

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D.**

**MIASTENIA GRAVIS, PREVALENCIA Y VALOR DE LA TIMECTOMIA  
EN EL SERVICIO DE NEUROLOGIA DEL HOSPITAL GENERAL DE  
MEXICO O.D. DE 1995 AL 2005**

**TESIS DE POSTGRADO  
PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALIDAD EN  
NEUROLOGIA CLINICA**

**P R E S E N T A  
DRA. NORMA ISELA HERRERA LEON**

**TUTOR DE TESIS: DRA. MINERVA LOPEZ RUIZ  
(MEDICO ADSCRITO DEL SERVICIO DE NEUROLOGIA  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO)**

**PROFESOR TITULAR DEL CURSO: DR. JOEL OROZCO PAREDES**

**MEXICO D. F.**

**AGOSTO 2007**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis 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. MINERVA LOPEZ RUIZ  
TUTOR DE TESIS

---

DRA. NORMA ISELA HERRERA LEON  
AUTOR DE TESIS

---

*EL CONTENIDO Y LA PRESENTACION DE ESTA TESIS ES REPONSABILIDAD  
EXCLUSIVA DEL AUTOR Y TUTOR DE LA MISMA . POR LO QUE LA  
REPRODUCCION PARCIAL O TOTAL REQUIERE DE LA AUTORIZACION DE  
AMBOS POR ESCRITO.*

*DRA.NORMA ISELA HERRERA LEON  
AUTOR DE TESIS*

---

**DR. JOEL OROZCO PAREDES**

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE POSTGRADO  
DE NEUROLOGIA CLINICA  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

---

## **AGRADECIMIENTOS**

A Dios por permitirme llegar a esta etapa de mi vida en donde siempre he querido estar...

A mis padres Jesús y Elisa que ha estado conmigo en todo momento con su apoyo incondicional en todas las circunstancias, los amo....

A mis hermanos Liliana, Jesús y Marisol , que me han dado su amor , su confianza y apoyo en todo momento, a Juan Carlos a quien estuvo y ahora ya no esta conmigo , pero ha estado presente en cada instante en mi vida.

A mis compañeros y amigos Tere, Sergio, Antonio, Claudia , Martín , Liliana, Miguel Angel, Martín y Ricardo gracias por haberme brindado su amistad, conocimientos y su apoyo incondicional en todo momento.

A mis maestros que me guiaron a lo largo de estos 3 años en mi carrera, Dr .Ricardo Ramos Ramirez, Dr. Joel Orozco Paredes, Dr. Gil Playas Perez, Dra. Minerva López Ruiz, Dra. Rosalia Vazquez Alfaro , Dr. Sergio Zenteno , Dr. Francisco Gómez.

A mi amiga Josefina siempre incondicional.

# **INDICE**

## MARCO TEORICO

1. HISTORIA.....	1
2. ANTECEDENTES .....	3
3. EPIDEMIOLOGIA.....	5
4. ETIOLOGIA Y FISIOPATOOGIA.....	6
5. CUADRO CLINICO.....	9
6. CLASIFICACION.....	14
7. DIAGNOSTICO .....	16
8. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL .....	22
9. TRATAMIENTO.....	24
JUSTIFICACION .....	34
OBJETIVOS .....	35
CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION.....	36
MATERIALES Y METODOS.....	37
VARIABLES DEL ESTUDIO.....	38
RESULTADOS Y ANALISIS.....	40
DISCUSION.....	62
CONCLUSIONES .....	65
BIBLIOGRAFIA .....	67

## HISTORIA

La Miastenia Gravis (MG) ha sido reconocida como una enfermedad desde que Thomas Willis en el año 1672 describió a una mujer con síntomas bulbares que podrían tener un origen psicológico, la paciente “ se quedaba muda como pescado, después de conversar durante un rato, y recuperaba el habla tras un periodo de descanso de 1 a 2 horas , con una debilidad que se exacerbaba con la actividad repetitiva y que comprometía particularmente las funciones bulbares.”<sup>1</sup>

Sin embargo, el verdadero reconocimiento del carácter distintivo de la enfermedad ha sido atribuido a Erb (1873), Goldflam (1893) y Jolly (1844 – 1904), este último fue el que propuso el nombre *miastenia gravis pseudoparalítica* para una nueva enfermedad de la que solo se habían descrito 15 casos durante este periodo de tiempo.

En 1934 Walker comprobó el efecto benéfico de la neostigmina en estos pacientes, y se consideró por primera vez que el mecanismo fisiopatológico de la miastenia gravis estaba centrado en un defecto de la transmisión neuromuscular.

En 1937 Blalock propuso que la patología tímica era común en pacientes con MG, removió una masa mediastínica de una mujer joven quien tenía miastenia gravis, mostrando mejoría postoperatoria, estableciendo así a la timectomía como un tratamiento en MG con o sin timoma.

En 1959-1960 Simpson y Nastuck propusieron que la Miastenia Gravis tiene una etiología autoinmune, basados en diversas observaciones:

1. El nivel de complemento sérico se correlaciona inversamente con la severidad de la enfermedad.
2. Los infantes de madres miasténicas pueden presentar transitoriamente síntomas miasténicos.
3. Infiltrados inflamatorios pueden ocurrir en músculos de pacientes con miastenia gravis.
4. Cambios patológicos comunes en el timo de pacientes con MG asociada a trastornos autoinmunes como: tumores tiroideos, artritis reumatoide, trastornos de la sangre y del sistema reticuloendotelial.

5. Harvey y Masland describieron la disminución en la amplitud y área del potencial de acción en la estimulación repetitiva del nervio cubital, tibial y/o facial.

En 1964 Elmqvist demostró una disminución en los potenciales miniatura y posteriormente se confirmó que esta se debía a una reducción en la sensibilidad de la membrana postsináptica a la acetilcolina.

En 1973 Fambrough demostró mediante la combinación de déficit morfológicos y fisiológicos que el número de receptores de acetilcolina presentes en la membrana postsináptica se hallaba considerablemente reducido; tres años más tarde Lindstrom demostró la presencia de anticuerpos antireceptor de acetilcolina (AChR) en pacientes con MG.

En 1977 Engel comprobó que había complejos inmunes en la membrana postsináptica. Con todos los hallazgos anteriores, en 1970 la prednisona y la azatioprina llegaron a ser tratamientos para Miastenia Gravis y el recambio plasmático fue introducido como un tratamiento efectivo en MG severa.

Alrededor de 1980 Lindstrom, Toyka, Lennon y Ángel reprodujeron el cuadro clínico en animales al realizar inmunidad pasiva, inyectando a estos suero de pacientes con Miastenia Gravis y transfiriendo anticuerpos monoclonales específicos de AChR.

En las últimas 2 décadas se ha tenido testimonio del progreso espectacular en la comprensión de la microestructura, fisiología y la composición molecular del receptor nicotínico de AChR. El receptor es una entrada al canal y está formado por una glucoproteína situada en la membrana intrínseca con un peso molecular de 290.000 dicha glucoproteína está formada de 5 subunidades: 2 alfa, beta, delta y gama. (4).



## ANTECEDENTES

La Miastenia Gravis es un trastorno autoinmune, neuromuscular, adquirido, caracterizado por debilidad y fatiga del músculo esquelético. Este desorden es secundario a un decremento en el número de receptores de acetilcolina en la placa neuromuscular, debido a un proceso autoinmune mediado por anticuerpos dirigidos en contra de la subunidad  $\alpha$  de los receptores nicotínicos de acetilcolina.<sup>2</sup>

Es un desorden heterogéneo, en cerca del 90% de los pacientes no hay una causa específica identificada, hay evidencias de que la genética individual es un importante factor predisponente para su desarrollo, y quizá pueda ser precipitado por diversos factores ambientales no identificados aún.

La evidencia de una predisposición inmunogenética para su desarrollo es por las diferentes asociaciones HLA en miastenia gravis de inicio temprano y tardío, adicionalmente los de inicio temprano tienen un incremento en la frecuencia de otras enfermedades autoinmunes.

1. La *Miastenia Gravis Adquirida*, se desarrolla a cualquier edad después del nacimiento, es el tipo más común, se subdivide en 4 categorías (Oosterhuis, 1997) como se muestra en la tabla 1. La forma puramente ocular ocurre en cerca de 10% de los pacientes diagnosticados con Miastenia Gravis (Capildeo, 1999). Tabla 1.
2. La *Miastenia Gravis Neonatal*, ocurre en 10% - 15% de los niños de madres miasténicas, los síntomas se inician en las primeras 48 hrs. de vida extrauterina y pueden durar varias semanas.
3. La *Miastenia Gravis Congénita*, está presente al nacimiento, pero con frecuencia no es reconocida, llega a ser sintomática en el primer año de vida, raramente más tarde, la oftalmoplejia es el primer signo en la infancia, con frecuencia el patrón de herencia es autosómico recesivo.<sup>3</sup>

<b>Tabla 1</b> <b>Categorías de Miastenia Gravis Adquirida</b>
Miastenia Gravis puramente ocular , restringida al músculo elevador del párpado y la movilidad de los músculos oculares
Miastenia Gravis generalizada, de inicio antes de los 40 años de edad, sin timoma.
Miastenia Gravis generalizada de inicio tardío, de inicio a los 40 años de edad, sin timoma.
Pacientes con un timoma, que inicia a cualquier edad. <sup>3</sup>

## EPIDEMIOLOGIA

La Miastenia Gravis es la más frecuente de las enfermedades por trastorno de la transmisión neuromuscular. La incidencia anual en las últimas décadas en norteamericanos es de de 1:10,000 y la prevalencia varia entre 5 y 150 casos por millón de habitantes. Sin embargo probablemente sea mayor porque los pacientes con los síntomas más sutiles pueden no ser reconocidos, es más frecuente en la mujer con una relación 3: 2; a edad temprana en el rango de 1:1. Las mujeres son mas afectadas en la 3era década y los hombres en la quinta década, sin embargo ocurre primariamente entre 20 y 40 años de edad, puede presentarse a cualquier edad desde el periodo prenatal hasta la edad adulta avanzada

Son familiares en un 5-7 % pero no se ha comprobado su herencia mendeliana

Afecta a todas las razas, la miastenia gravis juvenil parece ser más común en los orientales. Los antigenos HLA –A1 , HLA-B8, HLA –DR3 y HLA – DR5 son comunes en mujeres caucásicas jóvenes con miastenia gravis, mientras que en hombres de mayor edad tiende a haber HLA –D2 , HLA-A3, HLA-D7 y HLA-DRw2.

En afroestadounidenses los antigenos HLA-A1 , HLA-B8 ,HLA-DR5 se relacionan con MG.

En niños japoneses se ha observado con frecuencia creciente HLA DR-9 y HLA-DRw-13 y HLA –Bw46 en niños chinos.

Los pacientes con Miastenia gravis fallecen finalmente por enfermedades cardiovasculares y/o cáncer, similar a la población general.<sup>3</sup>

La crisis miasténica es una complicación que pone en riesgo la vida, ocurre en aproximadamente 15 a 20% de los pacientes con Miastenia Gravis. A principios de la década de los 60s la mortalidad por crisis miasténica era de más del 40%, sin embargo a partir de 1970 con el desarrollo de la terapéutica apropiada, la mortalidad se redujo a menos del 5%. (8)

## **ETIOPATOGENIA**

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

### **Estructura y función de la unión neuromuscular**

La arborización terminal de los axones de las neuronas motoras del cuerno ventral de la médula espinal y el tallo cerebral, proveen las terminaciones nerviosas que forman la unión neuromuscular, esos axones mielinizados alcanzan los músculos a través de nervios periféricos, después cada rama pierde la mielina y se subdivide dentro de muchas vesículas presinápticas, éstas contienen acetilcolina, misma que se liberan a la hendidura sináptica y a las fibras musculares de la unión neuromuscular. La hendidura sináptica contiene a la acetilcolinesterasa, otras proteínas y proteoglicanos involucrados en la estabilización de la estructura de la unión neuromuscular. (5)

Los receptores de acetilcolina son receptores transmembrana formados por 5 subunidades, 2 subunidades  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ . Cuando el potencial de acción nervioso alcanza las vesículas sinápticas la despolarización abre canales de calcio mediados por voltaje y este influjo de calcio genera la fusión de las vesículas sinápticas a la membrana presináptica liberando así acetilcolina que puede ser hidrolizada por la acetilcolinesterasa o alcanzar los receptores posinápticos.<sup>21</sup>

La proteína postsináptica transmembrana tirosin-cinasa músculo específica es el principal autoantígeno en algunos pacientes con miastenia gravis.

Las propiedades de la unión neuromuscular varían entre músculo e influyen en la susceptibilidad para la miastenia gravis, esto es bien demostrado para la unión neuromuscular de los músculos extraoculares que son especialmente susceptibles al desarrollo de debilidad miasténica y difiere de aquellas en que sus sinapsis son menos prominentes, además hay pocos receptores postsinápticos y canales de Na y expresan menos reguladores de complemento intrínseco por lo que son más susceptibles al daño mediado por anticuerpos, todo lo contrario ocurre en las uniones del músculo esquelético.

(4)

### **Rol de las células Natural Killer (NK) en la Miastenia Gravis**

Las células natural killer (NK) pueden influenciar el desarrollo de MG, son necesarias para el desarrollo de MG experimental, debido a que secretan interferón gamma (INF- $\gamma$ ), permitiendo y reforzando la sensibilización de las células Th1. La IL-18 es importante para el crecimiento y diferenciación de ambas células NK y Th1, la MG tiene un incremento en los niveles séricos de IL-18 encontrándose altos en Miastenia Gravis Generalizada (MGg) en comparación con la Miastenia Gravis Ocular (MGo) y tienden al decremento cuando hay mejoría clínica. (4)

### **Mecanismos Efectores de los Anticuerpos Antirreceptor de Acetilcolina (Ach ARA)**

Los anticuerpos antireceptor de acetilcolina afectan la transmisión neuromuscular mediante tres mecanismos:

1. Unión y activación del complemento en la unión neuromuscular.
2. Acelerada degradación de las moléculas de receptores del acetilcolina (Ach R) por los anticuerpos, un proceso conocido como modulación antigénica.
3. Bloqueo funcional de los receptores de acetilcolina. (4)

### **Otros autoantígenos en Miastenia Gravis**

Alrededor del 20% de pacientes con MG no tiene AchARA y son conocidos como pacientes seronegativos, muchos de ellos 31 – 41 % en la mayoría de los estudios desarrollan anticuerpos en contra del músculo liso (MuSK), esto quizá sea desencadenado por factores de susceptibilidad genética y ambiental, algunos pacientes que no tienen AchARA o Anti MuSK quizá tienen un factor plasmático que activa un segundo mensajero en el músculo resultando en fosforilación e inactivación de los receptores de Ach como Ac anti miosina y antitroponina, los pacientes con Miastenia Gravis tienen estos Ac. (4). En pacientes con tímoma hay anticuerpos anti titin y anti rianodina

La Misatenia Gravis es causada por un ataque autoinmune sobre los receptores de acetilcolina de la unión neuromuscular postsináptica, resultando en una pérdida o

disfunción de los receptores de acetilcolina resultando en una alteración de la transmisión neuromuscular.

La unión neuromuscular es vulnerable a los ataques autoinmunes mediados por anticuerpos, porque es rica en canales iónicos, los cuales proveen acceso a los anticuerpos circulantes, en cerca del 85% de los pacientes, los Ac IgG atacan los receptores de acetilcolina. (5)

La Hipersensibilidad tipo II en la MG forma complejos inmunes antígeno- anticuerpo estos complejos y su inflamación asociada dañan los receptores, lo que ocasiona daño en la transmisión neuromuscular, la transmisión neuronal afectada conduce a fatiga progresiva. Hay diferentes explicaciones de cómo la autoinmunidad puede ocurrir, factores exógenos como virus y endógenos como predisposición hereditaria disparan la autoinmunidad mediada por anticuerpos. En condiciones normales la fijación de la acetilcolina a su receptor, produce un potencial eléctrico en la placa terminal de amplitud suficiente para generar un potencial de acción muscular y desencadenar la contracción de la fibra muscular. Es en las uniones miasténicas a causa de un número muy reducido de receptores y de la actividad competitiva de los anticuerpos AchRs, los potenciales de la placa muscular son de amplitud insuficiente para generar potenciales de acción, la transmisión bloqueada en muchas placas terminales reduce la fuerza contráctil en todo el músculo, esta deficiencia se refleja primero en los músculos extra oculares y craneales, de mayor actividad continua cuyas unidades motoras tienen el número mas pequeño de receptores.

### **El Rol del Timo en la Miastenia Gravis**

El papel del timo en la MG es aún desconocido, su afección fué reportado en las autopsias desde los años 1900. En pacientes jóvenes con MG el timo origina una respuesta inmune en contra de AchRs, y es una fuente de Anticuerpos específicos contra receptores de Ach.

Las líneas de células T que son específicas para receptores de Ach pueden ser clonadas desde el timo, contiene además células mioides que expresan receptores de Ach sobre su superficie, por lo que el nivel de anticuerpos tiene un decremento después de su remoción, resulta lógico implicar a esta glándula en la patogénesis de la enfermedad (.5) Otra sugerencia sin confirmar señala que, un virus con tropismo por las células tímicas que tienen receptores para ACh podrían lesionar dichas células e inducir la formación de

anticuerpos, al mismo tiempo podría tener potencial para la oncogénesis, lo que explicaría el porcentaje de 10% o más de pacientes miasténicos con tumores en el timo.

## **CUADRO CLINICO**

La Miastenia Gravis esta caracterizada por fatiga neuromuscular que involucra uno o más grupos musculares, puede ser localizada a pequeños músculos o ser generalizada, y por muchos años puede estar localizada a un grupo muscular (músculos oculares) denominándose “*Miastenia Gravis ocular*” o extenderse a los músculos esqueléticos “*Miastenia Gravis Generalizada*”<sup>1</sup>. Los músculos primarios más frecuentemente involucrados son en orden de frecuencia: el elevador del párpado, los extraoculares, faciales, de la masticación, fonación, cuello, hombros y cadera (Lehman 1998). Los síntomas empeoran con el ejercicio y mejoran con el reposo (Rankin 1998). El retorno a las actividades crea debilidad nuevamente (Grima 1996). El examen físico puede ser normal en reposo; sin embargo los síntomas se manifestarán nuevamente con el ejercicio (Ferri, 2003).<sup>3</sup>

Los síntomas más comunes en el 50% de los casos son: Ptosis y diplopía de presentación aguda, particularmente después de un largo y cansado día (Ferri 2003; Oosherhuis 1997; Osei –Lah et al, 1999).

