

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE
MÉXICO**

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION
SALVADOR ZUBIRAN**

MIASTENIA GRAVIS Y SUS COMORBILIDADES

T E S I S
PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD EN
NEUROLOGIA
PRESENTA

DR. BERNARDO CACHO DIAZ

TITULAR DEL CURSO Y TUTOR DE TESIS
DR. GUILLERMO GARCIA RAMOS

MÉXICO, 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.

**SE AUTORIZA EL PRESENTE TRABAJO COMO TESIS DE POSTGRADO EN
NEUROLOGIA DEL**

DR. BERNARDO CACHO DÍAZ

DR. LUIS FEDERICO USCANGA DOMÍNGUEZ

DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DR. GUILLERMO GARCIA RAMOS

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEUROLOGIA

TUTOR DE TESIS

AGRADECIMIENTOS

A tí, Alessandra, con todo el amor que alguien te puede dar... por ti ... todo.

A los pacientes, en especial a los miembros de la AMMIAG; mi motivación.

A mis maestros, es un honor ser su alumno.

Al Dr. Guillermo García Ramos, que mas allá del conocimiento de la Neurología, me enseñó a ser mejor humano

Al INCMNSZ por estos maravillosos años

A mis compañeros, Alejandra, Maritere, Iván, Yazmin, Fidel, Héctor, Francisco, Carlos, Humberto, Marisela, Sergio, Fernando, Federico, Isael; ahora.... Mis amigos.

A todas las personas que me ayudaron finalizar de pie en especial Aplysina, MA, PA, LNG, EALP.

A mis papas, mis hermanos (Ricardo, Julio, Claudia) y familia; porque siempre han estado conmigo.

INDICE

Resumen	1
Introducción	3
Justificación	16
Objetivo	17
Hipótesis	17
Diseño	18
Definiciones y variables	19
Métodos	22
Resultados	23
Discusión	26
Conclusiones	32
Bibliografía	33

DISLIPIDEMIA

La dislipidemia es uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, incluyendo CI y EVC, que son dos de las principales causas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo. En años recientes, se ha demostrado la importancia de un adecuado control de colesterol y triglicéridos en la sobrevida e impacto sobre múltiples comorbilidades (NCEP III, 2001). La prevalencia de dislipidemia en México es de 26.5% (mujeres 28.8% y hombres 22.7%) (ENSANUT 2006). La importancia de esta comorbilidad en pacientes con MG no ha sido estudiada, de hecho, el tratamiento de la hipercolesterolemia con estatinas se ha visto implicada en el desarrollo o exacerbación de la MG por algunos (Purvin 2006, Ragge 2002, Hargreaves 2002).

La ADA (American Diabetes Association) ha establecido criterios, modificados en el 2003, para el diagnóstico y tratamiento de la diabetes mellitus (ADA 2007) y requiere para el diagnóstico al menos uno de los siguientes: 1) Síntomas de diabetes y una determinación aleatoria de glucosa plasmática \geq 200 mg/dL, 2) glucosa en ayuno \geq 126 mg/dL o 3) Glucosa \geq 200 mg/dL a las 2 horas en una prueba de curva de tolerancia a la glucosa con carga de 75gr de glucosa. Estas determinaciones deben realizarse cuando el paciente no tenga algún padecimiento agudo (p.ej. cirugía, hospitalización, infección) para ser más fidedignos.

En México la prevalencia de DM por diagnóstico médico a nivel nacional es del 7% (7.3% en mujeres y 6.5% en hombres). En el grupo de 50 a 59 años, dicha proporción llegó a 13.5% (14.2% en mujeres y 12.7% en hombres). En el grupo de 60-69 años la prevalencia fue de 19.2% (21.3% en mujeres y 16.8% en hombres) (ENSANUT 2006). Otro estudio demostró una prevalencia de diabetes mellitus del 8.18% y de éstos, la coexistencia de hipertensión arterial, fue de 50% (Aguilar-Salinas 2003).

HIPERTENSION ARTERIAL

La hipertensión arterial sistémica (HTAS) es el principal factor de riesgo para mortalidad en todo el mundo, se estima que es el principal factor de riesgo en cerca del 62% de los pacientes con enfermedad vascular cerebral (EVC) y del 49% de aquellos con cardiopatía isquémica (CI). Aproximadamente el 30% de los pacientes con HTAs desconoce que tiene HTAS y el 40% no recibe ningún tratamiento. (JNC 7, 2003).

La prevalencia de hipertensión arterial (HTAS) en la población mexicana de 20 años o más es de 30.8% (mujeres 18.7% y hombres 11.4%). Más del 50% de los hombres a partir de los 60 años presenta hipertensión arterial, mientras que, en las mujeres, la afección se presenta en casi 60% para el mismo periodo de edad. (ENSANUT 2006)

esteroides, otros medicamentos pueden alterar las cifras de hormonas tiroideas (Surks 1995) por lo que se deberá llevar la lectura de estas pruebas con responsabilidad y cuidado para no errar en el diagnóstico y optimizar el tratamiento.

Los esteroides han sido reconocidos y empleados (Richman 2003) como una de las bases para el tratamiento de la MG, además de sus funciones reguladoras sobre la inmunidad, se sabe que incrementa el número de receptores de ACh (Kaplan 1990).

SINDROME METABOLICO

La alta prevalencia de síndrome metabólico y su implicación en el pronóstico de la población mexicana, ha atraído la atención de distintos especialistas en salud; en los últimos años, se ha hecho énfasis en su oportuna detección y control con la finalidad de disminuir la cantidad de complicaciones asociadas a éste síndrome. Un estudio publicado en el 2004 (Aguilar-Salinas 2004) demuestra que la prevalencia en México de síndrome metabólico es de 13.61% según los criterios de la OMS y 26.6% de acorde a los establecidos por la NECP. Se ha demostrado, que la realización de maniobras específicas (p ej. Pérdida de peso, tratamiento hipolipemiente o antihipertensivo) disminuye las complicaciones asociadas, incluyendo la muerte. Las condiciones asociadas al síndrome metabólico incluyen obesidad, alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos, hipertensión arterial, dislipidemia, hiperuricemia, esteatosis hepática no alcohólica, síndrome de ovarios poliquísticos, cambios hemodinámicas, factores protrombóticos, marcadores de respuesta inflamatoria elevados, disfunción endotelial (Lerman 2004).

DIABETES MELLITUS

El primer reporte en la literatura que describe la coexistencia de diabetes mellitus (DM) y MG fue reportada en 1950 por Perry (Perry 1950), desde entonces varios autores han reportado su coexistencia (Schantz 1952, Jenkins 1989).

alteraciones hormonales relacionadas a la enfermedad por la que se encuentra hospitalizado y las implicaciones biopsicosociales implicadas, mismas que pueden alterar el funcionamiento y metabolismo de las hormonas tiroideas (Attia 1999).

El síndrome de eutiroideo enfermo se emplea para aquellas alteraciones en la función tiroidea asociada a enfermedades sistémicas, cirugía o ayuno (Langton 2002) y puede afectar tanto las cifras de T3 (triyodotironina) T4 (tiroxina) y de TSH (Hormona estimulante de tiroides), las alteraciones más frecuentes en pacientes con enfermedades sistémicas incluye la disminución en la concentración de T3 y un incremento en la rT3. Estas alteraciones se deben a distintos factores que incluyen: Disminución de proteínas fijadoras de hormonas tiroideas, disminución de la actividad de la 1-5´desyodinasa (D1), incremento en la actividad de la 3,5´desyodasa (D3), inhibición de la TRH/TSH-dopamina, glucocorticoides y leptina; acciones de las citocinas en hipotálamo, hipófisis y tiroides, disminución de los coactivadores de los receptores tiroideos, expresión alterada del receptor de hormona tiroidea (TR), bioactividad disminuida de la TSH por glicación alterada (Langton 2003)

Encuestas realizadas demuestran una prevalencia de enfermedades tiroideas en el 4.8% de la población mexicana (4.1% hipotiroidismo y 0.7% hipertiroidismo). La positividad de anticuerpos anti peroxidasa tisular se detectó en 10.9% y anti tiroglobulina en 8.8% de los mexicanos estudiados. (Hollowell 2002).

De las comorbilidades que con mayor frecuencia se ven en la MG se encuentran las enfermedades tiroideas, con una prevalencia reportada variable dependiendo de la población estudiada, que en promedio oscila entre 5-10% de los pacientes con MG y de los pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune aproximadamente el 0.2% presenta MG (Seybold 1983, Osserman 1971, Marinó 1997, Peacey 1993, Kiessling 1982)

El efecto de los esteroides sobre la función tiroidea ha sido motivo de estudio desde hace varios años (Brown-Grant 1956, Duick 1974, Chopra 1975, Degroot 1976), el diagnóstico de enfermedad tiroidea en pacientes con estrés o en aquellos que usen esteroides debe ser dado con cautela, sabiendo que la actividad tiroidea es modificada con el uso de los esteroides (Samuels 1997). Además de los

eritematoso generalizado (LEG), púrpura trombocitopénica autoinmune, enfermedad de Sjögren, neuromielitis óptica, entre otras.

Algunos autores describen comorbilidades asociadas a timoma hasta en un 71% de los pacientes siendo las más frecuentes miastenia gravis (44%), citopenias (21%), cáncer (17%), hipogammaglobulinemia (6%), polimiositis (5%), lupus eritematoso generalizado (2%) (Souadjian 1974).

