo a la timectomía dentro del estadio IIb (miastenia moderadamente generalizada con afección esquelética y bulbar grave, pero sin crisis; teniendo una respuesta a fármacos poco satisfactoria). El 20% restante correspondió al estadio IIa.

Al realizar la primera reevaluación (al mes postimectomía), los cambios traducen mejoría clínica mínima y no fueron considerables, incluso se registró una defunción en el grupo de mujeres en el postoperatorio inmediato.

Una vez realizada la timentomía se observó que en el seguimiento postoperatorio tardío (6 meses), el 45.8% de los pacientes se reclasificaron ya como estadio I, el 33.5% como estadio IIa, el 17.7% como IIb. Incluso un 4.2% se refirió asintomático. A diferencia de lo ocurrido en el postoperatorio mediano (1 mes) en el que persistió el 62.5% como estadio IIb. Lo anterior permite inferir que a mayor tiempo de transcurrido el evento postquirúrgico será más evidente la mejoría clínica y funcional, por lo que se requieren estudios con seguimiento a largo plazo. La realización de plasmaféresis previa a la timentomía, no mostró beneficios considerables en la evolución clínica del paciente (al mes y a los 6 meses).

De acuerdo a la evaluación mediante la Escala de Actividades Diarias para Miastenia Gravis, existe correlación con los resultados obtenidos mediante la Clasificación de Osserman con relación a la mejoría funcional y clínica del paciente. Es decir, mientras que un mes después de la cirugía el 71.4% se clasificaron con deterioro moderado, y el 14.3% como leve; a los 6 meses el 57.1% se reclasificaron como leve, el 42.9% como moderado y no hubo pacientes con disfunción severa. Con lo anterior podemos nuevamente inferir que la mejoría funcional postquirúrgica será observada en el seguimiento a largo plazo.

Específicamente en el grupo de hombres, a un mes de la timentomía dos terceras partes se encontraban clasificados con un déficit funcional de

moderado a severo; sin embargo seis meses después de la cirugía más de la mitad se encontraba ya clasificada como leve, y mejor aún, ningún paciente clasificado como severo.

Con respecto al grupo de mujeres, un mes después de la timectomía más de dos terceras partes se encontraban clasificadas como moderadas; sin embargo, llama la atención que seis meses después el 94% de ellas se reclasificó como leve y ninguna como severa.

Pese a que la literatura sugiere para el establecimiento del diagnóstico la realización de estudios paraclínicos complementarios, entre ellos la TAC de tórax; esta investigación permite concluir que su utilidad es pobre considerando su baja sensibilidad diagnóstica (36%) para patología tímica que condicione miastenia. Su uso debe limitarse probablemente solo como herramienta para el cirujano de tórax en cuanto a la planeación del abordaje quirúrgico.

En cuanto a la realización de plasmaféresis, esta se realizó en 8 de los 25 pacientes, presentando dos de ellos (25%) como complicación única neumotórax. Este procedimiento no demostró diferencias en relación con la mejoría clínica ni funcional entre ambos grupos. Por lo anterior, no es pertinente sugerir este procedimiento como alternativa terapéutica en el preoperatorio inmediato. Como se ha mencionado, a pesar de que se sugiere su uso en este periodo para disminuir la posibilidad de exacerbación de la enfermedad en el período postquirúrgico, sus efectos terapéuticos serán teóricamente observados con mayor frecuencia en el mediano plazo, situación que no ocurrió en este estudio.

En general, puede establecerse entonces que las complicaciones en cualquiera de los momentos descritos (pre, trans y post quirúrgicas) ocurrieron en 13/25 (52%); y que el momento más frecuente fue durante el evento quirúrgico (40%).

CONCLUSIONES

Los hallazgos del presente estudio fueron compatibles con lo reportado en la literatura internacional con respecto al género y a la edad de presentación de la enfermedad.

En relación con los resultados de la Clasificación de Osseman, se puede inferir que a mayor tiempo de transcurrido el evento quirúrgico será más evidente la mejoría clínica del paciente, sin embargo se requieren estudios con seguimiento a largo plazo (más de dos años) que permitan una visión más amplia de los beneficios del procedimiento.