Los pacientes pueden tener problemas respiratorios relacionados a debilidad muscular, frecuentemente reportado como disnea (Mier- Jedrezjowicz, Brophy, Green 1998)<sup>3</sup>. La debilidad muscular puede ser mejor evaluado y monitoreada por la medición de la capacidad vital forzada.<sup>1</sup>

El inicio de los síntomas puede ser agudo o subagudo, puede ocurrir brote-remisión, la debilidad es usualmente detectable al examen clínico, en casos leves es solamente obvio con las pruebas de fatiga, los reflejos tendinosos son normales y no hay déficit sensitivo .<sup>1</sup>

### **SIGNOS CLINICOS**

#### **Apariencia Facial**

El paciente con Miastenia Gravis, tiene una apariencia facial característica, su cabeza puede estar discretamente en extensión para compensar la ptosis y la debilidad muscular de

recto inferior lo que da fascie de astrónomo. Los músculos frontales se encuentran contraídos con el fin de elevar los párpados (fascie miasténica), a pesar de esta postura frontal, la ptosis es francamente clara y a menudo se encuentra asimétrica, los globos oculares pueden encontrarse protruidos secundario a la debilidad de los músculos extraoculares.

La debilidad de los músculos periorbitarios y extraoculares condicionará falta de oclusión palpebral, generándose constantemente procesos infecciosos oculares, la sonrisa puede desarrollarse en sentido horizontal dando la apariencia de estar gruñendo.

### **Músculos Oculares.**

El 50% de los pacientes tiene afección ocular, la ptosis palpebral normalmente es asimétrica y puede variar a lo largo de la exploración, y durante un periodo de relajación se puede observar mejoría de la ptosis; el mantener la mirada sostenida del paciente hacia arriba también puede exacerbar la ptosis. Típicamente el patrón de la debilidad de los músculos extraoculares es asimétrico y puede fluctuar durante la exploración, los más débiles normalmente son los rectos internos seguidos por los rectos superiores y rectos externos, con la mirada conjugada sostenida a la superversión durante 30 seg, puede haber fatiga de los rectos internos o de los músculos elevadores, produciendo o exacerbando con esto la diplopía o la ptosis. Con la mirada conjugada sostenida en sentido lateral se produce fatiga de los rectos internos y externos, con ello al solicitarle nuevamente al paciente que realice los movimientos de lateralización de los ojos, se puede con el movimiento observar que hay discapacidad para realizar la abducción y con el ojo contralateral la adducción, con el ojo que abduce podemos encontrar nistagmus, por lo anterior se ha acuñado el término de oftalmoplejia pseudointernuclear.<sup>18</sup>

### **Músculos Orofaríngeos**

La debilidad de los músculos faciales, palatinos, masticatorios y/o de la lengua, pueden producir las dificultades para la masticación, deglución, hablar o respirar, su presencia es un signo de gravedad y se debe dar protección de la vía aérea, ya que esto puede condicionar dificultad para el control de las secreciones, con el riesgo de broncoaspiración. La afección de los músculos faciales es evidente cuando se solicita al paciente que cierre los párpados, que se logra débilmente presentado el signo de la pestaña



(signo soques). Existe incapacidad de silbar, arrugar los surcos nasogenianos o para sostener el aire en los carrillos. Los músculos faciales pueden llegar a ser atróficos sobre todo en etapas tardías, pudiendo ensancharse las hendiduras palpebrales debido a la debilidad de los músculos faciales. La voz puede ser inicialmente nasal pero puede llegar a ser ininteligible en una conversación prolongada, tornando la voz en tono y timbre bajo, 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 la voz, el involucro de la musculatura lingual puede observarse por la incapacidad de realizar protusión de la lengua a través del carrillo de la mejilla para los movimientos verticales y horizontales, en etapas tardías se puede observar con atrofia. <sup>13</sup>

### **Músculos Axiales**

En estadios leves la afección de los músculos flexores del cuello puede ser la única manifestación de la debilidad generalizada, los músculos flexores del cuello son frecuentemente más débiles que los músculos extensores, aunque cualquier músculo de las extremidades o tronco pueden ser afectados. En general los músculos de las extremidades superiores son más débiles que los músculos de las extremidades inferiores, en la extremidad superior los músculos deltoides y de los extensores de la muñeca y dedos son los comúnmente involucrados y los tríceps son comúnmente más débiles que los bíceps, en las inferiores los dorsiflexores del pie son los más afectados seguido en frecuencia por los músculos flexores de la cadera, los gastronemios y los cuádriceps.

La Miastenia Gravis es una enfermedad heterogénea en su forma de presentación, las siguientes son algunas de las formas de presentación:

- ***MIASTENIA GRAVIS DE INICIO TEMPRANO***

Inicia antes de los 40 años de edad y es más común en mujeres, muchos de los pacientes se presentan durante la adolescencia o la vida adulta temprana, la mayoría son positivos para anticuerpos AChR y el timo frecuentemente esta con hiperplasia, también tienen anticuerpos para otros antígenos musculares órgano específicos. Cerca de 60% de pacientes de inicio temprano son HLA – B8 y DR3 positivo.<sup>1</sup>

- ***MIASTENIA GRAVIS DE INICIO TARDIO***

Se presenta después de los 40 años, con predominio en hombres, la glándula tímica no muestra hiperplasia, y hay una asociación con HLA-B7 y DR2. Esta forma es cada vez más frecuente por el incremento de la edad en la población y la capacidad para diagnosticar Miastenia Gravis por una prueba de anticuerpo sérico que está ampliamente disponible. Los pacientes con esta forma de inicio de la enfermedad ahora representan más del 60% de todas aquellas diagnosticadas cada año.<sup>1</sup>

- ***MIASTENIA GRAVIS ASOCIADA A TIMOMA***

Se presenta a cualquier edad, pero el pico de inicio es durante la 4ta a 6ta década de la vida no hay asociación clara con HLA, los pacientes usualmente tienen anticuerpos para otros antígenos musculares, tales como receptor de titin y rianodina . En acerca del 10% de los pacientes el tumor tímico recurre como metástasis pleurales o mediastinales.<sup>1</sup>

- ***MIASTENIA GRAVIS OCULAR***

Esta forma es restringida a los músculos oculares, sin embargo la electromiografía y los estudios in vitro sobre muestras de biopsia muscular indican que la enfermedad está probablemente presente en forma subclínica en otros músculos. El título de anticuerpos para AchR son más bajos en este subgrupo e indetectables en 40 – 60% de los pacientes, si los síntomas o signos siguen confinados a los ojos por un periodo mayor de 2 años, el riesgo de subsecuente desarrollo para miastenia gravis generalizada es bajo y si progresa los anticuerpos contra receptores de acetilcolina quizá lleguen a ser positivos. <sup>1</sup>

- ***FORMAS MEDIADAS MATERNALMENTE***

La miastenia gravis neonatal ocurre en acerca del 10% de los recién nacidos de mujeres con la enfermedad y puede ocasionalmente ocurrir cuando la madre esta libre de síntomas, esto es causado por transferencia placentaria de AchR IgG maternos.<sup>14</sup>

Los RN se presentan con llanto débil, y dificultad ventilatoria, el mejoramiento de los síntomas puede ser obtenido de medicación anticolinesterásica y la resolución espontánea usualmente ocurre dentro de unas pocas semanas.<sup>1</sup>

## CLASIFICACIONES DE LA MIASTENIA GRAVIS

Tabla 1 Escala Funcional de Osserman – Genkins	
<b>Grupo 1 :</b>	Miastenia ocular es caracterizada por ptosis y diplopía.
<b>Grupo II A :</b>	Miastenia Gravis generalizada leve es caracterizada por inicio lento ,con signos oculares y extensión gradual a la musculatura de las extremidades y bulbar, los músculos de la respiración son usualmente respetados
<b>Grupo IIB :</b>	Miastenia Gravis generalizada moderada, es caracterizada por un inicio gradual con signos frecuentemente oculares con un involucro severamente generalizado de los músculos esqueléticos y bulbares.
<b>Grupo III :</b>	Miastenia Gravis fulminante aguda es caracterizada por un inicio rápido y severo de los músculos esqueléticos y bulbares con involucro temprano de la musculatura respiratoria, el porcentaje de timomas es alto en este grupo, la respuesta a la drogoterapia es pobre y la mortalidad es alta.
<b>Grupo IV :</b>	Miastenia Gravis severa tardía que se desarrolla en como mínimo 2 años después del inicio de los síntomas del grupo I o II , la progresión puede ser gradual ó súbita , y la respuesta a la drogoterapia y el pronóstico son pobres. <sup>3</sup>

Osserman & Genkins, 1971.

Tabla 2 CLASIFICACION CLINICA DE LA FUNDACION AMERICANA DE MIASTENIA GRAVIS	
<b>Clase I</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Debilidad en cualquier músculo ocular</li> <li>• Puede haber debilidad para el cierre palpebral</li> <li>• El resto de los músculos conservan su fuerza normal.</li> </ul>
<b>Clase II</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Debilidad leve que afecta a otros músculos además de los oculares puede también tener debilidad muscular ocular de alguna severidad.</li> </ul>
<b>II a</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La afección predomina en extremidades, músculos axiales, ó ambos, puede también tener menor involucro de los músculos orofaríngeos.</li> </ul>
<b>II b</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Afección predominantemente músculos respiratorio, orofaríngeos ó ambos, pero puede tener menor o igual involucro de las extremidades, músculos axiales o ambos.</li> </ul>
<b>Clase III</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Debilidad moderada que afecta a otros músculos además de los oculares, puede también tener debilidad muscular de alguna severidad.</li> </ul>
<b>III a</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Afección predominante de las extremidades, músculos axiales y ambos, puede también tener menor involucro de los músculos orofaríngeos.</li> </ul>
<b>III b</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Afección predominantemente orofaríngea, músculos respiratorios, o ambas, puede también tener menor o igual involucro de músculos de las extremidades o ambos.</li> </ul>
<b>Clase IV</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Debilidad severa que afecta a otros músculos además de los oculares. Puede haber debilidad de los músculos oculares de cualquier intensidad.</li> </ul>
<b>IV a</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Afección predominantemente de miembros, musculatura axial o ambos. Puede existir compromiso de la musculatura orofaríngea.</li> </ul>
<b>IV b</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Afección predominante de musculatura orofaríngea, respiratoria o ambas. Puede haber afección menor o igual de miembros músculos axiales ó ambos.</li> </ul>
<b>Clase V</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Definida por intubación con o sin ventilación mecánica , excepto cuando se usan drogas de rutina en el manejo postoperatorio.<sup>3</sup></li> </ul>

Tabla 3 Postulados Koch's para desordenes autoinmunes aplicados a Miastenia Gravis seropositiva y seronegativa.		
	Seropositiva MG	Seronegativa MG
Anticuerpos AChR	Si	No
Mejoramiento después recambio plasmático	Si	No
Características transmisión		
Defecto transmisión neuromuscular	Si	Si
Reducción AChRs	Si	No
Ac que atacan a AChR	Si	No
Inmunización contra antígenos	Produce enfermedad	No claro aun

Tabla 4 DROGAS QUE PUEDEN PRODUCIR EXACERBACION DE LA MIASTENIA GRAVIS
• Antibióticos Aminoglucósidos
• Agentes beta- bloqueadores
• Toxina botulínica
• Bloqueadores de los canales de calcio
• Relajantes musculares
• Sales de Magnesio
• Procainamida
• Quinina, Quinidina
• Contrastes radiológicos
• Penicilamina ( contraindicado)
• Corticoesteroides ( pueden producir empeoramiento de MG inicialmente)

## **DIAGNOSTICO**

El diagnóstico de Miastenia Gravis siempre es clínico, sin embargo frecuentemente ocurre retraso en el, porque es una enfermedad relativamente rara y su fluctuante debilidad muscular puede ser imprecisa y crear problemas para el diagnóstico, por lo anterior la piedra angular en el diagnóstico es una adecuada historia clínica donde la debilidad muscular es secundaria a una rápida fatigabilidad.<sup>22</sup>

Una vez sospechado el diagnóstico se corrobora con pruebas farmacológicas.

### **Prueba Farmacológica**

#### **Prueba de Tensilón**

El diagnóstico se apoya por la mejora inequívoca de la fuerza tras la administración de una droga anticolinesterásica de acción rápida, esta representa una prueba rápida confiable y objetiva cuando hay compromiso de la musculatura ocular y orofaríngea.

Consiste en primer término de valorar la fuerza muscular previa a la administración del fármaco, posteriormente se administra vía intravenosa una dosis de 0.15 a 0.2mg/Kg. de Tensilón (cloruro de edrofonio) algunos autores redondean la dosis en 10mg de cloruro de edrofonio diluido en 10ml de solución salina 0.9%, se administra esta solución en forma fraccionada, se inyecta primero 2ml y se espera 1 min, si después de este tiempo no hay efecto colateral como bradicardia o no se observa mejoría de la fuerza entonces se administra el resto de la dosis (8mg) dividida en tercios y entre cada dosis 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 se podrá catalogar el resultado de la prueba como positivo sin embargo los efectos de la prueba son de breve duración menor a 10min.<sup>3</sup> (tabla 1)

Los efectos colaterales incluyen lagrimeo, salivación, fasciculaciones, y cólicos abdominales.

Es conveniente realizar esta prueba en medio hospitalario ya que puede provocar bradicardia hasta llegar al paro cardíaco, por lo que es importante tener preparado sulfato de atropina 0.4ml para revertir dichos efectos colaterales.

Pueden observarse falsos negativos sobretodo en estadios tempranos de la enfermedad, en pacientes con polimiositis, esclerosis lateral amiotrofica, síndrome de Eaton-Lambert, síndrome de Guillain- Barre y en miopatias mitocondriales.

### **Anticuerpos antirreceptor de Acetilcolina y otros:**

Los AchARA es una prueba ampliamente usada en el diagnóstico de Miastenia Gravis, el antígeno es el receptor de acetilcolina nicotínico , sin embargo su ausencia no excluye el Diagnóstico porque los Anti –AchR Abs son detectables solamente en el 80-90 % de los casos y un 10 a 20 % otros autores señalan que de un 12 – 17% son seronegativos siendo ellos clínicamente indistinguibles de pacientes con anticuerpos positivos, pero la proporción varia entre 5-10% dependiendo de la serie estudiada, y se encuentran positivos en un 30- 40 % de los pacientes con miastenia ocular (7).

Los títulos de estos se correlacionan pobremente con la severidad de la enfermedad sin embargo un decremento en sus títulos puede ser visto con mejoramiento en la sintomatología. Hay varias hipótesis del porque no podemos cuantificar dicha titulación por los métodos convencionales , una de ellas es que la titulación de anticuerpos séricos son bajos y que el estudio no puede cuantificar estos por estar adheridos a la placa Terminal, otros factores son pobre afinidad con el estudio que se determinan los anticuerpos, que se cuantifique cuando este remitida la enfermedad o que se realice el estudio inmediatamente después de un tratamiento con inmunoterapia o plasmaféresis. <sup>3</sup> (tabla 1)

En pacientes con MG quienes no tienen Ac–AchAR detectables se debe determinar la presencia de anti MuSK Abs dicho anticuerpo se encuentra positivo en el 37% de los pacientes con MG seronegativos de presentación ocular y del 70% de los pacientes seronegativos con miastenia gravis generalizada., estos anticuerpos se expresan durante el desarrollo temprano del músculo y son cruciales para la formación de la unión neuromuscular, estos anticuerpos se unen al dominio extracelular de la JNM alterando la transmisión neuromuscular con la consiguiente debilidad miasténica ( 7 ).

Algunos pacientes tienen Ac que se unen al tejido muscular esquelético y cardiaco (anticuerpos estrational) esos anticuerpos reaccionan con epitopes sobre las proteínas musculares receptores titin y rianodina, se relacionan con la severidad de la miastenia y se encuentran principalmente en pacientes con timoma.<sup>11</sup>.

### **Los Anticuerpos anti titin:**

Es la 3er proteína más abundante en el sarcomero esquelético y cardiaco, la principal región inmunogénica de titin es llamada titin 30 cercana a la unión de la banda actina-miosina A/I.

### **El receptor de rianodina**

Es un canal que libera calcio localizado en el retículo sarcoplásmico hay 2 formas R y R1 esquelético y R y R1 cardiaco, es expresado principalmente en tejido muscular estriado pero también se encuentra en epitelio y neuronas. La sensibilidad y especificidad de esos anticuerpos para timoma es de 70%. (7)

Existen otros tipos de Ac como antimiosina, a- actinina y actina los cuales son encontrados principalmente en pacientes con timoma. La presencia de estos Ac en gente joven sugiere fuertemente la presencia de timoma y su ausencia lo excluye en un gran porcentaje de los casos y expresan frecuentemente el haplotipo HLA-DR7, mientras aquellos con hiperplasia tímica y sin Ac titin expresan HLA-DR3.<sup>11</sup>

### **Prueba de Hielo para la MG ocular**

En esta prueba una porción de hielo es colocada sobre el ojo ptótico por 2 minutos y la prueba es considerada positiva para miastenia ocular cuando hay un incremento de la fisura palpebral por 2mm o más del basal, la prueba de hielo mejora significativamente en mayor grado a comparación de la prueba de reposo , ambas pruebas son 100% positivas .(6)

### **Pruebas Electrofisiológicas:**

Los estudios electrofisiológicos son usados para valorar la actividad eléctrica dentro del músculo, particularmente relacionado al estado funcional de la unión neuromuscular, los estudios electrofisiológicos de rutina velocidades de conducción nerviosa o electromiografía son típicamente normales en pacientes con MG, sin embargo estudios que involucren la estimulación repetitiva de un nervio (PER) siendo Jolly en 1895 el primero en describir una disminución visible de la contracción muscular con la estimulación cardiaca en pacientes con MG, en esta prueba se utiliza una estimulación supramáxima a 2 ó 3 Hz sobre



un nervio periférico registrando con ello el potencial de acción muscular (PAM) encontrándose un decremento anormal mayor del 10% en la amplitud de los potenciales evocados musculares, los resultados anormales son más comunes para ser encontrados en músculos clínicamente débiles ., su sensibilidad en músculos dístales es de 66% y en los proximales de 83% sin embargo esto es menos sensible en pacientes con miastenia ocular. Cuando esta prueba es negativa o cursan con miastenia gravis ocular un estudio de fibra única es más sensible.<sup>3</sup> (tabla 1)

### **Electromiografía de Fibra única (EMG-FU):**

Con esta técnica podemos registrar los potenciales de acción de 2 fibras musculares pertenecientes a una misma unidad motora dicho registro se realiza en una superficie magnética con una distancia entre cada fibra no mayor de 300µm es una maquina que tiene un filtro debajo de 10 Hz y un filtro alto 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 le denomina jitter neuromuscular, en músculos normales es pequeña la cantidad entre la variabilidad por lo que el rango de jitter oscila entre 10 a 50 mm/seg, en pacientes miasténicos esta cantidad se eleva de los 50 a 100mm/seg ocurriendo fallas en la transmisión o bloqueo en la placa terminal. <sup>31</sup>

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 que aclararse que no es especifica para la MG, tiene una sensibilidad del 95-99% de los pacientes con MG generalizada y 80% en la ocular donde la realización del estudio se limita a la musculatura facial.<sup>3</sup> Cuando la prueba resulta negativa es altamente selectiva para excluir el diagnóstico de Miastenia Gravis. (4)

### **Perfil Tiroideo:**

Se debe realizar como un estudio complementario ya que como se ha mencionado en un porcentaje significativo la MG se asocia con enfermedades sistémicas tales como enfermedades tiroideas (hipo o hipertiroidismo).