Se desconoce con certeza el papel de las comorbilidades en la evolución de los pacientes con MG. Se sabe que el tratamiento con ciertos medicamentos se han asociado a empeoramiento de la debilidad por MG principalmente la D-penicilamina, aminoglucósidos e interferón (Wittbrodt 1997).

FUNCION TIROIDEA Y ESTEROIDES EN LA MIASTENIA GRAVIS

Desde hace varios años, se conocen los efectos de las hormonas tiroideas en la unión neuromuscular (UNM); por ejemplo, en el hipertiroidismo disminuye la amplitud de los potenciales miniatura de la terminal sináptica y el potencial de membrana muscular, sin evidencia de cambio al estudio histopatológico (Hoffmann 1972). Clínicamente se ha demostrado, en pacientes con hipotiroidismo, afección neuromuscular en 79% y debilidad en el 38% y en pacientes con hipertiroidismo en 67 y 62% respectivamente (Duyff 2000), estas mejoran significativamente tras la corrección de la función tiroidea.

Escasa información sobre la evolución clínica de los pacientes con MG y enfermedades tiroideas se ha publicado (Marinó 1997) y al parecer existe información mezclada entre si los pacientes con enfermedad tiroidea presentan un mejor o peor pronóstico.

El diagnóstico de enfermedad tiroidea no es sencillo, además del cuadro clínico se necesitan pruebas de función tiroidea para poder establecer con certeza este diagnóstico (Demers 2004), de hecho en pacientes con enfermedades críticas, el diagnóstico de enfermedad tiroidea debe llevarse a cabo con cautela y bajo ciertas especificaciones (Langouche 2006). Para el estudio y diagnóstico de enfermedad tiroidea, se recomienda que el paciente no se encuentre hospitalizado para evitar

- c) Inmunoterapia de acción corta: Como la plasmaféresis y el uso de inmunoglobulina iv (Dalakas 1997), sin embargo, generalmente son opciones utilizadas para pacientes con refractariedad a tratamiento o en crisis miasténica.
- d) Timectomía: Si bien se realiza de manera rutinaria, y algunos afirman un beneficio tras su realización (Papatestas AE 1971, Jaretzki 1997, Seguel 2003, Layzer 1979, Clahoun 1999, Blossom 1993), aun presenta diversas controversias sobre su utilidad y en estos momentos se realiza el primer estudio multicéntrico prospectivo para evaluar su potencial como armamento terapéutico en pacientes con miastenia gravis generalizada.

CRISIS MIASTENICA

Se define a la crisis miasténica como la exacerbación de la debilidad miasténica que conlleva a falla ventilatoria con requerimiento de apoyo ventilatorio mecánico e incluso intubación. Aproximadamente el 30% de todos los pacientes con MG desarrollan en algún momento debilidad de la musculatura ventilatoria y al menos del 15 al 20% de los pacientes con MG experimentan al menos una crisis miasténica. Una tercera parte de los pacientes que sobreviven la primera crisis desarrollan una segunda. Aunque las crisis miasténicas pueden aparecer en cualquier paciente con MG, la presencia de timoma al parecer es un factor de riesgo importante dada la mayor agresividad de su evolución y es dos veces mas frecuente que desarrollen crisis miasténica (~30%) a diferencia de los que no lo tienen (~15%). Desde las primeras aportaciones sobre el manejo de las crisis miasténicas (Bryan-Brown 1971), la mortalidad ha ido en decremento de manera considerable y continua esta tendencia hasta en la actualidad.

COMORBILIDADES

Algunos autores han descrito la prevalencia de enfermedades asociadas a la MG, sin embargo, la mayoría se refiere solamente a alteraciones autoinmunes (Vakilian 2006, Jenkins 1989, Gotkine 2006, Gonzalez-Zaldivar 1997, Osserman 1971, Tellez-Zenteno 2003, Kister 2006, Mevorack 1995, Killian 1980) incluyendo artritis reumatoide (AR), enfermedad mixta del tejido conectivo, lupus

Es importante corroborar la enfermedad con al menos otro estudio como puede ser la determinación de anticuerpos antireceptor de acetilcolina (Ach-R Ab) que es el estudio con mayor especificidad, la electromiografía de fibra única es el paraclínico con mayor sensibilidad (> 95%) (Thanvi 2004, Vincent 2001) y otros estudios que pueden realizarse con la prueba de electroestimulación repetitiva (prueba de Jolly) con sensibilidad aproximada de 75% (Thanvi 2004, Vincent 2001), prueba de hielo, prueba de edrofonio (Tensilon o Enlon). Además a todo paciente con MG se le debe de realizar Tomografía axial computada de tórax (TAC-T) para descartar la presencia de timoma.

El diagnóstico diferencial de la MG es extenso, sin embargo, con el interrogatorio adecuado aunado a una exploración física minuciosa y estudios serológicos, neurofisiológicos, prueba terapéutica y exclusión de otras enfermedades (p.ej. distiroidismo) es raro no confirmar o excluir el diagnóstico de MG (Lisak 1997). Los principales diagnósticos que deben excluirse son: Síndromes miasténicos congénitos, miastenia inducida por fármacos, síndrome miasténico de Eaton-Lambert, botulismo, enfermedad vascular cerebral, distiroidismo, citopatías mitocondriales, distrofias musculares, en especial distrofia oculofaríngea, neoplasias intracraneales, alteraciones electrolíticas.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la MG incluye una limitada variedad de intervenciones y no existe un esquema predefinido, lo recomendable es individualizar cada caso siguiendo las recomendaciones descritas (Massey 1997, Richman 2003) las opciones terapéuticas se pueden dividir en cuatro principales:

- a) Aquellos que mejoran la fuerza muscular, siendo la piridostigmina (inhibidor de la acetil colinesterasa) el medicamento mas empleado.
- b) Inmunosupresores: Empleados para frenar la respuesta autoinmune, los mas empleados son la prednisona y la azatioprina; cuya dosis varía dependiendo de cada paciente y su evolución. Otros como la ciclofosfamida, ciclosporina, tacrolimus, metotrexate se emplean rara vez en nuestra institución.

bungarotoxina al receptor, a diferencia del primer mecanismo donde no hay problema con la unión . Debido a que el receptor de acetilcolina es una molécula grande y con una estructura compleja, se ha sugerido que el anticuerpo se une cerca de los sitios activos funcionando como obstáculo. Así mismo se ha sugerido que la concentración de anticuerpos es importante, ya que cuando se encuentran en poca cantidad el efecto bloqueante no es tan intenso.

Daño a las uniones neuromusculares mediado por complemento

También se ha determinado en la patogénesis de la enfermedad un daño mediado por complemento. Mediante microscopia electrónica se ha determinado el aplanamiento de los pliegues postsinápticos y por inmunohistoquímica se ha demostrado la presencia del complejo de ataque de membrana del complemento en las uniones neuromusculares de pacientes con miastenia gravis. Por otra parte, en los modelos animales de miastenia gravis, se ha demostrado la presencia de complemento en las uniones neuromusculares.

Propiedades funcionales de los anticuerpos y gravedad de la enfermedad.

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

DIAGNOSTICO

La historia clínica de debilidad fluctuante que afecta únicamente los músculos voluntarios aunados a una exploración física detallada, generalmente son los datos mas utilizados para el diagnóstico de la MG.

anticuerpos provoca la enfermedad, ya que la inyección de los anticuerpos de pacientes con miastenia gravis a ratones reproducen la enfermedad. 4) También se ha logrado reproducir un modelo de la enfermedad inmunizando ratas con el receptor de acetilcolina. 5) Por último, la reducción de los títulos de anticuerpos en algunos pacientes con miastenia gravis disminuye ocasionalmente los síntomas, por ejemplo, en pacientes que son sometidos a plasmaferesis.

Mecanismos mediados por anticuerpos.

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

Endocitosis acelerada y degradación de los receptores de acetilcolina.

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

Bloqueo funcional de los receptores de acetilcolina.

Ha sido demostrado que del 50 al 88 por ciento de los pacientes con miastenia gravis bloquean los sitios de unión de la acetilcolina en cultivos de células musculares. Mediante la utilización de modelos con α -bungarotoxina, se ha demostrado que los anticuerpos interfieren con la unión de α -

FISIOPATOLOGIA (Ruff 2003, Conti-Fine 2003, Lindstrom 2003)

Receptor de acetilcolina

El trastorno principal en los pacientes con miastenia gravis es la disminución en el número de los receptores de acetilcolina (RAA) en las uniones neuromusculares. El RAA de músculo esquelético es una glicoproteína con peso molecular de 250,000 daltons que se proyecta a través de la membrana celular. Esta glicoproteína tiene 2 dominios, uno extracelular que forma una entrada amplia con cargas negativas que concentran cationes en el orificio del canal iónico y un dominio intracelular corto con cargas negativas. El receptor se encuentra compuesto de 5 subunidades que forman un poro central. Cada molécula de receptor tiene 2 subunidades α , una subunidad β , una subunidad δ y una subunidad γ o ϵ . La subunidad α tiene 4 segmentos membranales llamados M1-M4 y cada una de las dos subunidades α tiene un sitio de unión para la acetilcolina que se encuentra situado extracelularmente y localizado entre los aminoácidos siguientes: las tirosinas $\alpha 93$, $\alpha 190$, $\alpha 198$, cisteínas $\alpha 192$, $\alpha 193$ y el triptofano $\alpha 149$. La mayoría de los anticuerpos están dirigidos contra la porción extracelular (sitio inmunogénico) de las subunidades alfa del receptor de acetilcolina, zona donde se encuentra el sitio de unión de la acetilcolina. El sitio inmunogénico del receptor ha sido reconstruido mediante modelos en tercera dimensión, determinando su situación entre los aminoácidos $\alpha 61$ y $\alpha 176$.