Los resultados de la Escala de Actividades Diarias del paciente con Miastenia Gravis son similares, mostrando mejoría funcional mínima al mes y mejoría considerable a los 6 meses. Del mismo modo, podemos inferir que si a los 6 meses de la timectomía ningún paciente se clasifica como severo, probablemente a un plazo mayor incrementa el número de pacientes con esta condición, o bien haya mejoría progresiva. En síntesis, a pesar de que ambas escalas de evaluación permiten la estadificación clínica del paciente, es conveniente una reevaluación tardía (aproximadamente 5 años después de la timectomía) con la intención de precisar el impacto final del procedimiento.

En cuanto a las alternativas terapéuticas para la enfermedad sugeridas en la literatura internacional, en este estudio se observó que la plasmaféresis previa a la timectomía, no ofrece beneficios considerables en la evolución clínica ni funcional del paciente (al mes y a los 6 meses). Sin embargo, hay

que considerar que en esta investigación la muestra de pacientes a los que se realizó plasmaféresis fue pequeña, por lo que los resultados no pueden generalizarse.

Los diagnósticos histopatológicos según la etiología, coinciden con los reportes de la literatura internacional. Así, las hiperplasias tímicas constituyen la causa principal en el paciente entre la 2ª. y la 3ª. década de la vida; mientras que los timomas aparecen con mayor frecuencia en el género masculino a partir de la 5ª. década de la vida. Siendo estos últimos los de peor pronóstico funcional una vez timectomizados.

El estudio permitió establecer que en cuanto a las complicaciones pre, trans y postquirúrgicas, la más frecuente fue el neumotórax, y el período transquirúrgico el de mayor riesgo de complicaciones.

Finalmente en cuanto al esquema terapéutico, se observó que la timectomía permite cuando menos a los 6 meses del procedimiento la reducción de dosis farmacológicas, llegando incluso al manejo con monoterapia (14/24) o al cese de fármacos.

En síntesis:

La timectomía ofrece mejoría clínica y funcional en el mediano plazo, sin embargo se requieren estudios prospectivos y aleatorizados a largo plazo que comprueben su eficacia.

La Clasificación de Osserman y la Escala de Actividades Diarias para Miastenia Gravis constituyen un adecuado instrumento clínico para evaluar al paciente pre y posttormotomizado.

La evolución clínica y funcional paciente tormotomizado no mostró cambios considerables entre aquellos a quienes se les realizó plasmaféresis y aquellos a los que no.

La tormotomía ofrece reducción del tratamiento farmacológico, con la posibilidad por un lado de mantener al paciente con monoterapia, o bien llevarlo al cese de fármacos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Nicolle, Michael W. MD MYASTHENIA GRAVIS 2002; Neurology 8(1): pp 2-21.
2. Gary S. Gronseth MD Practice parameter: Thymectomy for autoimmune myasthenia gravis (an evidence-based review) Neurology 2000; 55 (1)
3. Younger David S. MD, Diagnostic Testing in Neurology DIAGNOSIS IN NEUROMUSCULAR DISEASES Neurologic Clinics 1996; 14 (1): 135.
4. Younger, David S. MD Myasthenia gravis: Historical perspective and overview [Advances In The Diagnosis, Pathogenesis, And Treatment Of Myasthenia Gravis: Introduction] Neurology 1997; 48(4S) Supplement 5: pp 1S-7S
5. J. M. Aragonés, MD; Myasthenia gravis A higher than expected incidence in the elderly. Neurology 2003; 60 (6)
6. Meriggioli, M.N. MD; Mycophenolate mofetil for myasthenia gravis. An analysis of efficacy, safety, and tolerability. Neurology 2003; 61 (10)
7. Nicolle, Michael W. MD Myasthenia Gravis. Neurology 2002; 8(1): pp 2-21.
8. Thomas C.E. MD Myasthenic crisis: Clinical features, mortality, complications, and risk factors for prolonged intubation Neurology 1997; 48 (5)
9. Jaretzki, Alfred III MD Thymectomy for myasthenia gravis: Analysis of the controversies regarding technique and results [Advances In The Diagnosis, Pathogenesis, And Treatment Of Myasthenia Gravis: Articles] Neurology 1997 48(4S) Supplement 5: pp 52S-63S
10. Strollo Diane C. MD, Chest Primary Mediastinal Tumors. Part 1 * Tumors of the Anterior Mediastinum 1997; 112 (2): 511
11. Jiann-Horng Yeh, MD Low frequency of MuSK antibody in generalized seronegative myasthenia gravis among Chinese Neurology 2004; 62 (11)