### **Hallazgos Radiográficos:**

Los estudios de imagen incluyen tomografía computada (TC) la cual evalúa las anomalías del timo encontrándose la presencia de timomas en un 10 – 15% de los pacientes con miastenia, hiperplasia folicular linfóide en un 65 – 77% de los pacientes.

La evaluación radiológica del mediastino sigue siendo el procedimiento de mayor importancia para demostrar la presencia de timoma jugando un mayor papel en el diagnóstico preoperatorio de timoma invasor y la detección de recurrencias después de la cirugía. Numerosas técnicas han sido aplicadas para el estudio del mediastino anterior incluyéndose como rutina la Radiografía de Tórax, la TC y la IRM siendo esta última la modalidad con mayor capacidad para detectar patología tímica.<sup>12</sup>

La presencia de timoma es indicador de un peor pronóstico y la sintomatología es usualmente más severa en esos pacientes y la mejoría por la timectomía no es significativa (8).

### **Pruebas de Función Pulmonar:**

La severidad de la falla respiratoria neuromuscular es impredecible y puede ser subestimada en pacientes con miastenia gravis. La PFP son recomendadas para evaluar el grado de falla respiratoria neuromuscular, algunos estudios sugieren que la capacidad vital (CV) y la presión inspiratoria máxima (PI<sub>max</sub>) fueron buenos predictores para medir la respuesta al recambio plasmático, además también valoran la necesidad de requerir intubación. Una capacidad vital de menos de 20ml/kg fue 100% sensible pero solamente 28% específica para predecir la necesidad de ventilación mecánica, además la necesidad de requerimiento ventilatorio se asoció también con un decremento en la PI<sub>máx</sub>. cuando un decline de al menos 30% ocurre, un decline en PI<sub>max</sub> de más de 30% tiene una sensibilidad de 57% y una especificidad de 84% para predecir la necesidad de ventilación mecánica.

<sup>13,4°</sup>

Tabla 1 Pruebas Diagnósticas para Miastenia Gravis		
Pruebas Clínicas	Sensibilidad	Comentarios
Edrofonio	Detectable en 80-90% de pacientes MG	Es segura , sin embargo por sus efectos adversos, pruebas alternativas han sido desarrolladas
Sueño	Criterio pobremente definido	
Prueba del hielo	Criterio pobremente definido	
<b>Evaluación de Ac séricos</b>		
Anti- AchR	Detectables en aproximadamente 80-90% de paciente gMG y en 30-50% oMG	Pueden también ser observados en Sx EL, de neurona motora y pacientes con MG sin timoma.
Anti MuSK	Detectable en 30-40% de pacientes con gMG con Ac AchR y raro en oMG	
Proteína anti-estriatonal	Detectable en 80% MG timomatosa y 30% no timomatosa	Mas común en pacientes adultos, primer autoanticuerpo detectado MG pero con pobre especificidad
<b>Pruebas electrodiagnósticas</b>		
Estimulación repetitiva de nervios periféricos	Positiva en 90% de los pacientes gMG y 30 – 60% oMG	
Fibra Única	Positiva en 80-99% pacientes MG	A pesar de su alta sensibilidad no es la prueba de elección porque depende del operador y de la cooperación del paciente, también resulta anormal en neuropatías y enfermedad de neurona motora

## **DIAGNOSTICO DIFERENCIAL**

El diagnóstico diferencial de Miastenia Gravis es amplio, aunque en la práctica, la mayoría de los pacientes no presentan mayores dificultades en el diagnóstico, una prueba de anticuerpos AChR positiva es diagnóstica de la enfermedad, una dificultad particularmente común es la diferenciación de miastenia gravis ocular y citopatías mitocondriales, otro problema mayor es en pacientes con debilidad generalizada quienes son negativos para anticuerpos AchR su diagnóstico diferencial incluye neuropatías y miopatías y otros desordenes de la unión neuromuscular (en los cuales los estudios neurofisiológicos quizá sean cambios similares de aquellos con miastenia gravis).<sup>1,12</sup>

La tabla 2 muestra las enfermedades con las que se debe realizar el diagnóstico diferencial.

<b>Tabla 2 Diagnóstico Diferencial</b>	
Polimiositis	Tumores retroorbitarios
Esclerosis Múltiple	Tumores cerebrales
Síndrome de Fatiga crónica	Lesión nervio craneal
Miopatías	Anemia perniciosa
Neurastenia	Oftalmopatía tirotóxica
Distrofia Miotónica	Oftalmoplejia distiroidea
Botulismo	Oftalmoplejia externa progresiva
Sx Guillain-Barre	Miopatía orofaríngea

Oosterhuis 1997.<sup>3</sup>

### **Miastenia Generalizada**

- Otros desordenes de la unión neuromuscular.
  - Síndrome miasténico de Lambert Eaton.
  - Síndromes miasténicos congénitos.
- Neurotoxinas.
  - Botulismo.
  - Venenos.
- Polirradiculopatías inflamatorias desmielinizantes idiopáticas.
  - Sx Guillan Barre motor puro agudo.
  - Miopatías (inflamatoria idiopática, metabólica, distrofias).

### **Miastenia Bulbar**

- Infartos tallo cerebral.

- Enfermedad de la neurona motora (parálisis pseudobulbar).

### **Miastenia Ocular**

- Citopatía mitocondrial (oftalmopatía externa progresiva).
- Distrofia muscular orofaríngea.
- Oftalmopatía tiroidea.
- Otras causas de ptosis (Sx lentes de contacto).
- Lesiones tallo cerebral.<sup>1</sup>

## **TRATAMIENTO**

Hay diversos planes de tratamiento para pacientes con Miastenia Gravis, basados sobre sus síntomas y la severidad de la enfermedad, y la meta terapéutica es inducir una remisión sostenida ó permanente, es particularmente importante entender los mecanismos de cada tratamiento, siendo la terapia en la MG individualizada equilibrando la severidad clínica contra la eficacia de los tratamientos, la frecuencia e intensidad de los efectos colaterales y el costo beneficio de cada uno.

El manejo neurológico se divide en varias categorías, con frecuencia incluye medicamentos anticolinesterásicos, corticoesteroides y otros inmunosupresores, así como plasmaféresis, inmunoglobulinas, y tratamiento quirúrgico con timectomía.<sup>24,38</sup>

### ***TRATAMIENTO SINTOMATICO NO INMUNE***

- **MEDICACION ANTICOLINESTERASICA**

El manejo sintomático de MG autoinmune con inhibidores de colinesterasa provee el primer manejo efectivo el uso inicial de esta droga fue en 1934, un registro médico en la unidad de Kingdom ha conducido a la similitud de la sintomatología con la producida por el curare conocido este ultimo como un antagonista competitivo de los receptores de Ach por unirse a los receptores de Ach similar situación que ocurre en la miastenia (9).

Las drogas anticolinesterásicas son agentes de primera línea, ellos inhiben la destrucción de acetilcolina en la unión neuromuscular, sin embargo ellas no tienen efecto en la patogénesis autoinmune.<sup>3</sup>

El inhibidor de la colinesterasa es usualmente efectivo en el curso temprano de la enfermedad en casos leve a moderados presumiblemente porque hay todavía un número adecuado de receptores de acetilcolina presentes.(9) Piridostigmina (mestinon) es el más comúnmente anticolinesterásico usado las dosis van desde 90 a 720mg/día con dosificación cada 4hrs sin embargo la dosis optima con cualquier inhibidor de la colinesterasa es muy variable entre los individuos por lo que se requiere tener un inicio de la dosis de manera empírica seguida de una titulación cuidadosa guiada por la respuesta clínica , la respuesta clínica puede ser vista a los 15-30min de la toma con una duración del efecto de 3-4 hrs, si el paciente requiere más de 60mg 4 veces al día, la terapia

inmunosupresora debe ser considerada como terapia adjunta.<sup>3</sup> Ya que es frecuente que sobre los meses el incremento de las dosis sea requerida para conseguir el mismo efecto llegando incluso a dosis máximas, por lo que es necesario la terapia combinada.(9) Sus efectos adversos son relativamente leves y se relacionan a las altas concentraciones de acetilcolina en las sinapsis nicotínicas y muscarínicas, ya que aunque las sinapsis muscarínicas no se afectan en la MG, los inhibidores de la colinesterasa los afectan, los efectos muscarínicos son hipermotilidad (cólicos abdominales y diarrea), aumento en las secreciones respiratorias y gastrointestinales, bradicardia, los efectos nicotínicos pueden ser fasciculaciones musculares e incremento en el bloqueo de la transmisión neuromuscular (llamada crisis colinérgica), los efectos muscarínicos pueden ser reducidos por la adición de antagonistas muscarínicos como la propantelina, sin embargo hay 2 importantes limitaciones de su uso primero el resultado es un incremento en la viscosidad de las secreciones respiratorias lo cual puede conducir a atelectasias y segundo en un número de pacientes enmascara los síntomas de una sobredosis colinérgica.(9, 27.29)

Existen 2 tratamientos médicos sintomáticos adicionales, ambos aparecen para incrementar la cantidad de acetilcolina liberada desde la Terminal nerviosa presináptica uno de ellos es la Epinefrina la cual es difícil de obtener y la segunda el 3 – 4 diaminopiridina aun en fase experimental.(9)

Otro tratamiento sintomático incluye el evitar situaciones en las cuales la transmisión neuromuscular puede ser comprometida, un número de drogas o condiciones pueden tener un efecto farmacológico directo sobre la unión neuromuscular, uno de esos importante es la (penicilamina), amino glucósidos y la disfunción tiroidea.

### ***TRATAMIENTO AUTOINMUNE:***

Los tratamientos más efectivos para pacientes con MG son aquellos que van dirigidos a la respuesta autoinmune, ya sea que actúen modificando la producción de Ac AChR ó modificando el daño a la transmisión neuromuscular inducido por la unión de esos anticuerpos, en general hay 2 formas de tratamiento: Aquel que tiene un rápido pero relativamente efecto corto plazo sobre la enfermedad y aquel que tiene efecto a largo plazo, el uso de esos 2 grupos de tratamiento debería ser considerado en el contexto de uso de todas las estrategias de tratamiento para pacientes con MG, ya que su historia natural tiende a ser de exacerbaciones y remisiones, la estrategia del tratamiento es primero inducir una

remisión y después mantener esa remisión, en este contexto la remisión puede ser definida como completa o cercana a completa por ausencia de síntomas.(9,<sup>30,11</sup>)

## **Corto Plazo**

- **Corticoesteroides**

Son los agentes inmunosupresores más frecuentemente usados con inadecuado control con piridostigmina y la Prednisona es el más comúnmente usado de ellos.

Las recomendaciones orales para la prednisona son iniciar con dosis altas de 100mg /día de 2 a 4 semanas ya que los niveles de Ac AChARA decrecen en el primer mes de terapia., posteriormente decremento gradual de la dosis.(4)

Puede ser llevado también un régimen alterno de Prednisona el cual se inicia con dosis bajas de 10 a 20mg /día y se incrementa la dosis cada 3 a 5 días por 5mg/día y se debe de tomar el más bajo régimen de dosis que lleve a cabo una respuesta benéfica. , la dosificación alta es benéfica en 2-3 semanas, y se mantiene durante aproximadamente 3 meses .<sup>3</sup>

Eventualmente ha llegado a ser claro que el empeoramiento con esteroides a dosis altas ocurre entre el 7mo y 14avo día después de la iniciación , pero usualmente dura menos de 1 semana, por lo que el incremento gradual de la dosis debe de ser sobre 1-2 meses para reducir el riesgo de este empeoramiento.(9)

Las posibles complicaciones con los esquemas de esteroides a dosis altas (1 a 1.5mg/Kg) llegan a presentarse hasta en el 48% de los pacientes pero solo el 10% desarrolla fatiga en los músculos de la respiración requiriendo apoyo ventilatorio, existe evidencia electrofisiológica dentro de las primeras horas de la administración de los esteroides de deterioro en la transmisión neuromuscular que sugiere el efecto farmacológico en la placa neuromuscular.

Por consiguiente en los casos de MG severa sobre todo en aquellos con deterioro bulbar significativo con compromiso respiratorio, debe iniciarse la terapia con corticoesteroides en hospitalización o bajo vigilancia estrecha en el enfermo ambulatorio, si se inicia con el corticoesteroide a dosis bajas en días alternos por ejemplo 15 a 25mg en días alternos con aumentos graduales posteriores, disminuye el riesgo de empeoramiento temprano pero también induce retraso en el beneficio del fármaco, la resistencia a los esteroides puede ser el resultado de un estado severo de la enfermedad, dosis subóptimas,



duración del tratamiento insuficiente, incumplimiento, disminución rápida del fármaco o un diagnóstico erróneo.(20 )

En el caso de la MG ocular los corticoesteroides a dosis bajas son habitualmente más eficaces que los anticolinesterásicos, incluso existen algunos reportes que sugieren que el uso de esteroides reduce el riesgo de subsecuente generalización y aumenta la posibilidad de remisión espontánea.(18)

La mayoría de los pacientes obtienen un beneficio clínico el cual puede ser relacionado a reducción de los linfocitos, diferenciación y proliferación, redistribución de linfocitos dentro de los tejidos que no son sitios de inmunoreactividad, cambios en la expresión de citocinas (primariamente TNF, IL.1 e IL-2), inhibición de la función de los macrófagos de procesador y presentación de antígenos, o un posible incremento en el músculo de síntesis de AChR.( 4).

Los efectos adversos son frecuentes y ocurren en un 20 a 70% de los casos, siendo más frecuentes en aquellos tratados con dosis altas o en pacientes de la tercera edad., incluyen ganancia de peso ( 15- 50%), , hipertensión ( 3-12%) , DM logrando un descontrol en algunos estudios se considera una contraindicación absoluta , ,ansiedad, depresión, insomnio, psicosis por esteroides, glaucoma, osteoporosis (30%) infecciones (>50%), cataratas (25%), úlceras gastrointestinales, miopatía, infecciones oportunistas, etc. (9).

Terapias adicionales son recomendadas para minimizar los efectos adversos de la terapia esteroidea y son: reducir la ingesta calórica, dieta baja en sodio y carbohidratos, suplementos con Vit. D y calcio, monitorización de presión sanguínea , electrolitos y niveles séricos de glucosa, monitorización de la densidad ósea cada 6 a 12 meses, el tratamiento con bifosfonatos e inhibidores de la bomba de protones puede ser necesario en algunos pacientes. <sup>3</sup>

- **Azatioprina.**

Es un agente antimetabolito que reduce la síntesis de ácidos nucleicos interfiriendo con la proliferación de células T y B mediando así la respuesta patogénica inmune, es metabolizada por la xantina oxidasa ha sido utilizado como agente inmunosupresor desde los años 1970.(4). Es considerada como terapia de 2da línea sola o como tratamiento adyuvante con prednisona, sin embargo su mayor desventaja es el tiempo en que tarda la respuesta clínica la cual puede ser en el rango de 6 a 18 meses, sin embargo existen estudios que sugieren que la combinación de azatioprina con esteroides puede tener efectos sinérgicos y anticipar con ello el inicio de la respuesta inmunosupresora. La dosis de inicio

recomendada es de 1mg/kg con incremento gradual de la dosis hasta la dosis terapéutica otro régimen es iniciar con 50 mg/día después incrementar cada semana 2 – 3 mg/kg/día <sup>3</sup>. Se administra como monodosis por las mañanas, sus concentraciones séricas máximas aparecen 1-2hrs posteriores a la ingesta, debe tenerse en cuenta que si se administran medicamentos concomitantes que inhiban la xantina oxidasa como el alopurinol debe de reducirse la dosis.<sup>33</sup>

La azatioprina tiene considerables pocos efectos adversos a comparación de los corticoesteroides, y se presentan en aproximadamente una tercera parte de los pacientes con MG (10- 45%) estos puede incluir leucopenia o trombocitopenia, vomito incoercible o disfunción hepática, esta ultima es relativamente común sin embargo es leve y reversible para evitar esto se debe de iniciar con dosis bajas e ir incrementando gradualmente.

- **Ciclofosfamida**

Esta es un agente alquilante, que actúa sobre el DNA, inhibiendo la proliferación celular, el efecto es mayor en las células B a comparación de las células T, siendo este un excelente agente para enfermedades mediadas por anticuerpos. Este parece tener una efectividad cercana a los esteroides, en inducir remisiones, aunque no hay estudios controlados de la inducción de remisión con esta droga.(9). Es administrada oral o intravenosamente y alrededor del 50% de los pacientes llegan a estar asintomático después del primer año de tratamiento. Sin embargo los efectos adversos son mayores a comparación con los esteroides, pueden producir severa supresión de la médula ósea, con riesgo de infecciones oportunistas, toxicidad en la vejiga, perdida de cabello, nausea, vomito, fibrosis vesical, pulmonar, anorexia y decoloración de la piel.(4).

Ha sido generalmente usada para pacientes con Miastenia Gravis severa quienes han sido incapaces para tolerar los esteroides, o ha sido usada en conjunción con esteroides cuando la enfermedad no responde a altas dosis de estroides solos, sin embargo infecciones severas son el riesgo de esta combinación.