Inmunopatogénesis de la miastenia gravis.

Actualmente se acepta que las anormalidades en la unión neuromuscular en miastenia gravis son provocadas por un proceso inmunológico apoyado por los siguientes puntos: 1) Los anticuerpos contra el receptor de acetilcolina se encuentran presentes al menos en el 80 al 90% de los pacientes con miastenia gravis. 2) Los anticuerpos interactúan con el receptor de acetilcolina, ya que ha sido demostrada la presencia de anticuerpos IgG en la unión neuromuscular, adyacentes a los receptores de acetilcolina mediante técnicas inmuno-microscopía electrónica. 3) La transferencia pasiva de

EPIDEMIOLOGIA

La incidencia anual de la MG oscila entre 0.25 – 2 personas por cada 100,000, se ha considerado que tiene un pico bimodal, el primero afecta jóvenes (20 -30 años) principalmente de género femenino y el segundo a personas de edad avanzada (>60 años) principalmente de género masculino. Su incidencia y prevalencia varía de acorde a la región del mundo estudiada, por ejemplo: Herrman estimó la incidencia de MG en 1:10,000 a 1:40,000 en la UCLA (Herrman 1985). Osserman estimó la incidencia en 1/20,000 con predisposición a favor de las mujeres, con una proporción de 6:4 en NY (Osserman 1971). En Estonia, la incidencia anual de 1970 a 1996 fue de 4 por 1 x 10⁶ (5.2 para las mujeres y 2.6 para los hombres), la incidencia en el grupo etario < 50 años fue de 3.4 por millón (mujeres 4.8, hombres 1.9) y en pacientes mayores a 50 años fue de 5.5 (mujeres 5.9, hombres 4.9) (Ööpik 2003). En Inglaterra la prevalencia de MG es de 15 casos por 100, 000 habitantes con una incidencia anual de 1.1/100,000 con una relación mujeres-hombres 2:1 (Robertson 1998). En Dinamarca, se reportó una incidencia anual de 4.4 por millón de habitantes, con una relación M:H de 3:2 y una prevalencia de 57 casos por millón de habitantes (Somnier 1991). En resumen, la incidencia anual de MG es de 3-4/millón de habitantes y la prevalencia de 60/millón (Kuks 2003).

INTRODUCCION

La miastenia gravis (MG) – *myos*: músculo; *astenia*: debilidad; *gravis*: grave - es definida como una enfermedad autoinmune caracterizada por debilidad, por lo general fluctuante, que afecta únicamente los músculos estriados (esqueléticos) y que se asocia fisiopatológicamente con la producción de anticuerpos anti-receptor de acetilcolina (ACh-Ab).

La primera descripción en la literatura de esta enfermedad se le atribuye a Thomas Willis en 1672 (Mimenza-Alvarado 2007) y fue denominada “miastenia gravis pseudoparalítica“ por Friedrich Jolly en 1895 (Younger 1997), revisiones históricas han sido ya tratadas por diversos autores (Drachman 1994, Mimenza-Alvarado 2007, Rule 1971, Vincent 2001, Evoli 1996, Thanvi 2004, Khadilkar 2004)

INTRODUCCION

La miastenia gravis (MG) – *myos*: músculo; *astenia*: debilidad; *gravis*: grave - es definida como una enfermedad autoinmune caracterizada por debilidad, por lo general fluctuante, que afecta únicamente los músculos estriados (esqueléticos) y que se asocia fisiopatológicamente con la producción de anticuerpos anti-receptor de acetilcolina (ACh-Ab).

La primera descripción en la literatura de esta enfermedad se le atribuye a Thomas Willis en 1672 (Mimenza-Alvarado 2007) y fue denominada “miastenia gravis pseudoparalítica” por Friedrich Jolly en 1895 (Younger 1997), revisiones históricas han sido ya tratadas por diversos autores (Drachman 1994, Mimenza-Alvarado 2007, Rule 1971, Vincent 2001, Evoli 1996, Thanvi 2004, Khadilkar 2004)

EPIDEMIOLOGIA

La incidencia anual de la MG oscila entre 0.25 – 2 personas por cada 100,000, se ha considerado que tiene un pico bimodal, el primero afecta jóvenes (20 -30 años) principalmente de género femenino y el segundo a personas de edad avanzada (>60 años) principalmente de género masculino. Su incidencia y prevalencia varía de acorde a la región del mundo estudiada, por ejemplo: Herrman estimó la incidencia de MG en 1:10,000 a 1:40,000 en la UCLA (Herrman 1985). Osserman estimó la incidencia en 1/20,000 con predisposición a favor de las mujeres, con una proporción de 6:4 en NY (Osserman 1971). En Estonia, la incidencia anual de 1970 a 1996 fue de 4 por 1×10^6 (5.2 para las mujeres y 2.6 para los hombres), la incidencia en el grupo etario < 50 años fue de 3.4 por millón (mujeres 4.8, hombres 1.9) y en pacientes mayores a 50 años fue de 5.5 (mujeres 5.9, hombres 4.9) (Ööpik 2003). En Inglaterra la prevalencia de MG es de 15 casos por 100, 000 habitantes con una incidencia anual de 1.1/100,000 con una relación mujeres-hombres 2:1 (Robertson 1998). En Dinamarca, se reportó una incidencia anual de 4.4 por millón de habitantes, con una relación M:H de 3:2 y una prevalencia de 57 casos por millón de habitantes (Somnier 1991). En resumen, la incidencia anual de MG es de 3-4/millón de habitantes y la prevalencia de 60/millón (Kuks 2003).

FISIOPATOLOGIA (Ruff 2003, Conti-Fine 2003, Lindstrom 2003)

Receptor de acetilcolina

El trastorno principal en los pacientes con miastenia gravis es la disminución en el número de los receptores de acetilcolina (RAA) en las uniones neuromusculares. El RAA de músculo esquelético es una glicoproteína con peso molecular de 250,000 daltons que se proyecta a través de la membrana celular. Esta glicoproteína tiene 2 dominios, uno extracelular que forma una entrada amplia con cargas negativas que concentran cationes en el orificio del canal iónico y un dominio intracelular corto con cargas negativas. El receptor se encuentra compuesto de 5 subunidades que forman un poro central. Cada molécula de receptor tiene 2 subunidades α , una subunidad β , una subunidad δ y una subunidad γ o ϵ . La subunidad α tiene 4 segmentos membranales llamados M1-M4 y cada una de las dos subunidades α tiene un sitio de unión para la acetilcolina que se encuentra situado extracelularmente y localizado entre los aminoácidos siguientes: las tirosinas $\alpha 93$, $\alpha 190$, $\alpha 198$, cisteínas $\alpha 192$, $\alpha 193$ y el triptofano $\alpha 149$. La mayoría de los anticuerpos están dirigidos contra la porción extracelular (sitio inmunogénico) de las subunidades alfa del receptor de acetilcolina, zona donde se encuentra el sitio de unión de la acetilcolina. El sitio inmunogénico del receptor ha sido reconstruido mediante modelos en tercera dimensión, determinando su situación entre los aminoácidos $\alpha 61$ y $\alpha 176$.

Inmunopatogénesis de la miastenia gravis.

Actualmente se acepta que las anormalidades en la unión neuromuscular en miastenia gravis son provocadas por un proceso inmunológico apoyado por los siguientes puntos: 1) Los anticuerpos contra el receptor de acetilcolina se encuentran presentes al menos en el 80 al 90% de los pacientes con miastenia gravis. 2) Los anticuerpos interactúan con el receptor de acetilcolina, ya que ha sido demostrada la presencia de anticuerpos IgG en la unión neuromuscular, adyacentes a los receptores de acetilcolina mediante técnicas inmuno-microscopía electrónica. 3) La transferencia pasiva de

anticuerpos provoca la enfermedad, ya que la inyección de los anticuerpos de pacientes con miastenia gravis a ratones reproducen la enfermedad. 4) También se ha logrado reproducir un modelo de la enfermedad inmunizando ratas con el receptor de acetilcolina. 5) Por último, la reducción de los títulos de anticuerpos en algunos pacientes con miastenia gravis disminuye ocasionalmente los síntomas, por ejemplo, en pacientes que son sometidos a plasmaferesis.

Mecanismos mediados por anticuerpos.

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

Endocitosis acelerada y degradación de los receptores de acetilcolina.

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

Bloqueo funcional de los receptores de acetilcolina.

Ha sido demostrado que del 50 al 88 por ciento de los pacientes con miastenia gravis bloquean los sitios de unión de la acetilcolina en cultivos de células musculares. Mediante la utilización de modelos con α -bungarotoxina, se ha demostrado que los anticuerpos interfieren con la unión de α -

bungarotoxina al receptor, a diferencia del primer mecanismo donde no hay problema con la unión . Debido a que el receptor de acetilcolina es una molécula grande y con una estructura compleja, se ha sugerido que el anticuerpo se une cerca de los sitios activos funcionando como obstáculo. Así mismo se ha sugerido que la concentración de anticuerpos es importante, ya que cuando se encuentran en poca cantidad el efecto bloqueante no es tan intenso.