12. Evoli, A. MD. Thymoma in patients with MG. Characteristics and long-term outcome. *Neurology* 2002; 59 (12).
13. Duygu Selcen, MD Are MuSK antibodies the primary cause of myasthenic symptoms? *Neurology* 2004; 62 (11)
14. Klaus Jahn MD Mechanism of block of nicotinic acetylcholine receptor channels by purified IgG from seropositive patients with myasthenia gravis *Neurology* 2000; 54 (2)
15. Nakagawa K Thymoma: a clinicopathologic study based on the new World Health Organization classification. - *J Thorac Cardiovasc Surg* - 2003; 126(4): 1134-40
16. Lindstrom, Jon PhD. Is "seronegative" MG explained by autoantibodies to MuSK?. *Neurology* 2004; 62 (11)
17. Katzberg Hans D. In myasthenia gravis cells from atrophic thymus secrete acetylcholine receptor antibodies. *Neurology* 2001; 56 (4)
18. Ohta, K. PhD MuSK antibodies in AChR Ab-seropositive MG vs AChR Ab-seronegative MG. *Neurology* 2004; 62 (11)
19. Steven Vernino, MD, Paraneoplastic neurological autoimmunity associated with ANNA-1 autoantibody and thymoma *Neurology* 2002; 59 (6)
20. Wang Zeng-Yu MD T-cell recognition of muscle acetylcholine receptor subunits in generalized and ocular myasthenia gravis *Neurology* 1998; 50 (4): P1045
21. Hiroaki Yoshikawa MD Acetylcholine receptor autoantibody secretion by thymocytes: Relationship to myasthenia gravis. *Neurology* 1997; 49 (2): 562
22. Richman, David P. MD Treatment of autoimmune myasthenia gravis *Neurology* 2003; 61 (12)

23. Evoli Amelia MD Clinical Characteristics and Prognosis of Myasthenia Gravis in Older People. *Journal of the American Geriatrics Society* 2000; 48 (11)
24. Kupersmith, Mark J. MD Development of Generalized Disease at 2 Years in Patients With Ocular Myasthenia Gravis 2003; 60(2): p 243–248
25. Midelfart Hoff, Jana MD; Myasthenia gravis Consequences for pregnancy, delivery, and the newborn *Neurology* 2003; 61 (10)
26. Mallik Arup Myasthenia Gravis and Related Disorders *The Lancet Neurology* 2003; 2 (3)
27. Alshekhlee, Amer MD Neuromuscular Manifestations of Endocrine Disorders *Neurologic Clinics* 2002; 20 (1)
28. Massey, Janice M. MD Acquired Neuromuscular Diseases ACQUIRED MYASTHENIA GRAVIS *Neurologic Clinics* 1997; 15 (3)
29. Bedlack, Richard S. MD On the Concept of Myasthenic Crisis. *Neurology* 2002; Volume 4(1): pp 40-42
30. Diane Shelton G. Spontaneous remission in canine myasthenia gravis: Implications for assessing human MG therapies. *Neurology* 2001; 57 (11)
31. Vera Bril MD The long-term clinical outcome of myasthenia gravis in patients with thymoma. *Neurology* 1998; 51 (4): 1198
32. Jaretzki III MD Myasthenia gravis Recommendations for clinical research standards *Neurology* 2000; 55 (1)
33. Wolfe G. I. MD Myasthenia gravis activities of daily living profile *Neurology* 1999; 52 (7) : 1488
34. Alexianu, Maria E MD Advances in Neuromuscular Disease 2003: The Year in Review *Neurology* 2004; 5(4): pp 169-175