- **Ciclosporina A**

Es uno de los inmunosupresores menos usados y es utilizada generalmente cuando

los tratamientos de primera línea han fracasado o están contraindicados. Es un undecapeptido cíclico que bloquea la síntesis de citocinas especialmente (IL-2) y otras proteínas críticas en la función de las células T CD 4+. (4) Las dosis recomendadas son de 3 – 6 mg/kg/día tomadas en 2 dosis divididas y el mejoramiento puede ser visto en 1 a 3 meses.<sup>3</sup> Se metaboliza a nivel hepático por el sistema citocromo P450 y se deben restringir los medicamentos que inhiban este sistema ya que el riesgo de toxicidad es mayor. Ha sido usada en combinación con esteroides pero no ha mostrado ser mejor que la azatioprina.(9). Siendo una terapia con limitación por sus efectos adversos los cuales están relacionados con la dosis, que incluyen hipertensión, hepatotoxicidad, nefrotoxicidad, trastornos hepáticos hiperplasia gingival, temblor, hirsutismo, cefalalgia, neuropatía y trastornos psiquiátricos, por lo que las pruebas de función renal y hepática, así como la toma de la presión arterial, y los niveles de ciclosporina deben ser monitorizados mensualmente. <sup>3</sup>

### **Nuevos Agentes A Largo Plazo**

- **Micofenolato de mofetilo**

Es un inhibidor nuevo de la síntesis de purina bloqueando directamente dehidrogenasa – monofosfato inosina, esta es altamente específica para la proliferación de linfocitos B y T activados.(9). Es usado solo o en combinación con esteroides, desafortunadamente las investigaciones que apoyan su uso han sido estudiadas en grupos pequeños de pacientes sin embargo el valor de sus conclusiones es limitado. Aquellos estudios sugieren que el micofenolato tiene toxicidad limitada, consistente con su actividad inhibitoria selectiva de la síntesis de nucleótido de guanosina en células B y T activadas, lo cual debería limitar su efecto sobre otros tipos celulares.<sup>23,36</sup>.

- **Tacrolimus**

Un antibiótico macrólido es similar a la ciclosporina en su actividad biológica, estudios controlados sobre la eficacia de tacrolimus en la MG están disponibles.<sup>3</sup>

- **Etanercept**

Un soluble recombinante receptor de FNT, que competitivamente bloquea la acción del FNT- $\alpha$ , ha sido mostrado para tener un efecto en combinación con esteroides en estudios de pequeños grupos de pacientes.<sup>3</sup>

- **Rituximab**

Es un anticuerpo monoclonal en contra de un marcador de superficie CD 20 de las células B. <sup>3</sup>

### ***TRATAMIENTOS INMUNES A CORTO PLAZO***

- **PLASMAFERESIS**

Es un tratamiento dirigido a la respuesta inmune tiene un rápido efecto de su acción, pero corta duración , logrando con ello remover los anticuerpos circulantes y reducir con ello el ataque autoinmune de la unión neuromuscular en un 50- 80%. Estudios controlados han demostrado su eficacia con su uso dentro de la primera semana y la duración de su efecto de 1 a 2 meses (9).

Un curso general de plasmaféresis consiste de 4 a 6 recambios en las cuales 3 a 5 lts de plasma son removidos en cada sesión. <sup>3</sup>

Con cada recambio se remueve aproximadamente el 60% de los componentes séricos por lo que con este número de sesiones se remueve los componentes serológicos del 93 al 96% en especial de IgG, que son los principales anticuerpos en contra del receptor de acetilcolina, los cuales tienen una vida media de 21 días. Después de un recambio con plasmaféresis se encuentra mejoría electrofisiológica dentro de las 24hrs después del procedimiento, los beneficios clinicos se inician del 2do al 10mo día y estos se encuentran en el 60 a 88% de los pacientes con MG. Se ha observado que la efectividad de la plasmaféresis es mejor en el paciente que esta siendo tratado concomitantemente con drogas inmunosupresoras, tales como corticoesteroides, azatioprina o ciclofosfamida.(9) Sus efectos adversos incluyen, mareo, nausea, hipotensión, arritmias cardiacas. <sup>3, 15,17.</sup>

- **INMUNOGLOBULINA INTRAVENOSA**

La inmunoglobulina intravenosa es tan efectiva como el tratamiento con plasmaféresis en el tratamiento de la Miastenia Gravis .<sup>3</sup> El mecanismo de acción es complejo y comúnmente incluye inhibición de citocinas, competición con autoanticuerpos, inhibición del depósito de complemento., interferencia con la unión de macrófagos sobre el receptor Fc y el receptor Ig sobre las células B, e interferencia con el reconocimiento de antígenos por células T sensibilizadas(4). El proceso involucra infusión diaria de Ig policlonal, usualmente 0.4 g/Kg/día por 5 días consecutivos y la mejoría usualmente es dentro de pocos días de inicio del tratamiento y al igual que el recambio plasmático la mejoría también dura 1- 2 meses, y tiene menos efectos adversos a comparación con la plasmaféresis. Sin embargo esos tratamientos tienden a ser usados por pacientes con empeoramiento agudo de la MG, o para impedir una crisis miasténica, para pacientes con severa crisis mas de un curso de plasmaféresis o Ig IV pueden ser necesarios , otras situaciones agudas para las cuales esas terapias son usadas incluyen cirugía y enfermedades médicas severas. Ocasionalmente cuando la plasmaféresis o Ig IV es llevada a cabo en un paciente que toma una medicación inmunosupresora el efecto es una remisión que puede durar indefinidamente.<sup>3</sup>

### ***TRATAMIENTO INMUNE A LARGO PLAZO***

- **TIMECTOMIA**

En 1939 Blalock reportó la remisión de MG en un hombre de 21 años de edad después de la remoción quirúrgica de un tumor tímico, por lo que comúnmente la timectomía es el tratamiento de elección en pacientes con Miastenia Gravis, esta produce remisión de la enfermedad en un alto porcentaje de los casos seguido del decremento de las dosis de piridostigmina e inmunosupresores dados, y produce un mejoramiento en la debilidad. La respuesta a la timectomía es producida en meses y con frecuencia después de años, las remisiones de la enfermedad ocurren en un 35% de los pacientes y hay mejoramiento en mas del 60% de los casos. (4<sup>1</sup>)

El mecanismo por el cual la MG produce el beneficio es aún incierto pero existen diversas teorías:

- a) La remoción del timo puede remover una fuente de estimulación antigénica continua, si las células mioides son la fuente de autoantígenos su remoción quizá siga a la respuesta inmune.

- b) La timectomía puede remover un reservorio de células B que secretan Ac AChR.
- c) La timectomía puede en algunos casos corregir un disturbio de la regulación inmune en MG.<sup>2</sup>
- d) La timectomía es el tratamiento clásico a largo plazo su efecto usualmente aparece después de 1 año y el efecto completo alrededor de los 5 años.

Usualmente la timectomía es llevada a cabo en pacientes en el curso temprano de su enfermedad y restringido a pacientes mayores de 60 años. Una revisión por la academia mexicana de neurología concluyó que mientras la timectomía debía ser considerada una opción de tratamiento en MG timomatosas en la no timomatosas no ha sido firmemente establecida.

La timectomía puede o no puede ser una opción terapéutica viable para pacientes positivos para Ac MuSK así como por su pérdida tímica y centro germinales y la infiltración de linfocitos que caracterizan al timo de pacientes quienes tienen anti – AChR Abs, esto sugiere que un diferente mecanismo patológico ocurre en MG positiva a anti MuSK Ab y anti AChR Ab.(4). Es usualmente llevada a cabo en pacientes con timoma, y en pacientes sin timoma con el inicio temprano de la enfermedad con anticuerpos AChR positivos. (7).

En un estudio llevado a cabo en el departamento de cirugía torácica y cardiovascular del sur de Corea en junio del 2006 acerca de la “*remisión completa después de timectomía transesternal extensa en miastenia gravis*” con un total de 117 pacientes con MG a quienes se les realizó timectomía T3-b siendo el procedimiento de elección en su clínica y en muchas otras instituciones, mostró que el rango de remisión completa en 51% a 5 años en pacientes con MG no timomatosas. En este estudio se observaron factores de buen pronóstico como el inicio temprano de la enfermedad menor de 40 años mostró ser un factor potente de remisión completa de la enfermedad, especialmente en pacientes con miastenia gravis no timomatosas, así como pacientes que tuvieron un corto periodo de tiempo entre el inicio de los síntomas y la realización de la timectomía siendo uno de los factores pronósticos más importantes. El uso previo de esteroides fue un factor pronóstico pobre para remisión después de la timectomía. Así también sus resultados mostraron que la clasificación de Osserman no predijo el pronóstico después de la timectomía, sugiriéndose en este caso la necesidad de otras herramientas tales como parámetros inmunológicos (Ac–AChR, rianodina, titin, MusK) para reflejar la actividad de la enfermedad. La Conclusión en este estudio que la remisión completa es un evento que depende del tiempo, y los factores pronósticos que conducen a un resultado favorable no son aun claros.<sup>21,34,16,,4.</sup>

En un estudio cohorte de factores pronósticos de timectomía en 132 pacientes con miastenia gravis, realizado en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y de la Nutrición en el año 2001, llevado a cabo en 132 pacientes a quienes se les realizó timectomía 92 pacientes (69%) y 41 tuvieron una pobre respuesta (31%), 50 pacientes tuvieron remisión, 34 no tuvieron cambios y 7 empeoraron; los factores de mal pronóstico fueron: edad >60 años, enfermedad por más de 3 años, escala Osserman I, aquellos con atrofia tímica y el uso de esteroides previos y altas dosis de piridostigmina, uso de plasmaféresis después de la timectomía y el descubrimiento de timoma en el estudio histopatológico.

## **JUSTIFICACION**

La Miastenia Gravis es el prototipo de las enfermedades autoinmunes y es la enfermedad más común de los trastornos de transmisión neuromuscular que por su presentación heterogénea con respecto a la edad de inicio, cambios tímicos y distribución de la debilidad muscular, así como su genética necesita ser distinguida de otras enfermedades neuromusculares. Por lo que requiere la atención especializada de un equipo multidisciplinario con el objetivo de ser identificado tempranamente, advertir probables complicaciones, proporcionar el tratamiento oportuno médico o quirúrgico ya que frecuentemente es una enfermedad subdiagnosticada en México y el resto del mundo lo que condiciona un retraso en su terapéutica y consecuentemente repercusión en el pronóstico.

No se cuenta hasta el momento actual en nuestro hospital un estudio sobre el valor de la timectomía a largo plazo en pacientes con Miastenia Gravis así como los principales indicadores pronósticos, considerándose como una opción terapéutica adecuada en el tratamiento de los pacientes con Miastenia Gravis ya que hasta un 15% de los pacientes adultos mayores cursan con timoma, y en el joven se asocia más frecuentemente con hiperplasia tímica.

Contándose con la infraestructura necesaria en nuestro hospital para ofrecer el tratamiento integral multidisciplinario por Neurología, neurofisiología, terapia intensiva, medicina de rehabilitación y neumología. Por lo que es importante realizar un diagnóstico temprano que mejore la calidad funcional a mediano y largo plazo del paciente al instituir un tratamiento quirúrgico oportuno.



## **OBJETIVOS**

### **Objetivos Generales**

- Determinar la prevalencia de pacientes hospitalizados con diagnóstico de Miastenia Gravis en el servicio de Neurología clínica del Hospital General de México de Enero de 1995 a Diciembre del 2005.
- Determinar las características clínicas y epidemiológicas de la población de los pacientes con Miastenia Gravis en el hospital General de México.
- Evaluar la eficacia de la timectomía en pacientes con miastenia gravis mediante la aplicación de escalas de actividades de la vida diaria para Miastenia Gravis.
- Evaluar la evolución farmacológica en pacientes timectomizados.

### **Objetivos Particulares**

- Conocer la distribución de la enfermedad por géneros
- Conocer la edad más frecuente del inicio de la enfermedad
- Identificar la forma más frecuente de presentación clínica del padecimiento
- Conocer el tiempo que transcurre entre el inicio de la sintomatología y la realización del diagnóstico.
- Identificar el porcentaje de seropositividad a anticuerpos antirreceptor de acetilcolina y valorar si esta en relación con la severidad de la enfermedad.
- Determinar el número de pruebas de estimulación repetitiva realizadas.
- Conocer la escala funcional de Oosterhuis a su ingreso y posterior a la timectomía..
- Establecer si el estadio clínico de acuerdo a la clasificación Osserman, determinó la respuesta a la Timectomía.
- Identificar el tiempo en que inicia la mejoría clínica
- Identificar el porcentaje de remisión clínica posttimectomía
- Identificar si la naturaleza de la patología tímica influye en la respuesta a la timectomía.

## **CRITERIOS DE INCLUSION**

- Pacientes con el diagnóstico de Miastenia Gravis Autoinmune hospitalizados en el servicio de Neurología Clínica del Hospital General de México captados en el periodo comprendido entre enero de 1995 a Diciembre del 2005.
- Pacientes con Miastenia Gravis Autoinmune a quienes se les realizó timectomía.

## **CRITERIOS DE EXCLUSION**

- Pacientes documentados que no cuenten con expediente clínico completo.
- Pacientes que abandonaron el servicio antes de establecerse el diagnóstico.
- Pacientes que fallecieron durante su hospitalización.
- Pacientes con diagnóstico de miastenia gravis secundaria a otra patología no tímica (hipertiroidismo, hipotiroidismo, farmacológica).

## **MATERIALES Y METODOS**

*Tipo de estudio :*

Se realizó un estudio retrospectivo descriptivo y observacional. Se revisaron un total de 35 expedientes de pacientes 27 mujeres y 8 hombres los cuales fueron estudiados en el servicio de neurología clínica en donde se confirmó el Diagnóstico de Miastenia Gravis Autoinmune a quienes se les realizó timectomía en el servicio de Neumología del Hospital General de México entre enero de 1995 y diciembre del año 2005.

En todos ellos se realizó revisión de la historia clínica, nota de ingreso, notas de evolución, prueba de estimulación repetitiva, anticuerpos antirreceptor de acetilcolina (AcARAch), radiografía de tórax, tomografía de Tórax (TAC), pruebas funcionales respiratorias (PFR).

Los pacientes se clasificaron en el preoperatorio según la clasificación de Osserman que divide a los pacientes según el grado de afección clínica en 4 grupos: Grado I ó miastenia gravis ocular (MGO), grado II A ó MG generalizada leve, grado II B ó MG generalizada moderada, grado III ó MG aguda fulminante y grado IV MG grave tardía y la escala de Ossterhuis para determinar el grado de discapacidad funcional, las cuales se realizaron en el preoperatorio y en la 1era visita postoperatorio.

El seguimiento fue expresado en 3 modos diferentes según el índice de remisiones completas y mejorías clínicas según la clasificación de Defilippi en la que existen 5 grupos desde los pacientes que están en la clase 1 (remisión completa) hasta los que están en la clase 5 (empeoramiento) y según la mejoría en los grados de Osserman entendiendo como mejoría en un grado, por ejemplo el pasar de grado IIB preoperatorio a grado IIA en la última revisión. Las variables con supuesto valor pronóstico analizadas han sido: Sexo, edad, grado de Osserman quirúrgico, presencia de anticuerpos frente al receptor de la acetilcolina, tiempo de evolución desde el diagnóstico a la cirugía y la presencia o no de tímoma.

## VARIABLES DEL ESTUDIO

- Edad al diagnóstico
  - Edad en años referida a su ingreso
- Genero
  - Masculino o femenino
- Escolaridad
  - Numero de años escolares cursados
- Lugar de Procedencia
  - Referido por estados de la República Mexicana
- Antecedentes Familiares
  - Familiar de 1era o 2da linea afectados
- Año del diagnóstico
  - Año calendarizado a su ingreso
- Año de inicio de la sintomatología
  - Año de inicio primera sintomatología
- Métodos diagnósticos empleados
  - Clínico, prueba de estimulación repetitiva, anticuerpos antirreceptor de acetilcolina, pruebas funcionales respiratorias, tomografía de torax.
- Tratamiento farmacológico en el periodo prequirúrgico y postquirúrgico.
- Escala de Osserman preoperatorio y en la primera visita postoperatoria.

Osserman 1971.