Daño a las uniones neuromusculares mediado por complemento

También se ha determinado en la patogénesis de la enfermedad un daño mediado por complemento. Mediante microscopia electrónica se ha determinado el aplanamiento de los pliegues postsinápticos y por inmunohistoquímica se ha demostrado la presencia del complejo de ataque de membrana del complemento en las uniones neuromusculares de pacientes con miastenia gravis. Por otra parte, en los modelos animales de miastenia gravis, se ha demostrado la presencia de complemento en las uniones neuromusculares.

Propiedades funcionales de los anticuerpos y gravedad de la enfermedad.

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

DIAGNOSTICO

La historia clínica de debilidad fluctuante que afecta únicamente los músculos voluntarios aunados a una exploración física detallada, generalmente son los datos mas utilizados para el diagnóstico de la MG.

Es importante corroborar la enfermedad con al menos otro estudio como puede ser la determinación de anticuerpos antireceptor de acetilcolina (Ach-R Ab) que es el estudio con mayor especificidad, la electromiografía de fibra única es el paraclínico con mayor sensibilidad (> 95%) (Thanvi 2004, Vincent 2001) y otros estudios que pueden realizarse con la prueba de electroestimulación repetitiva (prueba de Jolly) con sensibilidad aproximada de 75% (Thanvi 2004, Vincent 2001), prueba de hielo, prueba de edrofonio (Tensilon o Enlon). Además a todo paciente con MG se le debe de realizar Tomografía axial computada de tórax (TAC-T) para descartar la presencia de timoma.

El diagnóstico diferencial de la MG es extenso, sin embargo, con el interrogatorio adecuado aunado a una exploración física minuciosa y estudios serológicos, neurofisiológicos, prueba terapéutica y exclusión de otras enfermedades (p.ej. distiroidismo) es raro no confirmar o excluir el diagnóstico de MG (Lisak 1997). Los principales diagnósticos que deben excluirse son: Síndromes miasténicos congénitos, miastenia inducida por fármacos, síndrome miasténico de Eaton-Lambert, botulismo, enfermedad vascular cerebral, distiroidismo, citopatías mitocondriales, distrofias musculares, en especial distrofia oculofaríngea, neoplasias intracraneales, alteraciones electrolíticas.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la MG incluye una limitada variedad de intervenciones y no existe un esquema predefinido, lo recomendable es individualizar cada caso siguiendo las recomendaciones descritas (Massey 1997, Richman 2003) las opciones terapéuticas se pueden dividir en cuatro principales:

- a) Aquellos que mejoran la fuerza muscular, siendo la piridostigmina (inhibidor de la acetil colinesterasa) el medicamento mas empleado.
- b) Inmunosupresores: Empleados para frenar la respuesta autoinmune, los mas empleados son la prednisona y la azatioprina; cuya dosis varía dependiendo de cada paciente y su evolución. Otros como la ciclofosfamida, ciclosporina, tacrolimus, metotrexate se emplean rara vez en nuestra institución.

- c) Inmunoterapia de acción corta: Como la plasmaféresis y el uso de inmunoglobulina iv (Dalakas 1997), sin embargo, generalmente son opciones utilizadas para pacientes con refractariedad a tratamiento o en crisis miasténica.
- d) Tímectomía: Si bien se realiza de manera rutinaria, y algunos afirman un beneficio tras su realización (Papatestas AE 1971, Jaretzki 1997, Seguel 2003, Layzer 1979, Clahoun 1999, Blossom 1993), aun presenta diversas controversias sobre su utilidad y en estos momentos se realiza el primer estudio multicéntrico prospectivo para evaluar su potencial como armamento terapéutico en pacientes con miastenia gravis generalizada.

CRISIS MIASTENICA

Se define a la crisis miasténica como la exacerbación de la debilidad miasténica que conlleva a falla ventilatoria con requerimiento de apoyo ventilatorio mecánico e incluso intubación. Aproximadamente el 30% de todos los pacientes con MG desarrollan en algún momento debilidad de la musculatura ventilatoria y al menos del 15 al 20% de los pacientes con MG experimentan al menos una crisis miasténica. Una tercera parte de los pacientes que sobreviven la primera crisis desarrollan una segunda. Aunque las crisis miasténicas pueden aparecer en cualquier paciente con MG, la presencia de timoma al parecer es un factor de riesgo importante dada la mayor agresividad de su evolución y es dos veces mas frecuente que desarrollen crisis miasténica (~30%) a diferencia de los que no lo tienen (~15%). Desde las primeras aportaciones sobre el manejo de las crisis miasténicas (Bryan-Brown 1971), la mortalidad ha ido en decremento de manera considerable y continua esta tendencia hasta en la actualidad.

COMORBILIDADES

Algunos autores han descrito la prevalencia de enfermedades asociadas a la MG, sin embargo, la mayoría se refiere solamente a alteraciones autoinmunes (Vakilian 2006, Jenkins 1989, Gotkine 2006, Gonzalez-Zaldivar 1997, Osserman 1971, Tellez-Zenteno 2003, Kister 2006, Mevorack 1995, Killian 1980) incluyendo artritis reumatoide (AR), enfermedad mixta del tejido conectivo, lupus

eritematoso generalizado (LEG), púrpura trombocitopénica autoinmune, enfermedad de Sjögren, neuromielitis óptica, entre otras.

Algunos autores describen comorbilidades asociadas a timoma hasta en un 71% de los pacientes siendo las más frecuentes miastenia gravis (44%), citopenias (21%), cáncer (17%), hipogammaglobulinemia (6%), polimiositis (5%), lupus eritematoso generalizado (2%) (Souadjian 1974).

Se desconoce con certeza el papel de las comorbilidades en la evolución de los pacientes con MG. Se sabe que el tratamiento con ciertos medicamentos se han asociado a empeoramiento de la debilidad por MG principalmente la D-penicilamina, aminoglucósidos e interferón (Wittbrodt 1997).

FUNCION TIROIDEA Y ESTEROIDES EN LA MIASTENIA GRAVIS

Desde hace varios años, se conocen los efectos de las hormonas tiroideas en la unión neuromuscular (UNM); por ejemplo, en el hipertiroidismo disminuye la amplitud de los potenciales miniatura de la terminal sináptica y el potencial de membrana muscular, sin evidencia de cambio al estudio histopatológico (Hoffmann 1972). Clínicamente se ha demostrado, en pacientes con hipotiroidismo, afección neuromuscular en 79% y debilidad en el 38% y en pacientes con hipertiroidismo en 67 y 62% respectivamente (Duyff 2000), estas mejoran significativamente tras la corrección de la función tiroidea.

Escasa información sobre la evolución clínica de los pacientes con MG y enfermedades tiroideas se ha publicado (Marinó 1997) y al parecer existe información mezclada entre si los pacientes con enfermedad tiroidea presentan un mejor o peor pronóstico.

El diagnóstico de enfermedad tiroidea no es sencillo, además del cuadro clínico se necesitan pruebas de función tiroidea para poder establecer con certeza este diagnóstico (Demers 2004), de hecho en pacientes con enfermedades críticas, el diagnóstico de enfermedad tiroidea debe llevarse a cabo con cautela y bajo ciertas especificaciones (Langouche 2006). Para el estudio y diagnóstico de enfermedad tiroidea, se recomienda que el paciente no se encuentre hospitalizado para evitar

alteraciones hormonales relacionadas a la enfermedad por la que se encuentra hospitalizado y las implicaciones biopsicosociales implicadas, mismas que pueden alterar el funcionamiento y metabolismo de las hormonas tiroideas (Attia 1999).

El síndrome de eutiroideo enfermo se emplea para aquellas alteraciones en la función tiroidea asociada a enfermedades sistémicas, cirugía o ayuno (Langton 2002) y puede afectar tanto las cifras de T3 (triyodotironina) T4 (tiroxina) y de TSH (Hormona estimulante de tiroides), las alteraciones más frecuentes en pacientes con enfermedades sistémicas incluye la disminución en la concentración de T3 y un incremento en la rT3. Estas alteraciones se deben a distintos factores que incluyen: Disminución de proteínas fijadoras de hormonas tiroideas, disminución de la actividad de la 1-5´desyodinasas (D1), incremento en la actividad de la 3,5´desyodinasas (D3), inhibición de la TRH/TSH-dopamina, glucocorticoides y leptina; acciones de las citocinas en hipotálamo, hipófisis y tiroides, disminución de los coactivadores de los receptores tiroideos, expresión alterada del receptor de hormona tiroidea (TR), bioactividad disminuida de la TSH por glicación alterada (Langton 2003)

Encuestas realizadas demuestran una prevalencia de enfermedades tiroideas en el 4.8% de la población mexicana (4.1% hipotiroidismo y 0.7% hipertiroidismo). La positividad de anticuerpos anti peroxidasa tisular se detectó en 10.9% y anti tiroglobulina en 8.8% de los mexicanos estudiados. (Hollowell 2002).