35. Meriggioli, Matthew MD Single Fiber EMG as an Outcome Measure in Myasthenia Gravis: Results from a Double-Blind, Placebo-Controlled Trial *Neurology* 2003; 20(5): pp 382-385
36. Kissel John T. Treatment of myasthenia gravis A call to arms *Neurology* 2000; 55 (1)
37. Younger David S. MD Therapy in neuromuscular disease *Neurologic Clinics* 2001; 19 (1)
38. Charles G. Durbin Jr, MD. Evaluating the outcome from respiratory care. *Critical Care Medicine* 2002; 30 (12)
39. Palace, Jackie MD Myasthenia gravis: diagnostic and management dilemmas *Neurology* 2001; 14(5): pp 583-589
40. Jorg Berroushot MD Therapy of myasthenic crisis *Critical Care Medicine* 1997; 25 (7): P1228
41. Panayiotis N. Varelas, MD; Ventilatory care in myasthenia gravis crisis: Assessing the baseline adverse event rate. *Critical Care Medicine* 2002; 30 (12)
42. Kaminski, Henry J. MD Treatment of Ocular Myasthenia: Steroids Only When Compelled [Controversies In Neurology] *Neurology* 2000 ;57(5) pp 752-753
43. Marinelli, William A MD * Neuromuscular disorders in the intensive care unit. *Critical Care Clinics* 2002; 18 (4)
44. Baraka, Anis S. Delayed Postoperative Arousal following Remifentanyl-based Anesthesia in a Myasthenic Patient Undergoing Thymectomy. *Anesthesiology* 2004; 100 (2)
45. Qureshi A. I. MD Plasma exchange versus intravenous immunoglobulin treatment in myasthenic crisis *Neurology* 1999; 52 (3)
46. Howard James F. Jr. MD THE USE OF INTRAVENOUS IMMUNOGLOBULIN FOR NEUROLOGIC DISEASES Intravenous Immunoglobulin for the Treatment of Acquired Myasthenia Gravis *Neurology* 1998; 51 (6): PS030

47. Naunheim, Keith S MD, What's new in surgery What's new in general thoracic surgery Journal of the American College of Surgeons 2003; 197 (1)
48. Rubino, Frank A. MD Perioperative management of patients with neurologic disease Neurologic Clinics 2004; 22 (2)
49. Gerli Roberto MDa Basic and clinical immunology. Long-term immunologic effects of thymectomy in patients with myasthenia gravis Journal of Allergy and Clinical Immunology 1999; 103 (5)
50. Christoph Busch M.D Long-Term Outcome and Quality of Life After Thymectomy for Myasthenia Gravis Neurology 1996; 224(2): pp 225-232
51. D'Andrea Vito MD Video-Assisted Thoracoscopic Thymectomy vs "Maximal" Thymectomy for Myasthenia Gravis. Chest 1996; 110 (3): 865
52. Peter L. Abt, MD Analysis of thymectomy for myasthenia gravis in older patients: a 20-year single institution experience1 Journal of the American College of Surgeons 2001; 192 (4)
53. Herbert Chen, MD, FACS * Technique of thymectomy by anterior-superior cervicomedial exenteration Journal of the American College of Surgeons 2002; 195 (6)
54. Jaretzki, Alfred III MD Thymectomy for Myasthenia Gravis: Analysis of Controversies—Patient Management. Chest 2003; 9(2): pp 77-92
55. Yim, Anthony P.C. MD VATS Thymectomy for Myasthenia Gravis Journal Thoracic Cardiovascular Surgery 2001; 8(6): pp 335-339
56. Michael, Rubin MD Thymectomy for Autoimmune Myasthenia Gravis Neurology 2001; 2(3): pp 166-167
57. Bertorini, Tulio E MD Perisurgical management of patients with neuromuscular disorders Neurologic Clinics 2004; 22 (2)
58. Donald B. Sanders, MD Letter to the editor Thymectomy for myasthenia gravis in older patients Journal of the American College of Surgeons 2001; 193 (3)