<b>Grupos</b>	<b>Características clínicas</b>
I. Miastenia gravis ocular	Sólo afección ocular
II A. MG generalizada leve	Varios grupos musculares afectados, no musculos respiratorios
II B. MG generalizada moderada	Similar a II A pero más acentuada y con mayor afección musculatura bulbar
III . MG aguda fulminante	Debilidad grave y de rápida instauración con afección musculatura respiratoria
IV MG. MG grave tardia	Sintomatología grave que aparece al menos 2 años después de los grupos I y II

Escala de DeFilippi

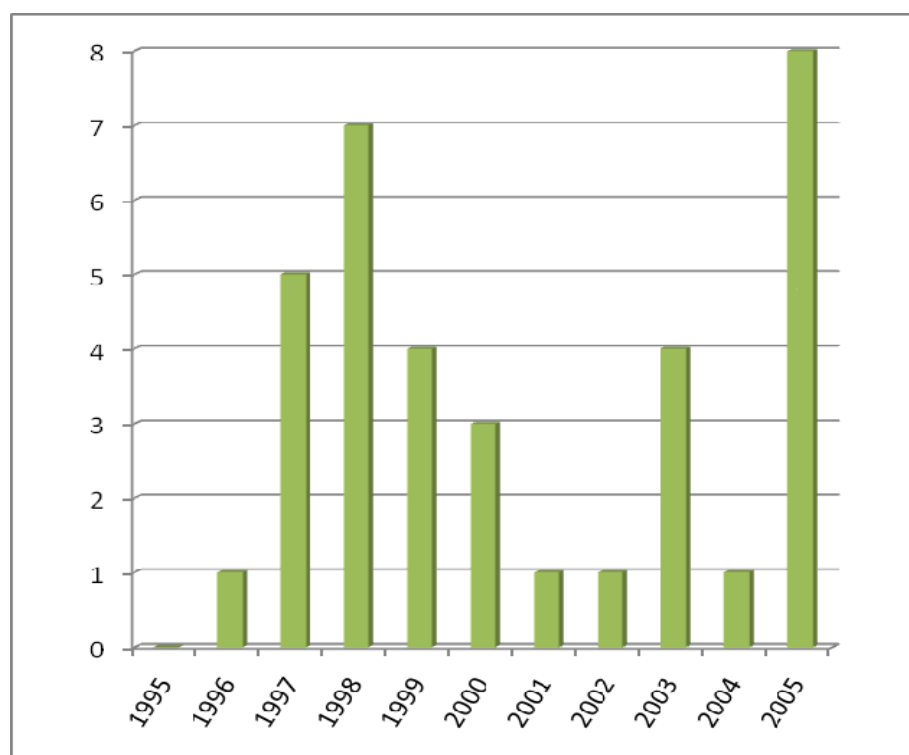
<b>Clases</b>	<b>Características</b>
Clase 1	Remisión completa ,no medicación
Clase 2	Asintomáticos y se ha disminuido la medicación.
Clase 3	Mejoria tanto por disminución de la clinica como de la medicación.
Clase 4	Sin cambios
Clase 5	Empeoramiento

Escala de Ooesterhuis :

Clase funcional 0	Remisión completa
Clase funcional 1	Sintomas menores,no discapacitantes,pero usualmente no es capaz de realizar trabajos pesados o deportes intensos
Clase funcional 2	Leve discapacidad, sintomas claros al realizar el examen clinico apropiado
Clase funcional 3	Menor discapacidad, restricción de las actividades diarias ,sintomas claramente visibles para un médico no experimentado
Clase funcional 4	Discapacidad completa
Clase funcional 5	Soporte respiratorio ( ventilación respiratoria mecánica )

## RESULTADOS Y ANALISIS

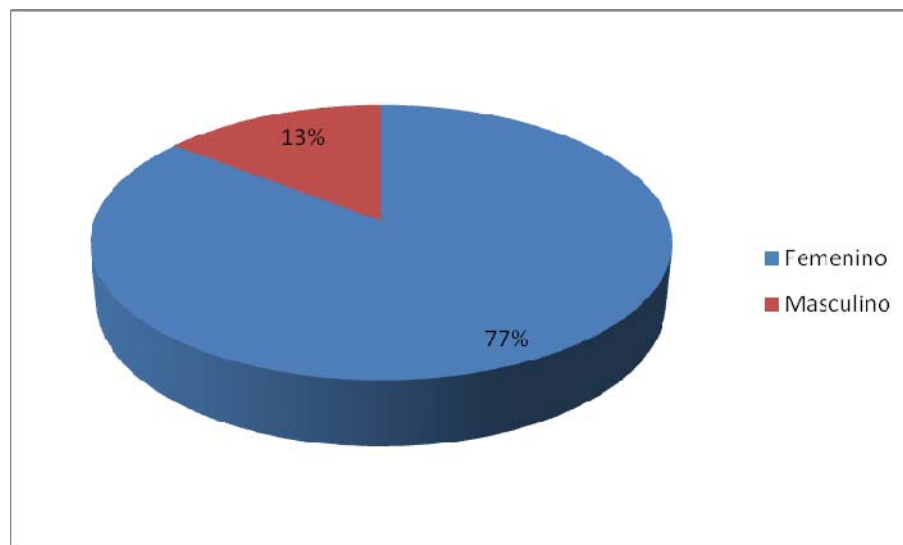
Se analizaron un total de 75 pacientes que ingresaron al servicio de neurología del Hospital General de México del año 1995 al 2005 con Diagnóstico de Miastenia Gravis, calculando una media anual de 7.5 pacientes por año. A 35 de ellos se les realizó Timectomía.



**Grafico 1. Pacientes con diagnóstico de Miastenia Gravis por año.**

## FRECUENCIA POR GENERO

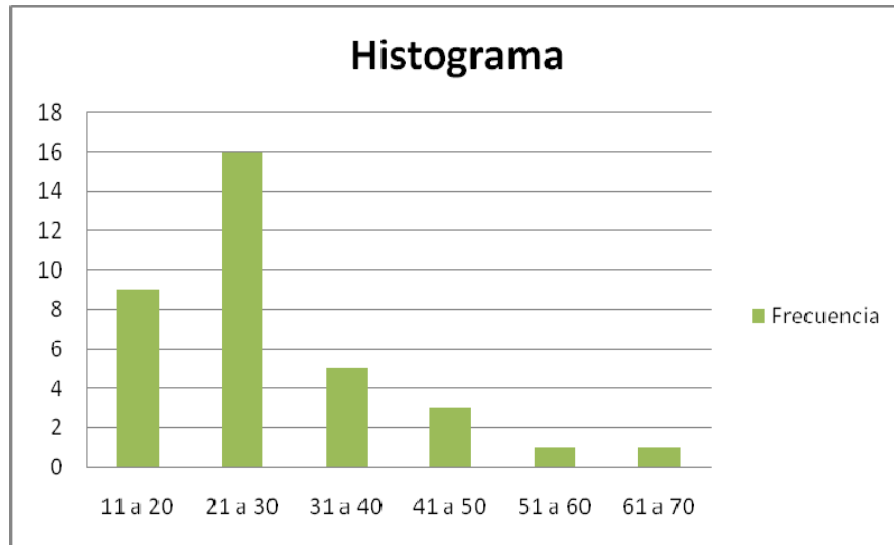
Existió un claro predominio por el sexo femenino 27 ( 77% ) y 8 al masculino ( 13% ), con una proporción mujer – hombre 3.3 : 1 .



**GRAFICA.2.**  
**FRECUENCIA POR GENERO**

## DISTRIBUCION POR GRUPO ETAREO

El rango de presentación fué amplio la edad media en general fué de 28 años con un rango de (11 a 66 años) , para el género femenino de (26.4 años) y para el masculino de (33.2años) El grupo etáreo de mayor prevalencia fueron mujeres entre 20 y 30 años , 16 pacientes (59.6%) y los hombres sin predominio de rango.



**GRAFICA 3.**  
**DISTRIBUCION POR GRUPOS DE EDAD**  
**n = 35**

### LUGAR DE PROCEDENCIA

De los 35 pacientes estudiados, 17 provenían del Estado de México, 10 del Distrito Federal ( 77%), el resto fué referido de unidades hospitalarias de entidades federativas vecinas como: Hidalgo, Guerrero, Oaxaca y Michoacán



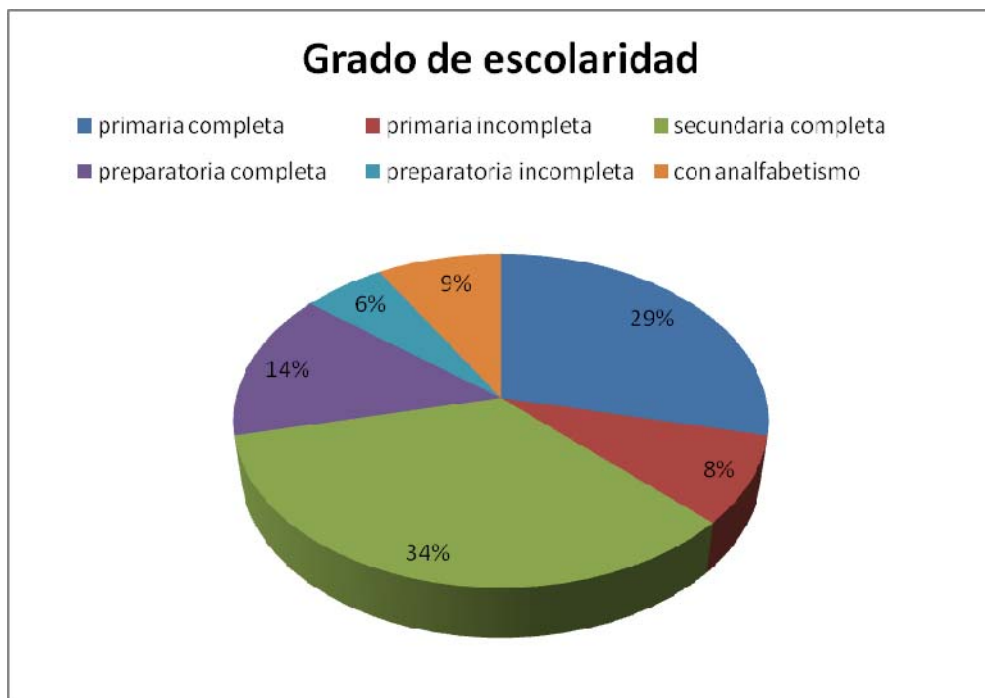


Tabla 4. Lugar de procedencia de pacientes con Miasma Gravis

Estado de la Republica	Número de Pacientes
Estado de México	17
Distrito Federal	10
Guerrero	3
Hidalgo	2
Oaxaca	1
Puebla	1
Michoacán	1
<b>Total</b>	<b>35</b>

## **DISTRIBUCION POR GRADO DE ESCOLARIDAD**

De los 35 pacientes 10 pacientes (29%) tuvieron primaria completa , 3 ( 9 %) primaria incompleta, 12 ( 34%) secundaria completa, 5 (14 %) preparatoria completa, 2 (6%) preparatoria incompleta , 3 (9%) con analfabetismo.



**Grafica 5.**  
**GRADO DE ESCOLARIDAD**  
**n = 35**

## **SINTOMATOLOGIA DE PRESENTACION**

El diagnóstico de Miastenia Gravis se estableció mediante la clínica y estudios paraclínicos complementarios ( prueba farmacológica con neostigmina , prueba de estimulación repetitiva, determinación sérica de anticuerpos contra receptores de acetilcolina , pruebas de función pulmonar , tomografía computada de tórax y perfil tiroideo).

Se encontró un retraso en el diagnóstico desde el inicio de los síntomas hasta el momento del diagnóstico de 1.91 años ( 42.8 meses ) con un rango amplio de 1 – 132 meses .

En cuanto al cuadro clínico de inicio los principales síntomas fueron :

### **1.- Debilidad muscular generalizada**

De los 35 pacientes 32 presentaron este síntoma ( 91.4%) se presentaron con debilidad muscular generalizada ,siendo leve en 8 ( 23.7% ) , moderada en 23 ( 65.7%) y severa en 1 (2.85%).

#### ***DISTRIBUCION POR AFECCION MUSCULAR***

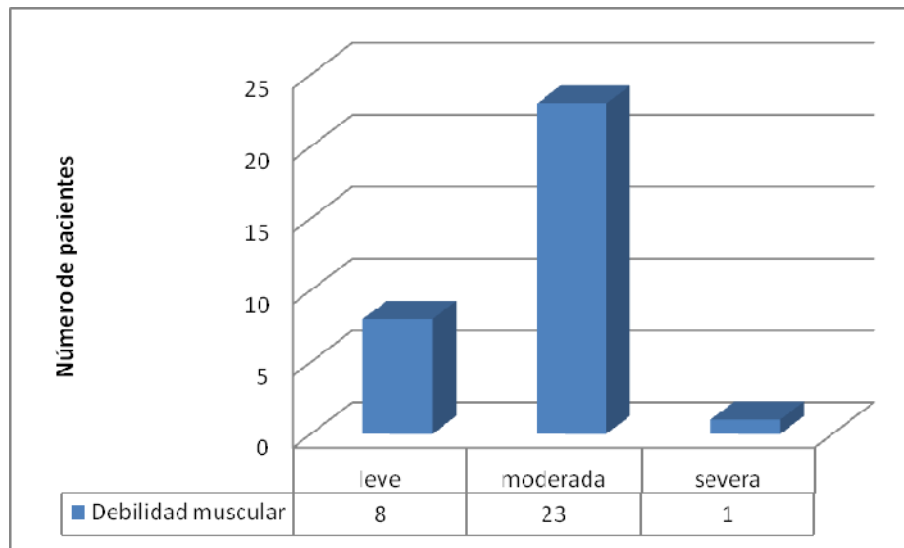


Grafico 6.

### **2.- Diplopia**

Un total de 29 pacientes ( 82.8%) 14 ( 40%) tuvieron diplopia binocular intermitente y 15 (42.5%) con diplopia continua , 6 pacientes (17.1 %) no presentaron este síntoma.

### ***DISTRIBUCION POR AFECCION OCULAR***

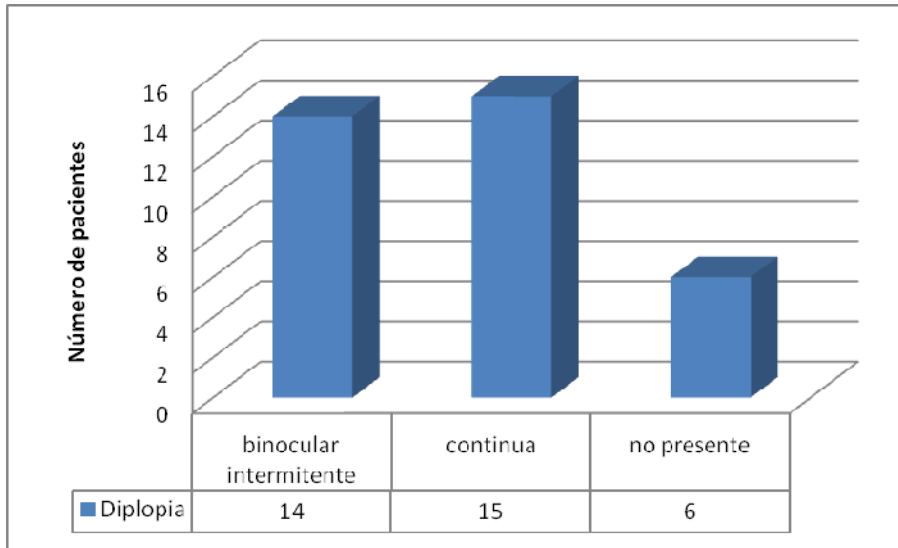


Grafico 7.

### **3.- Disfagia**

31 pacientes ( 88.5%) 8 (22.8%) con disfagia leve e intermitente, 23 ( 65.7%) fué moderada y continua , 4 pacientes (11.4%) libres de disfagia.

### ***DISTRIBUCION POR AFECCION MUSCULATURA BULBAR***

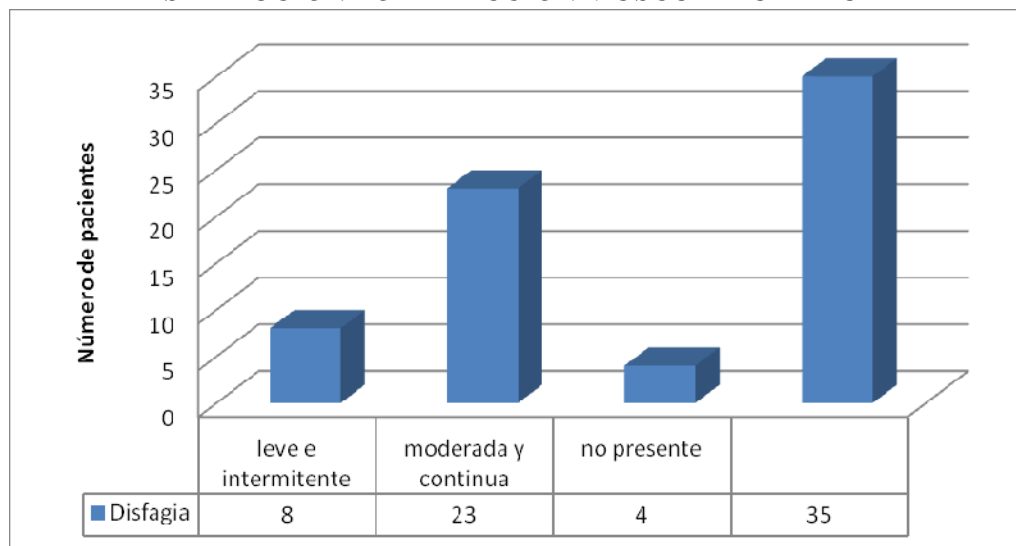


Grafico 8.

#### **4.- Hipofonia**

Estuvo presente en 29 pacientes (82.8%) siendo más marcada con el transcurso del día , 6 (17.1%) sin presencia de este signo.

#### ***PACIENTES CON HIPOFONIA***

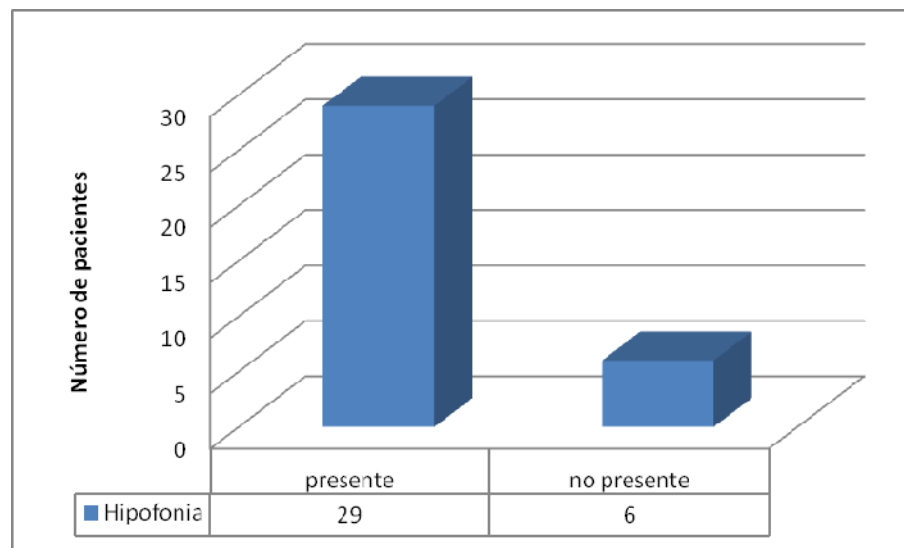


Grafico 9.

#### **5.- Ptosis palpebral**

Presente en 31 pacientes (88.5%), de los cuales en 8 solo se reportó como positiva y en 23 el rango promedio fué de ( 41%) con una desviación estandar de 13.38.