De las comorbilidades que con mayor frecuencia se ven en la MG se encuentran las enfermedades tiroideas, con una prevalencia reportada variable dependiendo de la población estudiada, que en promedio oscila entre 5-10% de los pacientes con MG y de los pacientes con enfermedad tiroidea autoinmune aproximadamente el 0.2% presenta MG (Seybold 1983, Osserman 1971, Marinó 1997, Peacey 1993, Kiessling 1982)

El efecto de los esteroides sobre la función tiroidea ha sido motivo de estudio desde hace varios años (Brown-Grant 1956, Duick 1974, Chopra 1975, Degroot 1976), el diagnóstico de enfermedad tiroidea en pacientes con estrés o en aquellos que usen esteroides debe ser dado con cautela, sabiendo que la actividad tiroidea es modificada con el uso de los esteroides (Samuels 1997). Además de los

esteroides, otros medicamentos pueden alterar las cifras de hormonas tiroideas (Surks 1995) por lo que se deberá llevar la lectura de estas pruebas con responsabilidad y cuidado para no errar en el diagnóstico y optimizar el tratamiento.

Los esteroides han sido reconocidos y empleados (Richman 2003) como una de las bases para el tratamiento de la MG, además de sus funciones reguladoras sobre la inmunidad, se sabe que incrementa el número de receptores de ACh (Kaplan 1990).

SINDROME METABOLICO

La alta prevalencia de síndrome metabólico y su implicación en el pronóstico de la población mexicana, ha atraído la atención de distintos especialistas en salud; en los últimos años, se ha hecho énfasis en su oportuna detección y control con la finalidad de disminuir la cantidad de complicaciones asociadas a éste síndrome. Un estudio publicado en el 2004 (Aguilar-Salinas 2004) demuestra que la prevalencia en México de síndrome metabólico es de 13.61% según los criterios de la OMS y 26.6% de acorde a los establecidos por la NECP. Se ha demostrado, que la realización de maniobras específicas (p ej. Pérdida de peso, tratamiento hipolipemiente o antihipertensivo) disminuye las complicaciones asociadas, incluyendo la muerte. Las condiciones asociadas al síndrome metabólico incluyen obesidad, alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos, hipertensión arterial, dislipidemia, hiperuricemia, esteatosis hepática no alcohólica, síndrome de ovarios poliquísticos, cambios hemodinámicas, factores protrombóticos, marcadores de respuesta inflamatoria elevados, disfunción endotelial (Lerman 2004).

DIABETES MELLITUS

El primer reporte en la literatura que describe la coexistencia de diabetes mellitus (DM) y MG fue reportada en 1950 por Perry (Perry 1950), desde entonces varios autores han reportado su coexistencia (Schantz 1952, Jenkins 1989).

La ADA (American Diabetes Association) ha establecido criterios, modificados en el 2003, para el diagnóstico y tratamiento de la diabetes mellitus (ADA 2007) y requiere para el diagnóstico al menos uno de los siguientes: 1) Síntomas de diabetes y una determinación aleatoria de glucosa plasmática \geq 200 mg/dL, 2) glucosa en ayuno \geq 126 mg/dL o 3) Glucosa \geq 200 mg/dL a las 2 horas en una prueba de curva de tolerancia a la glucosa con carga de 75gr de glucosa. Estas determinaciones deben realizarse cuando el paciente no tenga algún padecimiento agudo (p.ej. cirugía, hospitalización, infección) para ser más fidedignos.

En México la prevalencia de DM por diagnóstico médico a nivel nacional es del 7% (7.3% en mujeres y 6.5% en hombres). En el grupo de 50 a 59 años, dicha proporción llegó a 13.5% (14.2% en mujeres y 12.7% en hombres). En el grupo de 60-69 años la prevalencia fue de 19.2% (21.3% en mujeres y 16.8% en hombres) (ENSANUT 2006). Otro estudio demostró una prevalencia de diabetes mellitus del 8.18% y de éstos, la coexistencia de hipertensión arterial, fue de 50% (Aguilar-Salinas 2003).

HIPERTENSION ARTERIAL

La hipertensión arterial sistémica (HTAS) es el principal factor de riesgo para mortalidad en todo el mundo, se estima que es el principal factor de riesgo en cerca del 62% de los pacientes con enfermedad vascular cerebral (EVC) y del 49% de aquellos con cardiopatía isquémica (CI). Aproximadamente el 30% de los pacientes con HTAs desconoce que tiene HTAS y el 40% no recibe ningún tratamiento. (JNC 7, 2003).

La prevalencia de hipertensión arterial (HTAS) en la población mexicana de 20 años o más es de 30.8% (mujeres 18.7% y hombres 11.4%). Más del 50% de los hombres a partir de los 60 años presenta hipertensión arterial, mientras que, en las mujeres, la afección se presenta en casi 60% para el mismo periodo de edad. (ENSANUT 2006)

DISLIPIDEMIA

La dislipidemia es uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, incluyendo CI y EVC, que son dos de las principales causas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo. En años recientes, se ha demostrado la importancia de un adecuado control de colesterol y triglicéridos en la sobrevida e impacto sobre múltiples comorbilidades (NCEP III, 2001). La prevalencia de dislipidemia en México es de 26.5% (mujeres 28.8% y hombres 22.7%) (ENSANUT 2006). La importancia de esta comorbilidad en pacientes con MG no ha sido estudiada, de hecho, el tratamiento de la hipercolesterolemia con estatinas se ha visto implicada en el desarrollo o exacerbación de la MG por algunos (Purvin 2006, Ragge 2002, Hargreaves 2002).

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

1. ¿Se asocia la Miastenia Gravis a comorbilidades?
2. ¿Tiene implicación clínica la presencia de comorbilidades en pacientes con miastenia gravis?

ÁREA DE ESTUDIO

Clínico, pronóstico.

JUSTIFICACIÓN

La Miastenia Gravis es una enfermedad autoinmune caracterizada por debilidad muscular que puede llevar a complicaciones serias. No se ha demostrado en población mexicana si: a) existe presencia de comorbilidades asociadas en pacientes con MG, b) el pronóstico de la MG está influenciado por el descontrol o la propia presencia de comorbilidades.

OBJETIVO PRINCIPAL

- 1) Determinar el impacto de las comorbilidades en pacientes con Miastenia Gravis.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- 1) Determinar la frecuencia de comorbilidades en Miastenia Gravis.
- 2) Determinar si la presencia de comorbilidades tiene algún impacto en la evolución de la Miastenia Gravis.

HIPÓTESIS

La evolución de los pacientes con Miastenia Gravis depende de la presencia de comorbilidades.

UBICACION

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

DISEÑO

Se incluyeron pacientes con diagnóstico de Miastenia Gravis (MG) vistos en la consulta de neurología en los últimos 2 años. Se obtuvieron los siguientes datos a partir del expediente clínico: Edad de inicio de la sintomatología, género, resultado de la prueba de electroestimulación repetitiva y/o electromiografía de fibra única, resultado de la prueba con edrofonio, resultado de anticuerpos anti receptor de acetilcolina, presencia de síntomas oculares puros vs sistémicos, pruebas de funcionamiento tiroideo (TSH, T3, T4, CT3, ITL) anticuerpos antitiroideos (anticuerpos anti peroxidasa y tiroglobulina), número de ocasiones que había acudido al servicio de urgencias por debilidad, número de crisis miasténicas, dosis máxima y uso de pirridostigmina, prednisona y/o azatioprina. Si se había realizado o no timectomía, resultado histopatológico de la misma, presencia o no de comorbilidades incluyendo diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, dislipidemia, enfermedad tiroidea u otra. Tiempo de seguimiento (meses).

La determinación de las cifras de glucemia, perfil de lípidos, cifras de tensión arterial y pruebas de función tiroideas se obtuvieron a partir de muestras tomadas cuando los pacientes no estuvieran hospitalizados, con alguna enfermedad aguda (p ej. Infección) o se encontraran recibiendo dosis elevadas de esteroide (> 0.5 mg/kg/d de prednisona o su equivalencia)

DEFINICIONES Y VARIABLES

Miastenia gravis: definido por la presencia de historia clínica compatible (debilidad fluctuante, exacerbada por el ejercicio y con mejoría tras reposo) y examen físico (exploración física normal a excepción de debilidad muscular; debilidad no atribuible a un solo nervio o localización) y uno de los siguientes: 1. Anticuerpos anti-receptor de Acetilcolina positivo, 2. Prueba de electromiografía clásica para MG, definido como una respuesta en decremento tras estimulación con 2 o 3 Hz que mejora inmediatamente después de un ejercicio leve y empeora 2 a 3 minutos después La amplitud del potencial de acción complejo motor (CMAP) después de ejercicio no deberá rebasar 2 veces el valor

pre ejercicio. Sin evidencia por EMG de enfermedad de neurona motora inferior o tres de los siguientes: a) Mejoría definitiva tras administración de edrofonio intravenoso o intramuscular o neostigmina intravenosa que no pudiera deberse a esfuerzo voluntario. B) Cambio en la localización o lado de la debilidad con el tiempo. C) Mejoría observada con reposo o frío, empeoramiento con ejercicio. D) Mejoría consistente tras administración oral de inhibidores de la acetilcolinesterasa. E) Mejoría con plasmaféresis. F) Electromiografía de fibra única con jitter incrementado y/o bloqueo.

Edad: Años del(a) paciente al momento del inicio de su sintomatología. Variable cuantitativa, continua. Medida en años.

Género: Condición orgánica que distingue al macho de la hembra en la especie humana. Escala nominal, categoría masculino o femenino.