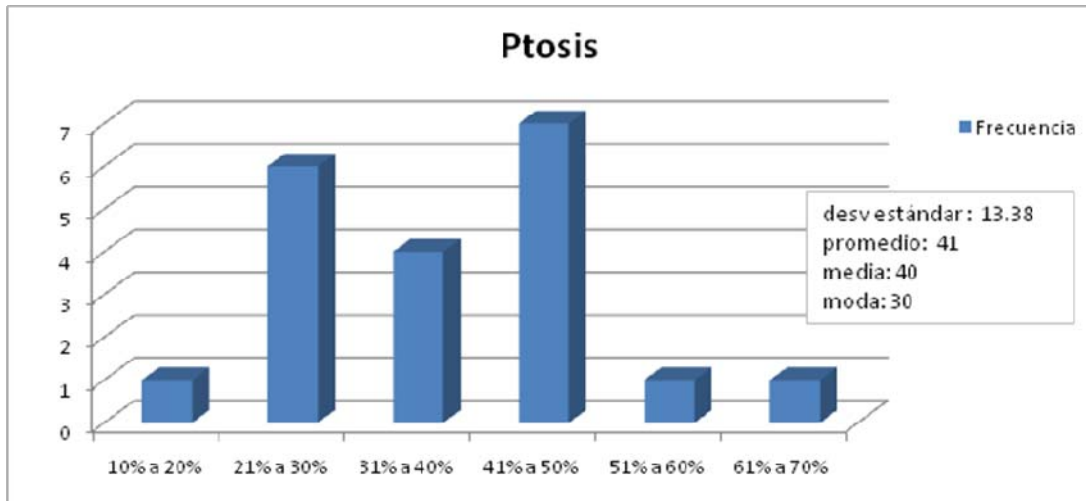
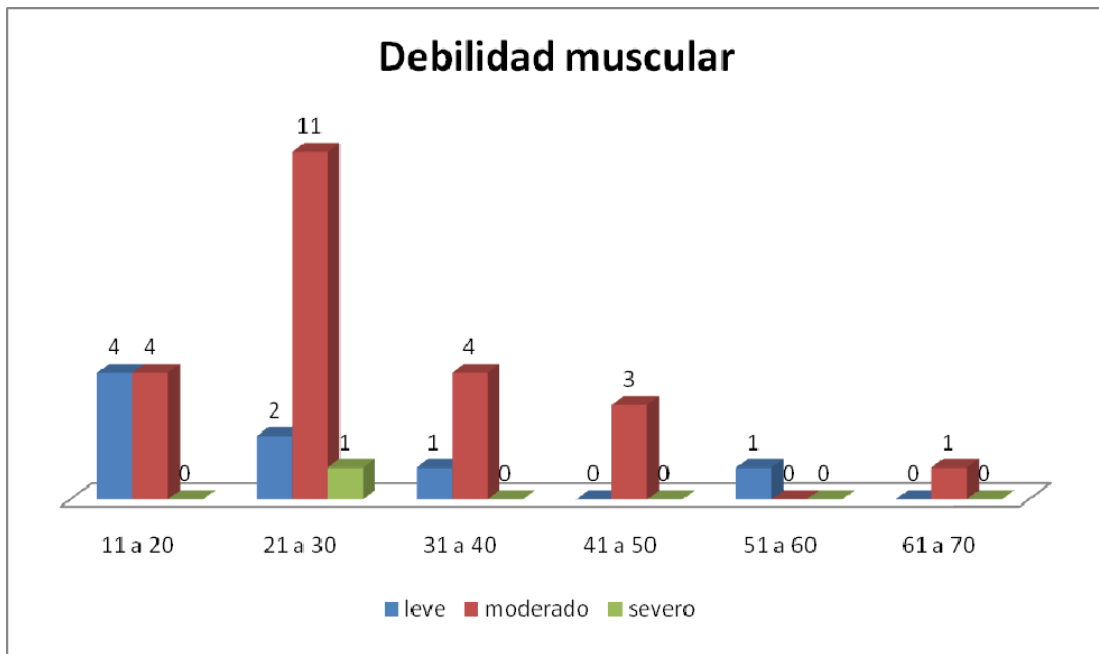


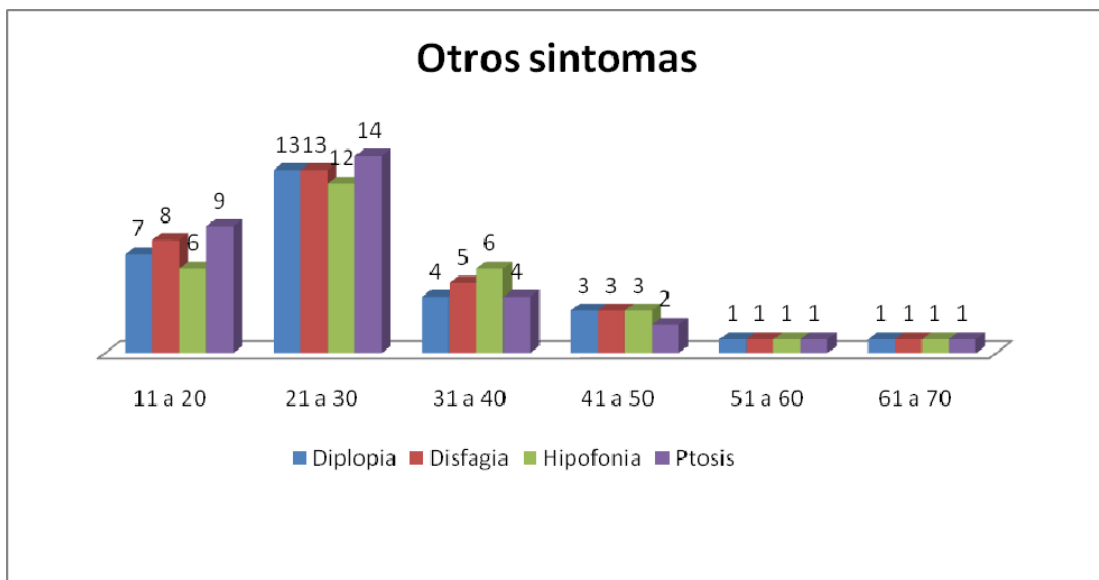
Grafico 10.

**DISTRIBUCION DE ACUERDO A SINTOMATOLOGIA CLINICA Y GRUPO ETAREO**

EDAD	DEBILIDAD MUSCULAR			DIPLOPIA	DISFAGIA	HIPOFONIA	PTOSIS
	Leve	Moderda	Severa				
11-20años	4	4	0	7	8	6	9
21-30años	2	11	1	13	13	12	14
31-40años	1	4	0	4	5	6	4
41-50años	0	3	0	3	3	3	2
51-60años	1	0	0	1	1	1	1
61-70años	0	1	0	1	1	1	1



**GRAFICA. 11**



**GRAFICA 12.  
DISTRIBUCION POR SINTOMAS DE PRESENTACION**

## VALORACION PREQUIRURGICA ( Clasificación funcional Oosterhuis)

El estado funcional de los pacientes fué evaluado mediante la clasificación de Oosterhuis Previo a la timectomia clasificandose como sigue :

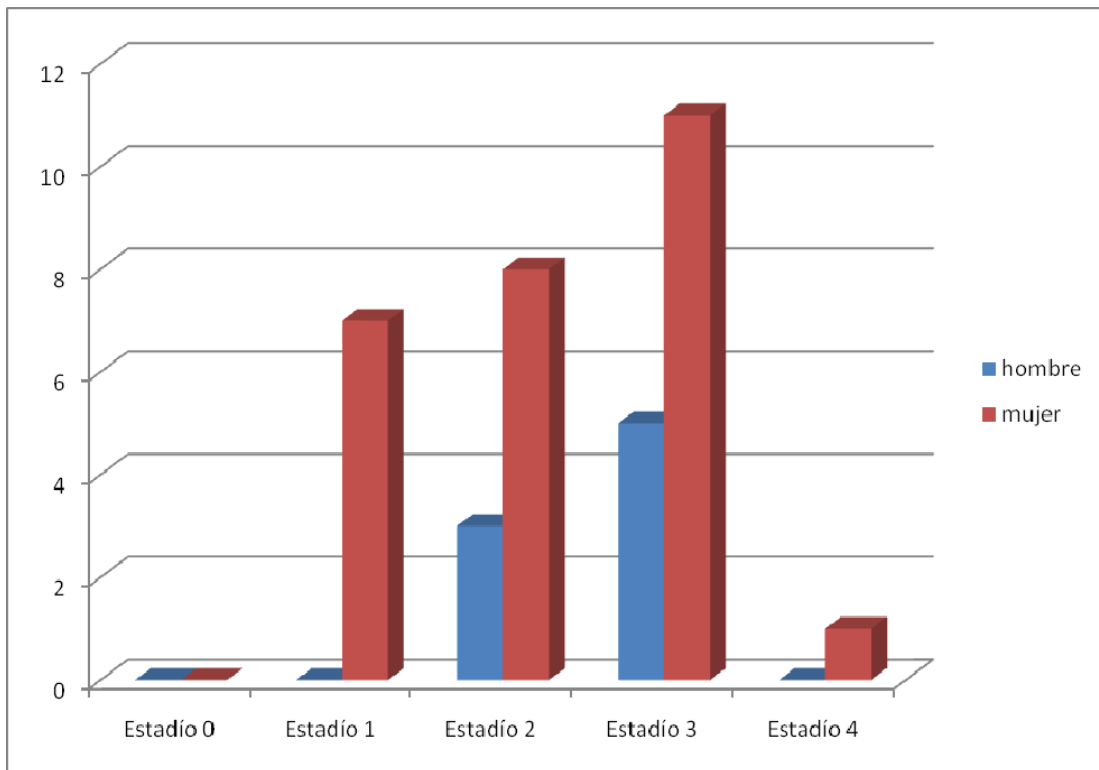
**Estadio 0** : No existieron pacientes clasificados en este estadio.

**Estadio 1** : 7 pacientes ( 20%) el 100% mujeres

**Estadio 2** : 11 ( 31.4%) 8 mujeres (22.8%) y 3 hombres (8.5%)

**Estadio 3** : 16 ( 45.7%) 11 mujeres ( 31.4% ) y 5 hombres ( 14.2%)

**Estadio 4**: 1 ( 2.8%) una mujer.



**GRAFICA 13.**  
**CLASIFICACION DE OOSTERHUIS**



## ESCALA DE OSSERMAN A SU INGRESO

El estado clínico de los pacientes a su ingreso , se evaluó según la clasificación de Osserman encontrándose los siguientes resultados :

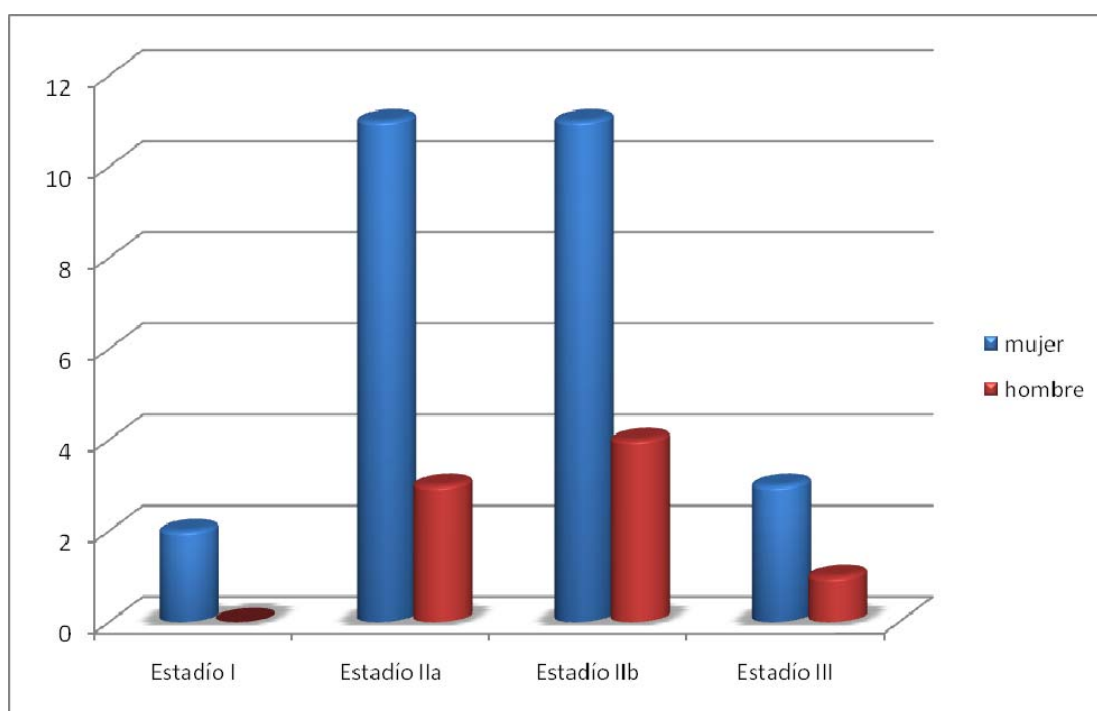
**Estadio I :** 2 pacientes ( 5.7%) las 2 mujeres , solo con afección ocular.

**Estadio IIa :** 14 ( 40%) 11 mujeres ( 31.4%) y 3 hombres ( 8.57%) con afección de varios grupos musculares pero no afección de musculatura bulbar.

**Estadio IIb :** 15 (42.8%) 11 mujeres ( 31.3%) y 4 hombres ( 11.4%) con afección de la musculatura axial y bulbar.

**Estadio III :** 4 (11.4) 3 mujeres ( 8.55%) y 1 hombre ( 2.8%) debilidad grave con afección de la musculatura respiratoria.

**Estadio IV :** No se registraron en este estadio.



**GRAFICA 14.**  
**ESCALA OSSERMAN PREQUIRURGICO**  
**n = 35**

### **CLASIFICACION ( Pruebas de función respiratoria PFR)**

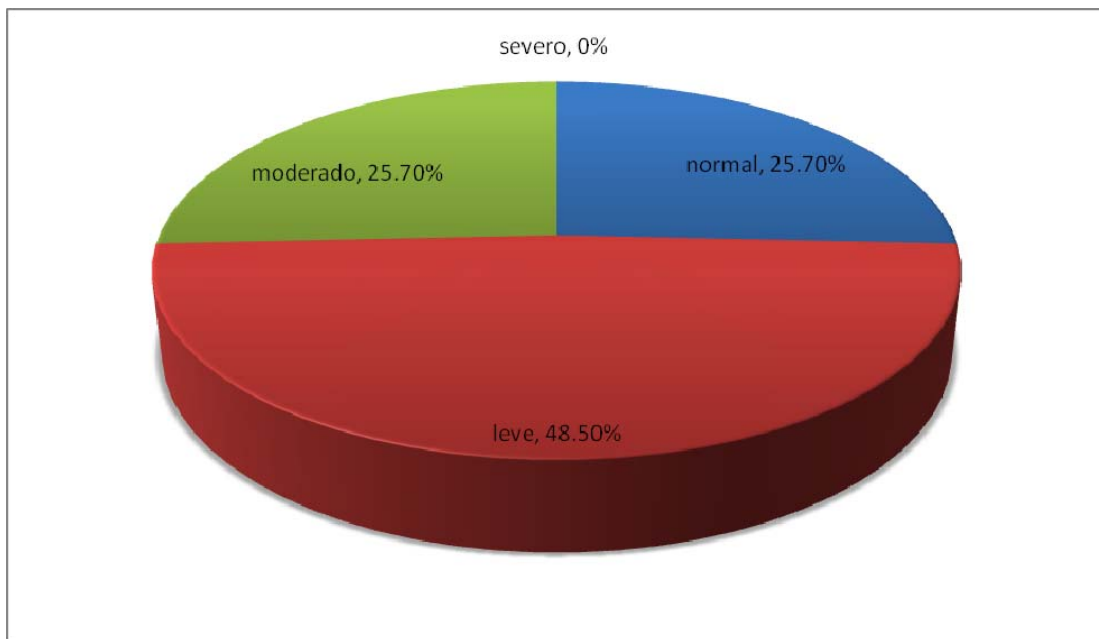
Los 35 pacientes estudiados contaron con la prueba de función respiratoria , clasificandose esta de acuerdo a su severidad incluyendo la capacidad vital en 3 estadios :

- Leve
- Moderado
- Severo

y el patrón de función respiratoria en obstructivo y restrictivo.

El resultado de PFR fué normal en 9 pacientes ( 25.7%), de grado leve en 17 pacientes (48.5%) y en 9 (25.7%) moderado, el grado severo no fué observado en ningún paciente.

En los 26 pacientes con alteración de las PFR la capacidad vital fué en promedio de 89.3%, y el patrón de función respiratoria fué restrictivo en los 26 pacientes (100%).



**GRAFICA. 15**  
**(CLASIFICACION SEGÚN PFR)**  
**n = 35**

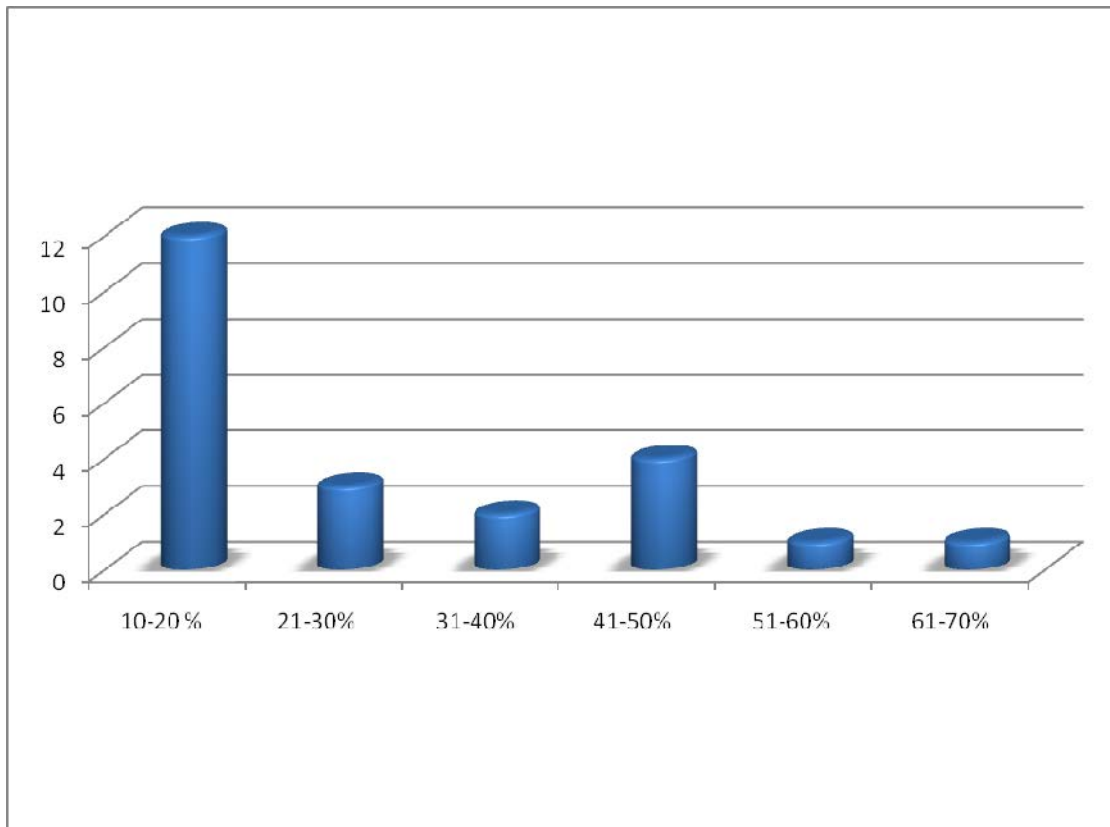
## **ESTUDIO NEUROFISIOLÓGICO**

### **(Prueba de estimulación repetitiva PER)**

Se realizó en los 35 pacientes la prueba de estimulación repetitiva, en todos fue positiva para miastenia gravis, en 12 de ellos (34.2%) solo se reportó como positiva y en el resto (23 pacientes) se obtuvieron porcentajes del electrodecremento siendo el promedio de 28.7% con un rango del 10 al 70%.

En 4 pacientes se realizó 2 veces la prueba de estimulación repetitiva por ser negativa la primera.

Porcentaje de electrodecremento : 10-20 % 12 pacientes ( 41.3%), 21-30% 3 pacientes (10.3%), 31-40% 2 pacientes ( 6.8%), 41-50% 4 pacientes ( 13.7%), 51-60% 1 paciente (3.4%), y > 70% 1 paciente ( 3.4%).



**GRAFICA 16.**  
**PORCENTAJE DE ELECTRODECREMENTO**  
**n =23**

## DETERMINACION DE ANTICUERPOS AchAR

Dentro de los estudios diagnósticos se determinó la concentración de anticuerpos antirreceptor de acetilcolina ( AchARA) , de los 35 pacientes se reportaron negativos en 25 pacientes (71%) , solo como positivos en 2 ( 6 %) y positivos con porcentaje de su concentración en 7 ( 20%) con un rango promedio de concentración de 9.2nmol/lt. En 1 paciente (3 %) no se encontró el reporte en su expediente.

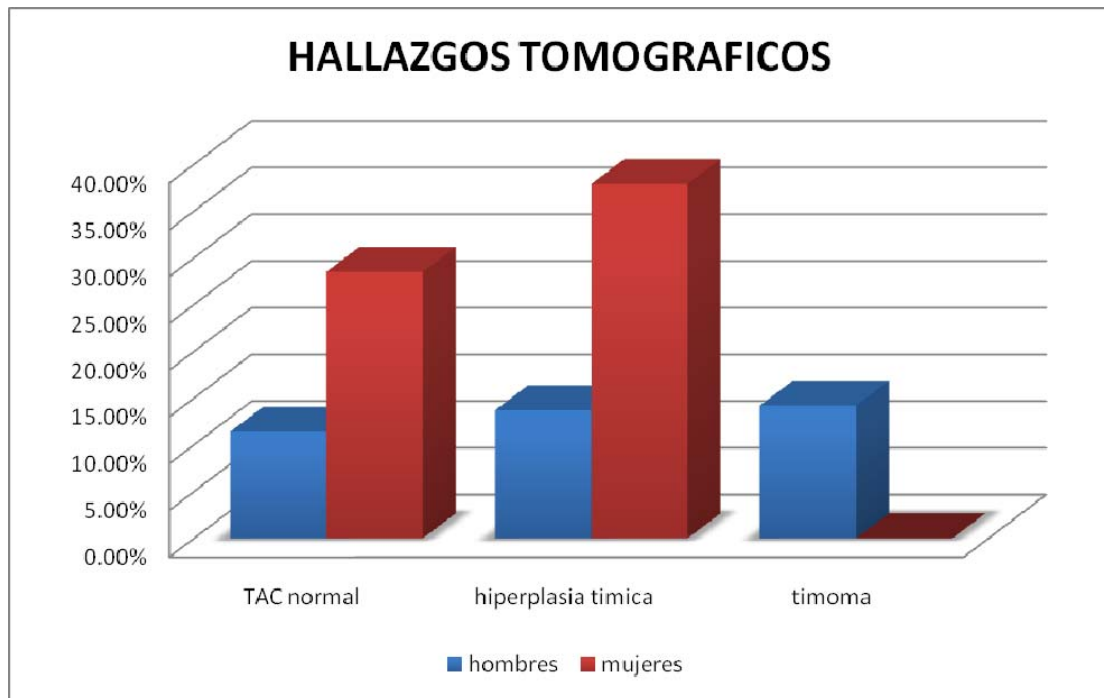


GRAFICO. 17

DETRMINACION DE AchARA  
n= 35

## DIAGNOSTICO TOMOGRAFICO

La totalidad de los pacientes contaron con el estudio tomográfico , en 14 pacientes (40%) 4 hombres (11.4%) y 10 mujeres (28.5%) se reportó la TAC como normal, en 15 ( 51.7%) 4 hombres (13.7%) y 11 mujeres (37.9%) con hiperplasia timica , y en 5 ( 14.2%) las 5 mujeres con timoma .



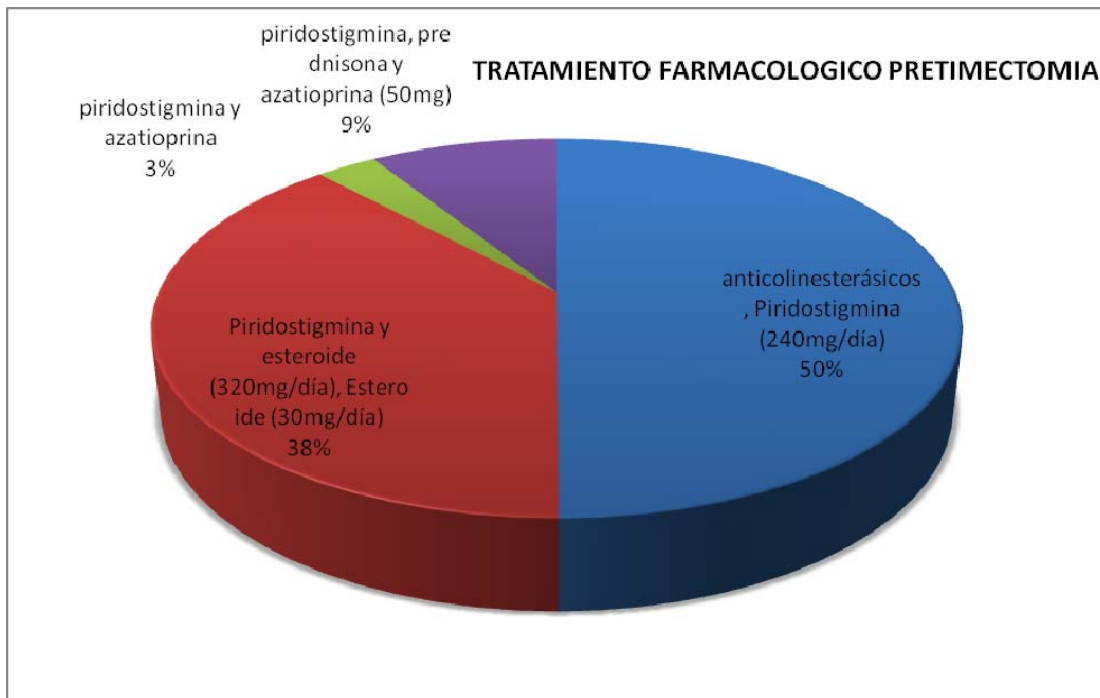
**GRAFICA. 18**  
**HALLAZGOS TOMOGRAFICOS**  
N= 35

## EVOLUCION FARMACOLOGICA

En cuanto al tratamiento farmacológico, previo a la realización de la timectomía 17 de los 35 pacientes (50 %) recibía solo tratamiento sintomático con anticolinesterásicos, Piridostigmina con una dosis promedio de 240mg/día con un rango amplio desde 120 – 720mg/día.

13 pacientes (38%) recibía Piridostigmina y esteroide (prednisona) dosis promedio del anticolinesterásico de 320mg/día con rango de 180 – 540mg/d , y el esteroide con una dosis

promedio de 30mg/día, 1 paciente (3 %) con piridostigmina y azatioprina y 3 (9%) recibía piridostigmina, prednisona y azatioprina, esta última dosis promedio 50mg cada 24hrs.



**GRAFICA .19**  
**TRATAMIENTO FARMACOLOGICO PRETMECTOMIA**  
N= 35

### VALORACION PRIMERA VISITA

En la reevaluación postquirúrgica con la clasificación de Osserman al 3er mes de la timectomía los resultados fueron los siguientes :

**Estadio I:** 8 /35 ( 22.8% ) 7 mujeres (20%) y 1 hombre (2.8%)

**Estadio II a:** 19/35 ( 54.2%) 14 mujeres (39.9%) y 5 hombres ( 14.2%)

**Estadio IIb :** 8/35 ( 22.8%) 6 mujeres ( 17.1% ) 2 hombres ( 5.7%)

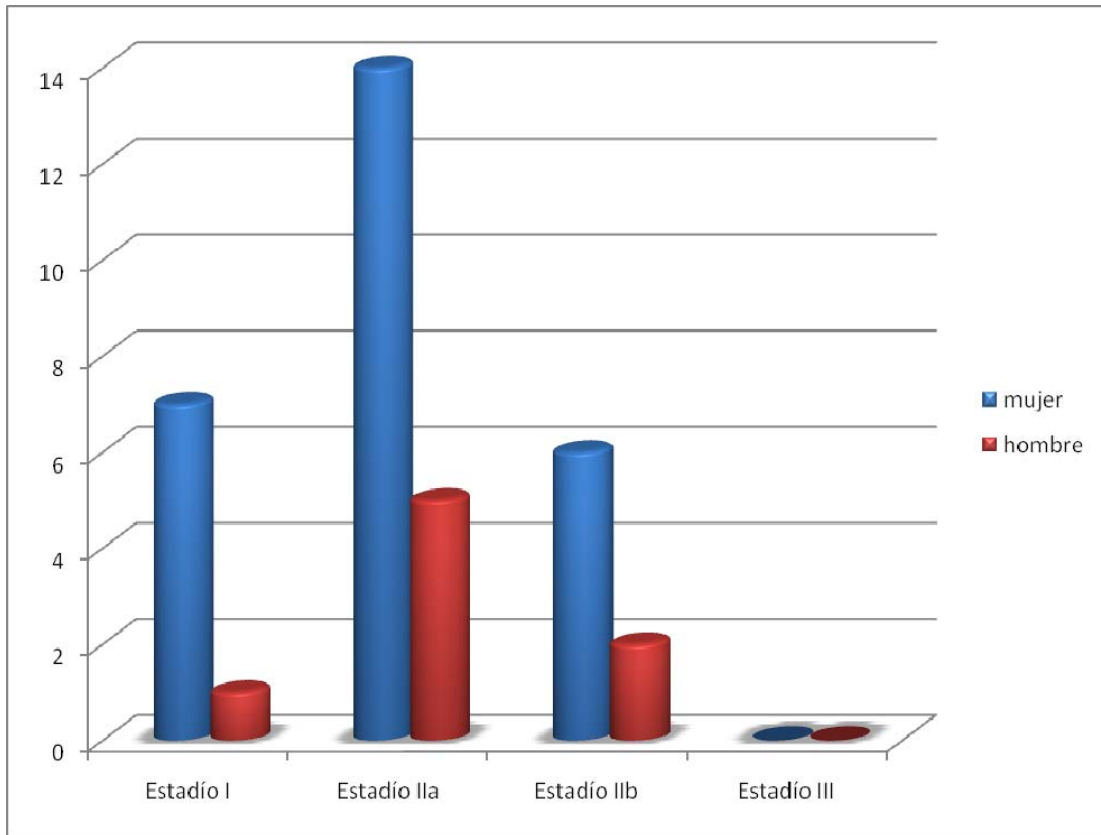
**Estadio III:** No hubo ninguno en este estadio.

Estos cambios muestran que hubo mejoría postquirúrgica se reclasificaron 6 pacientes al estadio I del II a ó IIb, 5 mujeres y 1 hombre .

En el estadio IIa aumento de 15 pacientes a 19 , agregandose 2 mujeres y 2 hombres.

En el IIb hubo una disminución de 15 a 8 quedando solo 6 mujeres y 2 hombres

De los 4 pacientes que estaban en la clase III se reclasificaron a otros estadios.



**GRAFICA. 21**  
**ESCALA OSSERMAN POSTQUIRURGICO**  
**N= 35**

Se realizó así mismo la escala funcional de Oosterhuis postquirúrgica al 3er mes con los siguientes resultados.

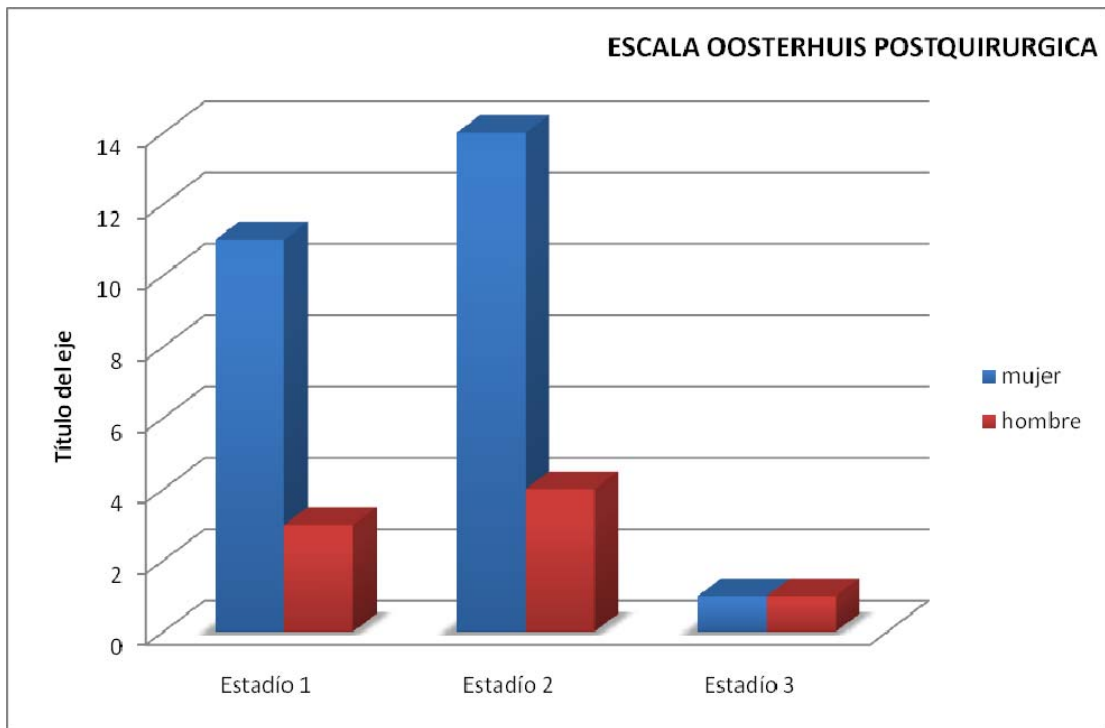
En el estadio funcional 1: se encontraron 14 /35 pacientes ( 40%) 11 mujeres (31.4%) y 3 hombres ( 8.57%), con relación a la escala se observó mejoría en la escala funcional porque el número incremento de 7 a 14 pacientes.

En la escala funcional 2 : hubo 18 pacientes (51.4%) 14 mujeres (39.9%) y 4 hombres (11.4%), también hubo un incremento de 11 en la valoración pretimectomía a 18 en la valoración postquirúrgica.

En la escala funcional grado 3 hubo 2 /35 pacientes ( 5.71%) 1 hombre y 1 mujer., en esta escala también se observó mejoría porque de 16 pacientes disminuyó a 2.

La paciente que se encontraba en el estadio 4 se reclasificó en el grado 3.





**GRAFICO. 21**  
**ESCALA OOSTERHUIS POSTQUIRURGICA**  
**n = 35**

## **EVOLUCION**

### **SEXTO MES**

Al sexto mes de los 35 pacientes solo **17** acudieron a control de los cuales **9** continuaban con Piridostigmina con una dosis promedio de 180mg/dia rango desde 90 a 360mg/dia. Terapia combinada con (Piridostigmina y Esteroide) **7** pacientes , dosis promedio 180mg/dia rango de 60-360mg/dia, la prednisona 15 mg/dia promedio rango de 5 – 30mg/dia. **1** paciente continuo con Azatioprina 50mg c/24hrs y Prednisona 10mg /dia.

### **NOVENO MES**

**13** pacientes continuaron con el control y **7** continuaban con piridostigmina 130mg/dia rango desde 15 – 180mg/dia. **5** pacientes con ( piridostigmina y prednisona ) dosis del anticolinesterásico promedio de 270mg/dia ( 120-360 ) , prednisona de 25mg/dia ( 5-50mg/dia), **1** paciente con piridostigmina 360mg/dia , prednisona 15mg /dia, AZT 100mg/dia.

### **PRIMER AÑO**

19 pacientes , de los cuales **10** continuaban solo con Piridostigmina la dosis promedio fué de 120mg/dia (90-240); **7** terapia combinada ( piridostigmina y esteroide) dosis 220mg/dia, prednisona 25mg/dia ( 5 -50mg/dia) **1** paciente con piridostigmina 360mg/dia, Deflazacort 6mg/dia y AZT 100 mg /24hrs.

### **SEGUNDO AÑO**

13 pacientes : **6** con piridostigmina con 120mg/dia la dosis promedio ( rango 60-180mg/dia), **5** terapia combinada ( piridostigmina y esteroide) , la dosis de piridostigmina de 180mg/dia ( 150- 240mg), Prednisona 20mg/dia , **2** pacientes con politerapia piridostigmina 240mg/dia , AZT ( 50-100mg) y Deflazacort 6mg/dia

### **TERCER AÑO**

7 pacientes , **5** con piridostigmina y uno de ellos dado de alta, la dosis fué de 90mg/día, (60-180mg/dia), **2** con terapia combinada Piridostigmina 160mg/dia y prednisona 50 mgs /dia

#### **CUARTO AÑO**

Ya solo acudieron 4 pacientes los 4 con piridostgmina con una dosis promedio de 60/dia rango de 30mg a 120mg/dia. Y un paciente fué dado de alta.

#### **QUINTO AÑO**

Asistieron a control nuevamente 4 pacientes también los 4 con piridostigmina dosis promedio 120mg/dia rango de 60-180mg/dia.

#### **SEXTO AÑO**

3 pacientes, 2 con piridostigmina 180mg/dia, y 1 con 180mg de piridostigmina asociado a 50mg de Prednisona /24hrs.

#### **SEPTIMO Y OCTAVO AÑO**

Ningun paciente acudio a control

#### **NOVENO AÑO**

**1 paciente** continuaba con Piridostigmina 240mg/dia con buena evolución asintomático, integrado en sus actividades laborales, sociales y familiares normal.

#### **DECIMO AÑO**

**No** acudió ningún paciente.

## **DISCUSION**

La Miastenia Gravis (MG) es el prototipo de las enfermedades autoinmunes , con el defecto primario en la unión neuromuscular.