Crisis Miasténica: Exacerbación de la debilidad miasténica acompañada de falla ventilatoria y que requiera de apoyo ventilatorio mecánico. (Mayer 1997). Escala de medición nominal dicotómica (si, no) y Variable Cuantitativa, continua (número de crisis)

Visita a urgencias: Visitas registradas al servicio de urgencias de este INCMNSZ por debilidad. Escala de medición nominal dicotómica (si, no) y Variable Cuantitativa, continua (número de visitas a urgencias)

Distiroidismo: Alteraciones consistentes en las pruebas de función tiroidea asociada o no a cuadro clínico de hiper- o hipotiroidismo o que el/la paciente con MG estuviera en tratamiento para enfermedad tiroidea. Escala de medición nominal dicotómica (si, no)

Dislipidemia: Presencia de cifras por encima de 200 mg/dl de colesterol total o 150 mg/dL de triglicéridos. Escala de medición nominal dicotómica (si, no)

Diabetes mellitus: Se emplearon los criterios de la (ADA) e incluye uno de los siguientes 1) Síntomas de diabetes y una determinación aleatoria de glucosa plasmática ≥ 200 mg/dL, 2) glucosa en ayuno ≥ 126 mg/dL o 3) Glucosa ≥ 200 mg/dL a las 2 horas en una prueba de curva de tolerancia a la glucosa con carga de 75gr de glucosa. Escala de medición nominal dicotómica (si, no)

Hipertensión arterial sistémica: Cifras de tensión arterial (TA) por encima de 140 mmHg para la TA sistólica o 90 mmHg de TA diastólica, en mas de dos ocasiones, en dos fechas distintas o cuando el paciente se encontraba recibiendo tratamiento para el control de la tensión arterial. Escala de medición nominal dicotómica (si, no)

Comorbilidad: Presencia de enfermedad diagnosticada con certeza (p ej. De acorde a criterios aceptados) en pacientes con miastenia gravis. Escala nominal, dicotómica (si, no)

Mal pronóstico: Presencia de dos de las siguientes, a) Mayor frecuencia de crisis miasténica o b) visitas al servicio de urgencias, c) mayor número de crisis o d) visitas al servicio de urgencias, e) mayor dosis promedio de PDM, f) empleo o no de esteroide y g) mayor dosis promedio, h) empleo o no de azatioprina y i) mayor dosis promedio.

METODOS

Estudio retrospectivo analítico de pacientes con miastenia gravis (MG) que contaran con estudios clínicos y paraclínicos que confirmaran o descartaran la presencia de comorbilidades. Los criterios de exclusión fueron: Pacientes con diagnóstico no sustentado de MG, expediente incompleto, seguimiento menor a 12 meses, diagnóstico alterno. Se realizó una base de datos obteniendo la información clínica y paraclínica.

ANALISIS ESTADISTICO

La comparación de características clínicas y patológicas entre pacientes con MG con y sin comorbilidades se realizó con la prueba t de student y U de Mann-Whitney para variables continuas con y sin distribución normal respectivamente; para comparaciones entre mas de tres variables se utilizó ANOVA y corrección con Turkey. Las variables cualitativas fueron comparadas con "X" cuadrada y prueba exacta de Fisher. Se consideró como significativo una $p < 0.05$.

ASPECTOS ETICOS

El estudio no implica aspectos éticos a considerar y fue aprobado por el comité de ética institucional.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 253 pacientes, de los cuales 178 (70%) fueron mujeres y 75 (30%) hombres, con una relación mujer-hombre 2.4:1 (7:3).

La edad promedio al inicio de los síntomas fue de 34.92 ± 16.94 [31 ± 14.74 para las mujeres, 44.19 ± 18.25 para los hombres ($P < 0.001$)]. En la figura 1 se demuestra la distribución de las edades al inicio de la sintomatología de acorde al género.

Se obtuvo información en 252 pacientes sobre el grado de afección de la debilidad, siendo ocular pura en 16 (7%) y generalizada en 236 (93%).

La mayoría de los pacientes (n 200) iniciaron su sintomatología antes de los 50 años de edad (79%) y 53 (21%) después de los 50 años.

El resultado de la prueba de electroestimulación repetitiva (prueba de Jolly) se encontró en 236 pacientes, siendo positiva en 219 (93%), con un electrodecremento promedio de 32.53% (Rango 11-118).

Los resultados de anticuerpos anti receptor de acetilcolina (AChR Ab) fueron encontrados en 228 pacientes, siendo positivos en 199 de ellos (87%). Comparando los resultados de los AChR Ab en pacientes con forma generalizada contra los pacientes con forma ocular pura, 90% de los primeros y 50% de los segundos tuvieron AChR Ab positivos respectivamente ($P < 0.001$).

El resultado de la prueba de edrofonio (enlon®, tensilon®) se encontró en 144 pacientes, siendo positiva en 137 (95%).

De los pacientes estudiados con MG, 84 presentaron crisis miasténica (33.2%) y 150 pacientes acudieron al servicio de urgencias por debilidad (59.5%).

Doscientos pacientes fueron sometidos a timectomía, de los cuales el resultado histopatológico fue encontrado en 199, de éstos, 30 (15%) presentaron timoma (MGT). De los 30 pacientes con MGT, 16 (53.3%) tuvieron al menos una crisis miasténica, de los 169 pacientes sin timoma (MGNT), 50

(29.6%) tuvieron crisis miasténica (P 0.015). De los pacientes con MGT 70% acudió al servicio de urgencias, de aquellos con MGNT el 56.2% acudió a ese servicio (p NS). En la figura 2 se compara la edad de presentación entre los pacientes con MG y timoma (MGT) y aquellos con MG sin timoma (MGNT), la edad en donde se presentaron la mayor parte de los casos de MGT fue entre los 30 y 70 años, promedio (DS) 44.5 (\pm 14.36) años y la edad de presentación mas frecuente en aquellos con MGNT fue mas frecuente entre los 10 y 40 años, promedio (DS) 29.5 (\pm 13.14) años p < 0.0001,. Los pacientes con MG T presentaron una mayor frecuencia de comorbilidades autoinmunes que aquellos con MGNT 10 vs 7%, sin embargo, este hallazgo no alcanzó significancia estadística (p NS).

El 73.4% de los pacientes estudiados presentó alguna comorbilidad, el pronóstico de acorde al tipo de comorbilidad y presencia (MGT) o ausencia de timoma (MGNT) se resume en las tablas 1-7.

Se obtuvo el resultado de las pruebas de función tiroidea en 233 pacientes, 45 (19%) presentaron alteraciones, de los cuales 14 (31%) presentaron hipertiroidismo y 31 (69%) hipotiroidismo, es decir, de toda la población estudiada 13% presentó hipotiroidismo y 6% hipertiroidismo. De los 45 pacientes con distiroidismo, 44 presentaron afección generalizada de la MG y solo uno presento afección ocular pura (98 vs 2%); de los 15 pacientes con afección ocular pura, solo uno presentó distiroidismo (P NS).

Se realizó perfil de lípidos a 234 pacientes, a 140 de ellos (59.8%) se les diagnosticó dislipidemia.

Se les determinaron cifras de glucemia o CTOG a 252 pacientes, encontrando una frecuencia de diabetes mellitus en el 19.8% de los casos.

A 253 de los pacientes se les determinó en al menos 2 ocasiones cifras de tensión arterial (TA) encontrando hipertensión arterial (HTAS) en 39 de ellos (15.5%).

Todos los pacientes fueron interrogados y revisados clínicamente con la intención de encontrar enfermedades autoinmunes concomitantes, se encontraron 21 enfermedades en 17 pacientes, incluyendo 6 con artritis reumatoide (2.3%), 3 con púrpura trombocitopénica autoinmune (1.2%), dos pacientes con lupus eritematoso generalizado, 2 con síndrome antifosfolípidos, 2 con vitiligo, 2 con

neuromielitis óptica, uveítis en 1 , pénfigo foliáceo 1, neutropenia cíclica autoinmune 1, síndrome de Sjögren 1.

En seis pacientes (2.3% de la población estudiada) se encontraron 7 casos de neoplasia no tímica, siendo las mas frecuentes el cáncer de mama en 3, linfoma no Hodgkin 1, cáncer de próstata 1, cáncer tiroideo 1, cáncer de vejiga en 1.

Otras enfermedades encontradas fueron: Enfermedad vascular cerebral 2, hiperparatiroidismo 2, comunicación intraventricular 1, asma 1, acromegalia 1, linfangioma congénito 1, hiperprolactinemia 1.

DISCUSION

Los pacientes incluidos en el presente estudio (n 253) tuvieron un diagnóstico de certeza de MG. Escasos reportes y series mencionan como hicieron sus diagnósticos de MG; por tal motivo, en el presente estudio, se decidió que todos los pacientes cumplieran criterios diagnósticos preestablecidos y aceptados (Seybold 1999) con la finalidad de tener datos sólidos y congruentes.

La edad promedio de inicio de la sintomatología 34.92 ± 16.94 años, es similar a lo reportado, además en concordancia con otros, la edad de presentación fue menor para las mujeres 31 ± 14.74 años, que para los hombres 44.19 ± 18.25 para los hombres.

La relación mujer hombre de la enfermedad en nuestro estudio (7:3) es similar a otros (Grob 1999)

Con respecto a la forma de afección, el 93% de nuestros pacientes presentaron una forma generalizada y solo el 7% una forma ocular pura, esto pudiera ser explicado por un sesgo de referencia. Sin embargo, otros han encontrado una similar proporción en el grado de afección (Grob 1999 86 vs 14%, Kuks 2003 90 vs 10%).

Los anticuerpos antireceptor de acetil colina (ACh R Ab) fueron positivos en el 87% de toda la población estudiada, siendo mas frecuente un resultado positivo (seropositivo) en aquellos con

afección generalizada (90%) que en aquellos con la forma ocular pura (50%). Estos datos corroboran lo previamente descrito (Grob 1999)

No se encontraron casos de MG familiar, a diferencia de lo esperado (Kuks 2003)

Timoma

En nuestros pacientes, se observó una frecuencia de 15% de timoma en pacientes sometidos a timectomía, siendo un total de 12% para todos los pacientes estudiados, es decir 30 casos de timomas en 253 pacientes. Datos similares a otros reportes (Grob 1999). Sin embargo la frecuencia de crisis miasténica fue mayor en nuestra población 33.2% vs 15-20% de lo previamente descrito (Mayer 1997), incluso mayor en nuestra población con timoma 53% vs 30% (Mayer 1997). Los pacientes con MGT tuvieron una edad de presentación mayor (44.5 ± 14.36 años) que aquellos con MGNT (29.5 ± 13.14 años) $p < 0.0001$, dato similar a lo reportado (Kuks 2003)

COMORBILIDADES

Se encontró comorbilidad (enfermedad concomitante a la MG) en 185 pacientes (73.4%), siendo las mas frecuentes dislipidemia (59.8%), diabetes (19.8%), distiroidismo (19.3%), HTAS (15.5%), enfermedades autoinmunes (6.7%).

Distiroidismo

En las pruebas de funcionamiento tiroideo (PFT) se encontraron anormalidades en 45 de los 233 pacientes estudiados (19%) siendo mas frecuente la presencia de hipotiroidismo (69%) que hipertiroidismo (31%). Estos datos difieren de lo previamente descrito en reportes (Grob 1999 3%), la explicación de esta alta frecuencia de enfermedades tiroideas se desconoce, el sesgo de referencia podría jugar un papel; el diagnóstico de distiroidismo en nuestros pacientes, como se ha comentado con anterioridad, fue minucioso, tomando en cuenta que no se encontraran hospitalizados, con ajuste según la dosis de esteroide y que en el momento de la toma de muestra no presentara condiciones agudas que pudieran explicar alteraciones en las PFT. Comparado con la población mexicana, los

pacientes con MG estudiados presentaron mayor frecuencia de enfermedades tiroideas 4.8% vs 19%, es decir, es cinco veces más frecuente encontrar enfermedad tiroidea en pacientes con MG que en la población mexicana.

Los pacientes con enfermedad tiroidea no presentaron peor evolución que aquellos sin enfermedad tiroidea, sin embargo aquellos sin enfermedad tiroidea acudieron con menor frecuencia al servicio de urgencias por debilidad $p < 0.01$ (78 vs 58%). Si el presentar enfermedad tiroidea empeora o no la evolución de la MG, es una conclusión que no se puede obtener del presente estudio y deberá ser evaluado ulteriormente para descifrar esta interrogante. Con respecto a la forma de presentación, los pacientes con distiroidismo presentaron una forma ocular pura en 2.2% de los casos y aquellos sin distiroidismo en el 7.4% de los casos, sin alcanzar significancia estadística ($p > NS$) a diferencia de lo previamente descrito (Marinó 1997).

Este es el primer estudio que incluye enfermedades metabólicas concomitantes como factores de pronóstico en los pacientes con MG.

Dislipidemia

En el 60% de los pacientes con MG estudiados, se diagnosticó dislipidemia, encontrando mayor frecuencia de dislipidemia en los hombres (73%) que en las mujeres (54%) $p < 0.004$. Los pacientes con dislipidemia acudieron con mayor frecuencia al servicio de urgencias (68 vs 32%) $p < 0.003$, utilizaron mayor dosis promedio de PDM (373 vs 321 mg), se les prescribió con mayor frecuencia Azatioprina (69 vs 31%) y con mayor dosis promedio (79 vs 66 mg) $p < 0.011$ y $p < 0.015$ respectivamente.

Existió una ligera relación entre el empleo de esteroides y la presencia de dislipidemia, es decir, 64% de los pacientes con MG que utilizaron esteroide presentaron dislipidemia vs 50% de aquellos con MG que no emplearon esteroide, sin encontrar significancia estadística ($p > NS$). No se descarta que los esteroides sean factor en la presencia de dislipidemia, sin embargo, la alta frecuencia de dislipidemia en aquellos que no emplearon esteroide llama la atención y pareciera ser un factor

independiente asociado a la MG. La diferencia de edades al inicio de la sintomatología de la MG entre el grupo con MG y dislipidemia (38.6 ± 17.8 años) de aquellos con MG sin dislipidemia (31.3 ± 15.6 años) también fue estadísticamente significativa ($p < 0.001$).

Comparando estas cifras con la población mexicana (ENSANUT 2006); la prevalencia de dislipidemia fue mayor, 60% en pacientes con MG vs 26.5% en la población abierta, incluso en pacientes que no recibían esteroides, se encontró una mayor frecuencia de pacientes con MG y dislipidemia (50%) que en la población abierta.

Diabetes Mellitus

A el 20% de los pacientes estudiados se les diagnosticó diabetes mellitus (DM), comparando con la población general, la frecuencia fue tres veces mas alta, 20% para aquellos con MG vs 7% en la población mexicana (ENSANUT 2006). Los pacientes con MG y DM tuvieron un promedio de edad al inicio de la sintomatología de la MG mayor que aquellos con MG sin DM (46.36 ± 16.4 años vs 32.17 ± 15.8) $p < 0.0001$. Los hombres con MG presentaron mayor frecuencia de DM en comparación con las mujeres (29.3% vs 15.8%) $p < 0.012$. Los pacientes con MG y DM presentaron una mayor frecuencia de crisis miasténicas (48%) comparada con aquellos con MG sin DM (29.7%) $p < 0.012$. Los pacientes con MG y DM acudieron con mayor frecuencia al servicio de urgencias (80%) a comparación de aquellos pacientes con MG sin DM (54.5%) $p < 0.001$. Los pacientes con MG y DM requirieron mayor dosis promedio de PDM (410 ± 204 mg/día) vs aquellos sin DM (337 ± 158 mg/día) $p < 0.006$. La dosis promedio de PDN fue también mayor en pacientes con MG y DM que en aquellos sin DM (52.21 ± 20.7 mg/día vs 44.79 ± 25.7 mg/día) $p < 0.029$ y emplearon con mayor frecuencia AZA (54 vs 39%) $p < 0.041$. No existió diferencia entre la frecuencia de DM en aquellos que hubieran usado esteroide con respecto a aquellos que no requirieron de esteroide, sin embargo la relación entre el uso de esteroide y la presencia de DM no puede descartarse por el presente estudio, aunque pareciera ser un factor independiente que se asocia a la MG y no a su tratamiento.

Hipertensión Arterial

A el 15.5% de la población estudiada se les diagnosticó hipertensión arterial sistémica (HTAS), comparado con la población mexicana, la frecuencia fue 0.5 veces menor (15.5 vs 30%). La edad de presentación de la MG fue mayor en aquellos con HTAS que aquellos sin HTAS (54.41 ± 14.9 años vs 31.43 ± 14.8 años) $p < 0.0001$. Los hombres presentaron con mayor frecuencia HTAS a comparación de las mujeres (25.3 vs 11.3%) $p 0.005$. Los pacientes con HTAS acudieron con mayor frecuencia al servicio de urgencias a comparación de aquellos sin HTAS (79.5% vs 55.9%) $p 0.004$. Los pacientes con HTAS utilizaron con mayor frecuencia esteroides (84.6% vs 67.6%) $p 0.022$, si el empleo de los esteroides está relacionada, o no, con la presencia de HTAS es una conclusión que no se puede tomar a través del presente estudio, sin embargo de los pacientes que no emplearon esteroides, el 15.4% presentó HTAS, es decir, con la misma frecuencia que en todos los pacientes con MG estudiados.

Otras Enfermedades Autoinmunes

El 6.7% (n 17) de los pacientes estudiados presentó alguna enfermedad autoinmune (EA) no asociada a enfermedad tiroidea, la edad promedio al inicio de la sintomatología de la MG no fue significativa entre aquellos con MG y EA que aquellos con MG sin EA (30.24 ± 12 años vs 35.26 ± 17 años). Las mujeres presentaron con mayor frecuencia enfermedades autoinmunes que los hombres 16 vs 1 (9% vs 1.3%) $p 0.018$. Los pacientes con EA tuvieron menor frecuencia de crisis miasténicas comparados con aquellos sin EA (11.8 vs 34.9%) $p 0.039$, la causa de este hallazgo no puede explicarse por el presente estudio y deberá ser estudiado para encontrar la solución a esta interrogante. No existieron otras diferencias entre aquellos pacientes con MG y EA que en aquellos con MG sin EA incluyendo dosis y tipos de tratamiento. En comparación con otros estudios, la frecuencia de EA en nuestros pacientes es similar a lo reportado (Kuks 2003).