El desarrollo de tratamientos sintomáticos , inmunosupresores, plasmaféresis e inmunoglobulinas , y el desarrollo de nuevas técnicas quirúrgicas como la transesternal y transcervical para la realización de la timectomía ha permitido que el índice de mortalidad descienda hasta un 5-7 % .

La timectomía es una modalidad terapéutica establecida para el tratamiento de Miastenia Gravis (MG) la cual mejora la sintomatología y es posible la completa remisión de la enfermedad en un alto porcentaje seguido de una mejoría en la sintomatología y por tanto de la dosis de la terapia sintomática .

Actualmente el consenso europeo en Miastenia Gravis (Eur Neurol 2001; 171-177) concluye que los pacientes con miastenia gravis generalizada en edad entre la pubertad y los 60 años deben ser sometidos a timectomía ; existe aún controversia acerca de los pacientes mayores de 60 años si deben ser sometidos a cirugía, donde aun no se ha definido conducta a seguir.

El beneficio no es concluyente en pacientes con Miastenia gravis ocular, esto es por que no se puede determinar cuantos de estos pacientes evolucionarán a miastenia generalizada y cuantos permanecer en clasificación osserman I. Por otra parte la timectomía esta indicada en los primeros dos años del inicio de los síntomas, también en pacientes con enfermedad severa y en aquellos pacientes con sospecha de timoma.

En este estudio se encontró que las variables más importantes para la estadificación y evaluación clínica de la evolución son: la Escala de Osserman que valora el estadio clínico, y la escala de Ooesterhuis del estadio funcional .

Fueron sometidos a timectomía pacientes entre 11 y 66 años edad , encontrandose el mayor porcentaje entre la segunda y tercera década ( 59.6% ), y en la valoración de Osserman prequirúrgica en 82.8% se encontraba en los grados IIa (40%) (debilidad muscular generalizada sin involucro de la musculatura bulbar) y el IIb (42.8%) (debilidad muscular

generalizada con afección esquelética y bulbar grave pero sin crisis y con una respuesta a fármacos poco satisfactoria) .

De acuerdo a la evaluación funcional de Ooesterhuis el mayor porcentaje se encontró en el estadio 3 ( 45.7% menor discapacidad con restricción de las actividades diarias, síntomas claramente visibles para un médico no experimentado).

Una vez realizada la timectomía en el seguimiento postoperatorio a los 3 meses se observó una mejoría en la escalas de Osserman en la I de 2 pacientes prequirúrgicos aumento a 6 elevándose el porcentaje a un 22% , en la escala IIa de 15 aumento a 19 pacientes 54.2% y en la escala IIb de los 15 pacientes prequirúrgicos clasificados en esta escala hubo un descenso a 8 pacientes 22.8% los 4 pacientes que se encontraban en el estadio III y la mujer del estadio IV se reclasificaron en el estadio IIb ., que según la escala de Defilippi el mayor porcentaje se encuentre en el grado 3 (mejoría de la sintomatología con disminución de la dosis de medicamentos.

En la valoración de Ooesterhuis a los 3 meses se observaron también cambios favorables con mejoría en los grados funcionales en el 1 aumento de 7 a 14 pacientes 40% , en el estadio 2 de 11 a 18 por lo que el porcentaje aumentó a 51.4% y mas notablemente en el grado 3 que de 16 pacientes hubo un descenso importante a solo 2 pacientes 5.7% , y la única paciente que se encontraba en el grado 4 se reclasificó al 3.

En el seguimiento a los 10 años se observó pérdida de seguimiento de más del 90% de los pacientes, sin embargo en contacto telefónico con pacientes y/o familiares se obtuvo que los pacientes se encontraban libres de síntomas sin tratamiento o bien con dosis muy bajas de piridostigmina, con integración ad integrum de sus actividades laborales y familiares, sin discapacidad remanente.

De acuerdo a la literatura el mejor resultado se observa cuando la timectomía es realizada dentro de los 2 años posteriores al inicio de los síntomas, por menor daño en la placa neuromuscular secundario a menor tiempo en la exposición a anticuerpos en el receptor de acetil colina..

En este estudio hubo un retraso en el diagnóstico de 1.9 años y la timectomía se realizó en un promedio de 1.6 años posterior a la realización del diagnóstico.

Pese a que la literatura sugiere que para establecer el diagnóstico es necesario la determinación de anticuerpos anti receptor de acetilcolina, que son detectables entre en hasta el 80-90% de los pacientes, nosotros solo encontramos positividad en el 25% de los casos, por lo que muy probablemente otras herramientas diagnósticas como otros parámetros inmunoquímicos ( anticuerpos anti ryanodina , anti titin, y anticuerpos anti-MuSK) puedan reflejar la actividad de la enfermedad sobre todo en pacientes en quienes la Miastenia Gravis esta asociada a timoma.

Otros estudios paraclínicos como la TAC de torax tiene baja sensibilidad diagnóstica, ya que, hasta un 40% de nuestros casos se reportó como normal, sin embargo el resto de los pacientes mostraron resultados conforme a lo descrito en la literatura, un 15% fue compatible con timoma y un 51 % con hiperplasia tímica. Existen pocos estudios en donde los hallazgos tomográficos se correlacionen con los hallazgos histopatológicos ( Acta radiológica 43 2002 ; 380-384).

Por lo que se considera que la Imagen por Resonancia Magnética (IRM) es la modalidad de imagen con mayor capacidad para la detección de timoma, permite una mejor evaluación de estructuras contiguas al timo y tiene alta sensibilidad en diferenciar timomas invasivos de no invasivos.

En relación a la Prueba de estimulación repetitiva el mayor porcentaje del electrodecremento se encontró entre el 10 y 20% sin embargo en 4 pacientes se realizó la prueba en 2 ocasiones, lo que refleja que una prueba negativa no excluye el diagnóstico, y se debe entonces realizar más de una Prueba de estimulación repetitiva ó bien una prueba de estimulación de fibra única ( Prueba Jolly) que tiene una sensibilidad de 99% .

En relación a las pruebas de función pulmonar el 100% de los casos tuvo un patrón restrictivo, la mayoría de los pacientes mostraron un patrón restrictivo leve en el 48.5% de los casos; con un promedio en general de la capacidad vital de 89.3%, por lo que en el momento de su diagnóstico ninguno requirió de apoyo ventilatorio , que en relación con la literatura una capacidad vital de 20ml/kg es con frecuencia una guía para proceder a la intubación mecánica.

## CONCLUSIONES

- Los hallazgos del presente estudio fueron compatibles con lo reportado en la literatura internacional con respecto al sexo, y edad de presentación de la enfermedad.
- La escala de clasificación de Osserman y la escala funcional de Ossterhuis preoperatorias fueron las variables más importantes del estudio.
- El mayor porcentaje en la escala de Osserman preoperatoria se encontró en el grado IIB, y en la funcional de Ossterhuis en el grado 3.
- El tiempo promedio entre el inicio de los síntomas y del procedimiento quirúrgico fue de 1.6 años lo que resultó favorable al momento de valorar los resultados ya que la evolución postoperatoria y el pronóstico es mejor si se realiza dentro de los 2 primeros años.
- A diferencia de lo reportado en la literatura en este estudio nosotros encontramos solo un 25% de positividad en la determinación de anticuerpos anti receptor de acetilcolina, lo que indica que una determinación negativa no excluye el diagnóstico.
- Los hallazgos tomográficos coinciden con los reportados en la literatura así las hiperplasias tímicas son la causa principal en el paciente entre la 2ª y 3ª década de la vida, mientras que los timomas aparecen con mayor frecuencia entre la 5ª y la 6ª década de la vida, siendo estos los de peor pronóstico funcional una vez timectomizados.
- El diagnóstico neurofisiológico no es 100% sensible ya que hasta en un 12% de nuestros pacientes estudiados la prueba fue negativa.
- Las pruebas de función respiratoria son un indicador importante de la evolución y estado funcional de los músculos respiratorios al momento de su diagnóstico, y la

medición de la capacidad vital es una guía para saber en que momento es necesario apoyo con ventilación mecánica.

- Las escalas de Osserman y Ossterhuis mostraron cambios favorables en su aplicación posttormectomia desde la 1era visita a los 3 meses y en el seguimiento a 10 años.
- En cuanto al esquema terapéutico se observó que la tormectomia permitió desde los primeros 3 meses mejoría en la sintomatología y reducción de las dosis terapéuticas lo cual fue más valorable en el seguimiento ya que a partir del tercer año hubo un descenso en las consultas de control , lograndose contactar via telefónica corroborando la perdida del seguimiento por mejoría encontrandose libres de sintomas o con una dosis minima terapéutica, incorporados a su vida laboral familiar y social.
- En resumen la tormectomia es una modalidad terapéutica que ofrece mejoría clinica y funcional a mediano y largo plazo, con la posibilidad de mantener al paciente con monoterapia e incluso llevarlo al cese de fármacos.



# BIBLIOGRAFIA

1. Angela Vincent, Jackie Palace , David Hilton- Jones. Myasthenia gravis , Lancet 2001 ; volumen 357: Pag. 2122 – 2128.
2. Jose Francisco Tellez Zenteno , Jose Maria Remes, Gullermo Garcia Ramos et. al. Prognosis factors of Thymectomy in patients with Myasthenia Gravis : A Cohort of 132 Patients , European Neurology 2001 ; volumen 46 : pag. 171 – 177.
3. David P. Richman, MD; and Mark A.Agius, MD .Treatment of autoimmune myasthenia gravis , Neurology 2003 ; volumen 61 : pag. 1652 – 1661.
4. Blanca M. Conti-Fine,Mónica Milani and Henry J.Kaminski .Myasthenia gravis : Past, present, and future. The Journal of Clinical Investigation November 2006 ; Volumen 116, Numero 11 : pag.2843-2854.
5. Angela Vicent . Unravelling the pathogenesis of myasthenia gravis , Nature Reviews Immunology ; Volumen 2 octubre 2002 : pag. 797 – 804.
6. Angela Vicent, John Bowen , John Newsom- Davis , and Jhon McConville.Seronegative generalised myasthenia gravis: clinical features , antibodies, and the targets. Lancet Neurology Volumen 2 february 2003 : pag. 99 – 106.
7. Jackie Palace , Angela Vicent and David Beeson , Myasthenia gravis : diagnostic and management dilemmas .Current Opinion in Neurology 2001 , volumen 14: pag. 583 – 589.
8. A.Evoli , MD; C. Minisci ,MD ; C. Di Schino , MD; F.Marsili ,MD . Thymoma in patients with Myasthenia gravis .Neurology 2002 ; 59 : pag. 1844 – 1850.
9. In Kyu Park , Sung Sil Choi , Jin Gu Lee et.al. Complete stable remission after extended transsternal thymectomy in myasthenia gravis. European Journal of Cardio.thoracic Surgey 2006 ; volumen 30 : Pag. 525 – 528.
10. Jiann – Horng Yeh, Wei – Hung Chen , Ker –Ming Huang et.al. Prethymectomy Plasmapheresis in Myasthenia Gravis . Journal of Clinical Apheresis 2005 ; volumen 20 : pag. 217 – 221.
11. Fredrik Romi ,MD; Geir Olve Skeie,MD et. al. Strational Antibodies en Myasthenia Gravis . Arch Neurol 2005 ; voluemn 62 : pag. 442 -446.
12. T.Pirronti . P. Rinaldi, A.P. Batacchi, A. Evoli et al. Thymic Lesions and Myasthenia Gravis . Acta Radiológica 2002 ; volumen 2002 : pag. 380 – 384.
13. Mark J.Thieben, MB. David J. Blacker MB.BS, Peter Y. et al. Pulmonary Fuction Tests and Blood Gases in Worsening Myasthenia Gravis , Muscle Nerve 2005 : volumen 32 ; pag. 664 – 667..
- 14 . Constantin Potagas, Georges Dellatolas ,Antonios Tavernarakis. Myasthenia Gravis : changes obser-ved in a 30 years retrospective clinical estudy of a hospital based population , Neurology 2004 ; volumen 251 ; pag. 216 – 227.
15. In Kyu Park , Sung sil Choi , Jin Gu Lee , Dae John Kim . Complete stable remission after exten- ded transternnal thymectomy in Myasthenia Gravis . European Journal Of Cardio Thoracic Surgery 2006 : volumen 30 ;pag 525- 528.
16. Reza Mehran MD, Rishi Ghosh ; Donna Maziak, MD. Surgical Treatment of timoma .Canadian Journal of sugery , February 2002 , volumen 45, No. 1 ; pag. 25 -20.

17. Gronseth GS, Barohn RJ. Practice parameter : Thymectomy for autoimmune myasthenia gravis (an evidence based review) : report of the quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology . *Neurology* 2006 ; volumen 55 : pag . 7 – 15.
18. Drachman D : Myasthenia gravis . *New England Journal of Medicine* 2003 ; volumen 330 : pag. 1797-1810.
19. Evoli A, Tonali NG , Padua L, et al. Clinical correlates with anti – MuSK antibodies in generalized seronegative myasthenia gravis .*Neurology* 2003 ; volumen 126 : pag. 2304 – 2311.
19. Lehman , HC., Hartung ,H.P., Hetzel ,G.R., Stuve o., and Kieseir ,B.C. 2007 .Plasma Exchange in neuroimmunological disorders . *Arch Neurol.* ; volumen 63 : pag. 1066 – 1071.
20. Hoch ,W., et al 2001 Auto antibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies .*Nat Med.* ; volumen 7 :pag. 365-368.
21. Engel ,A.G., Lambert , E.H. Howard,F.M. Inmune complex (IgG and C3 ) at the motor end-plate in myasthenia gravis : Ultrastructural and lightmicroscopic localization and electrophysiologic correlations.*Mayo clinic* 1997 ; volumen 52 :pag. 267 – 280.
22. Lindstrom, J.M., Seybold M.E.,Lennon ,V.A., et.al. Antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis .Prevalence clinical correlates and diagnostic value .*Neurology* 2004; volumen 26 :pag. 1054- 1059.
23. Kuks JB. Oosterhuis HJ , Limburg PC, The TH .Anti acetylcholine receptor antibodies decrease after thymectomy in patients with myasthenia gravis: clinical correlations .*J Autoimmun* 1991 ; volumen 238 : pag. 197 – 211.
24. Romi F, Skeie GO, Aarli JA, Gilhus NE.The severity of myasthenia gravis correlates with the serum concentration of titin and ryanodine receptor antibodies .*Arch Neurol* 2000; 57 : 1596-1600.
25. Palace J,Hilton – Jones D. Myasthenia gravis and Lambert – Eaton myasthenic syndrome .*Medicine* 2000 ; volumen 68 : 118 -121.
26. Keesey J.A treatment algorithm for autoimmune myasthenia gravis in adults. *Ann NY Acad Sci* 1998 ; volumen 841 :pag. 753 – 768 .
27. Ciafaloni E. Massey JM, Tucker – Lipscomb B, Snders DB.Mycophenolate mofetil in myasthenia gravis : an opel label pilot study .*Neurology* 2001 ; volumen 56 : pag. 97- 99.
28. Buckley C, Newsom –Davis J, Willcox N, Vicent A, Do titin and cytokine antibodies in MG patients Predict thymoma or thymoma recurrence ? *Neurology* 2001 ; volumen 57 : pag. 1579 – 1582.
29. Richman DP. Agius MA. Treatment of autoimmune myasthenia gravis .*Neurology* 2003 ; volumen 61 : pag. 1652- 1661.
30. López cano M, Ponseti – Bosh JM, Espin Basany E, Sanchez Garcia JL, Armengol – Carrasco M. clinical and pathology predictors of outcome in thymoma associated myasthenia gravis .*Ann Thorac surg* 2003 ; volumen 76 : pag. 1643 – 1649.
31. Mintz S,Petersen SR, MacFarland D, Petajan J,Richards RC. The current role of thymrctomy for Myasthenia gravis .*Am J Surg* 1998 ; volumen 140 :pag. 734-737.
32. Romi F, Gilhus NE, Varhaug JE,Myking A, Skeie GO,Aarli JA .Thymectomy and antimuscle Antibodies in nonthymomatous myasthenia gravis .*Ann N Y Acad Sci.* 2003 ;volumen 998:pag. 481-490.

33. Perrot M, Liu J, Brill V, McRae K, Bezjak A. et al. Prognostic significance of thymomas in patients with Myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg.* 2002 ; 61 :1652-1661.
34. Evoli A., Batocchi A.P., Lo Monaco M. et al.: Clinical heterogeneity of seronegative myasthenia gravis *Neuromuscul. Disord*; 6 (1996) ,155.
35. Chiu HC, Yeh JH, Chen WH. Pulmonary Function study of Myasthenia gravis patients treated double filtration plasmapheresis. *J Clin Apheresis* 2003; 18: 125- 128.
36. Mark J. Kupersmith, MD; Robert Latkany, MD; Peter Homel, PhD. Development of Generalized Disease at 2 years in patients With Ocular Myasthenia Gravis. *Arch Neurol* .2003 ;60 : 243- 248.
37. Kaminski HJ, Daroff RB Treatment of ocular myasthenia : steroids only when compelled. *Arch Neurol*. 2000;57 : 752-753.
38. Grob D. Natural history of myasthenia gravis. In : Engel AG. *Myasthenia Gravis and Myasthenic Disorders* .New York ,NY :Oxford University Press; 1999 : 135- 136.
39. Ozdemir N, Kara M, Dikmen E, Nadir A, Akal M, Yavuzer. Predictors of remission in Myasthenia Gravis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003 ; 23 : 233 – 237.
40. Mantegazza R, Baggi F, Bernasconi P, Antozzi C, Confalonieri P, Novellino L, et al. Thoracoscopic extended thymectomy and extended transsternal thymectomy in nonthymomatous myasthenia gravis patients : remission after 6 years of follow –up. *J Neurol Sci* 2003 ; 212 : 31- 36.
40. Adams y Victor. *Principios de Neurologia* ,7ma edición ,Editorial McGraw- Hill Interamericana .Pag. 1439 – 1449.
42. Goetz *Textbook of Clinical Neurology* 1ª edición . Editorial Saunders Company ,USA. 1999, pag. 722 – 729.
43. Codina ,Puiggros. *Tratado de Neurologia Clinica* 1ª edición , Editorial El libro del año Barcelona ,1994 Pag. 856 – 859.
44. Micheli. *Tratado de Neurologia Clinica* , 1ª edición Julio 2003. Editorial Panamericana. Pag. 1206-1213.