CONCLUSIONES

La presente serie demuestra una elevada frecuencia de comorbilidades (73%) en pacientes con MG. Con respecto a la población general, la presencia de distiroidismo, dislipidemia y diabetes mellitus en pacientes con MG fue mas frecuente y la presencia de HTAS fue discretamente menor.

El pronóstico de la MG, medido con las variables estudiadas, indica que es peor el pronóstico en aquellos pacientes con MG y timoma, diabetes mellitus, dislipidemia o hipertensión arterial; no así, en aquellos con alguna enfermedad autoinmune concomitante. La presencia de distiroidismo presentó una tendencia hacia empeorar la evolución de los pacientes con MG. Por lo tanto, la evolución de la MG depende de la presencia o no de ciertas comorbilidades.

El paciente con MG siempre debe estudiarse con determinaciones de glucemia, pruebas de función tiroidea y perfil de lípidos. Se debe realizar una búsqueda intencionada de timoma con TACT, ya que está presente hasta en el 15% de los pacientes. Se debe descartar por interrogatorio, exploración física y de ameritar, otros estudios paraclínicos, para descartar la coexistencia de otra enfermedad autoinmune. La frecuencia de neoplasias parece estar incrementada en pacientes con MG.

BIBLIOGRAFIA

Aguilar-Salinas CA, Rojas R, Gómez-Pérez FJ, Valles V, Ríos-Torres JM, Franco A, Olaiz G, Rull JA, Sepúlveda J. High prevalence of metabolic syndrome in Mexico. *Archives of Medical Research* 2004; 35: 76-81

Aguilar-Salinas CA, Velásquez-Monroy O, Gómez-Pérez FJ, González-Chávez A, Lara-Esqueda A, Molina-Cuevas V, Rull JA, Tapia-Conyer R for the ENSA. Characteristics of patients with type 2 diabetes in Mexico. *Diabetes Care* 2003; 26: 2021-26

American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2007. *Diabetes Care* 2007; 30(Suppl 1): S4-S41

Attia J, Margetts P, Guyatt G. Diagnosis of thyroid disease in hospitalized patients. A systematic review. *Arch Intern Med* 1999; 159: 658-65

Blossom GB, Ernstoff RM, Howells GA, Bendice PJ, Glover JL. Thymectomy for myasthenia gravis. *Arch Surg* 1993; 128: 855-62.

Brown-Grant K. The effect of ACTH and adrenal steroids on thyroid activity, with observations on the adrenal-thyroid relationship. *J Physiol* 1956; 131: 58-69

Bryan-Brown ChW. Contributions of the intensive care unit in the care of myasthenia gravis patient. *Mount Sinai J of Med* 1971; 38: 573-79

Burman KD, Wartofsky L. Thyroid function in the intensive care unit setting. *Critical Care Clinics* 2001; 17 (1): 43-57

Calhoun RF, Ritter JH, Guthrie TJ, Pestronk A, Meyers BF, Patterson GA, Pohl MS, Cooper JD. Results of transcervical thymectomy for myasthenia gravis in 100 consecutive patients. *Annals of Surgery* 1999; 230 (4): 555-61

Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT, Roccella EJ. NHLBI The seventh report of the joint National committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: The JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289(19): 2560-72

Chopra IJ, Williams DE, Orgiazzi J, Solomon DH. Opposite effects of dexametasone on serum concentrations of 3,3',5'- triiodothyronine (reverse T3) and 3,3',5'- triiodothyronine (T3). *J Clin Endocrinol Metab* 1975; 41: 911-20

Cleeman JI for the NCEP Expert Panel. Executive summary of the third report of the national cholesterol education program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (ATP III). *JAMA* 2001; 285(19): 2486-97

Conti-Fine BM, Diethelm-Okita B, Ostlie N, Wang W, Milani M Immunopathogenesis of myasthenia gravis in HJ Kaminski's Myasthenia Gravis and related disorders. Humana Press. 1st Ed. 2003. Pp 53-92

Dalakas MC Experience with IVIg in the treatment of patients with myasthenia gravis. *Neurology* 1997; 48 (Suppl 5): S64-69

Demers LM. Thyroid disease: patophysiology and diagnosis. *Clin Lab Med* 2004; 24: 19-28.

Degroot LJ, Hoyer K. Dexametasone supresion of serum T3 and T4. J Clin Endocrinol Metab 1976; 42: 976-78.

Drachman DB. Myasthenia gravis. N Eng j Med 1994; 330(25): 1797-810

Duick DS, Warren DW, Nicoloff JT, Otis CL, Croxson MS. Effect of single dose dexametasone on the concentration of serum triiodothyronine in man. J Clin Endocrinol Metab 1974; 39: 1151-54

Duyff RF, Van den Bosch J, Laman DM, van Loon BJP, Linssen WHJP. Neuromuscular findings in thyroid dysfunction: a prospective clinical and electrodiagnostic study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000; 68: 750-55

Engel AG. Myasthenia gravis and myasthenic disorders. Firtst Ed. Oxford University Press 1999.

Evoli A, Batocchi AP, Tonali P. A practical guide to the recognition and management of myasthenia gravis. Drugs 1996; 52(5): 662-70

Ford EA, Giles WH, Dietza WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults. JAMA 2002; 287(3): 356-59

González-Zaldivar A, Pérez-Nellar J, Lloréis-Figueroa JA. Enfermedades autoinmunes asociadas a la miastenia gravis en 217 pacientes timectomizados. Rev Cubana Med 1997; 36(3-4): 161-6

Gotkine M, Felling Y, Abramsky O. Ocurrente of CNS demyelinating disease in patients with myasthenia gravis. Neurology 2006; 67: 881-3

Grob D. Natural history of myasthenia gravis in AG Engel's Myasthenia gravis and myasthenic disorders. CNS Oxford University Pres 1999. 1st Ed. Pp 131-145

Hargreaves IP, Heales S. Statins and myopathy. Lancet 2002; 359: 711-12

Herrman Ch, Lindstrom JM, Keesey JC, Mulder DG. Myasthenia gravis- current concepts. West J Med 1985; 142: 797-809

Hofmann WW, Denys EH. Effects of thyroid hormone at the neuromuscular junction. Am J Physiology 1972; 223(2): 283-87

Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, Hannon WH, Gunter EW, Spencer CA, Braverman LE. FERUM TSH, T4, and thyroid antibodies in the United Status population (1988-1994): NHANES III. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 489-99.

Jenkins EA, Hull RG, Gray RES, Hall MA, Ansell BM. Diabetes mellitus and myasthenia gravis in a patient with systemic onset juvenile chronic arthritis. J of the Royal Soc of Medicine 1989; 82: 368-9

Kaminski HJ. Myasthenia gravis and related disorders. Humana Press. 1st Ed. 2003

Kaplan I, Blakely BT, Pavlath GK, Travis M, Blau HM. Steroids induce acetylcholine receptor on cultured human muscle: implications for myasthenia gravis. Proc Natl Acad 1990; 87: 8100-8104.

Khadilkar SV, Sahni AO, Patil SG. Myasthenia gravis. JAPI 2004; 52: 897-904

- Kiessling WR, Finke R, Kotulla P, Schleusener H. Circulating TSH-binding inhibiting immunoglobulins in myasthenia gravis. *Acta Endocrinol* 1982; 101: 41-46
- Killian PJ, Hoffman GS. Coexistence of systemic lupus erythematosus and myasthenia gravis. *South Medical J* 1980; 73(2): 244-46
- Kister I, Gulati S, Boz C, Bergamaschi R, Piccolo G, Oger J, Swerdlow ML. Neuromyelitis optica in patients with myasthenia gravis who underwent thymectomy. *Arch Neurol*; 63: 851-56
- Kuks JBM, Oosterhuis HJGH. Clinical presentation and epidemiology of myasthenia gravis in HJ Kaminski's Myasthenia Gravis and related disorders. Humana press. 2003; 1st Ed. Pp 93-114
- Lange DJ. Electrophysiologic testing of neuromuscular transmission. *Neurology* 1997; 48 (Suppl 5): S18-22
- Langouche L, Van den Berghe G. The dynamic neuroendocrine response to critical illness. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2006; 35: 777-791.
- Langton JE, Brent GA. Nonthyroidal illness syndrome: evaluation of thyroid function in sick patients. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2002; 31: 159-72
- Layzer R. Myasthenia gravis- medical staff conference. *West J Med* 1979; 130: 438-43
- Lerman-Garber I, Aguilar-Salinas CA, Gómez-Pérez FJ, Reza-Albarrán A, Hernández-Jimenez S, Vázquez-Chávez C, Rull JA. El síndrome metabólico. *Revista de Endocrinología y Nutrición* 2004; 12(3): 109-122
- Lindstrom JM. Acetylcholine receptor structure in HJ Kaminski's Myasthenia Gravis and related disorders. Humana Press. 1st Ed. 2003. Pp 15-52
- Lisak RP. The clinical limits of myasthenia gravis and differential diagnosis. *Neurology* 1997; 48 (Suppl 5): S36-39
- Lovelace RE, Younger DS. Myasthenia gravis with thymoma. *Neurology* 1997; 48 (Suppl 5): S76-81
- Marino M, Ricciardi R, Pinchera A, Barbesino G, Manetti L, Chiovato L, Braverman LE, Rossi B, Muratorio A, Mariotti S. Mild clinical expression of myasthenia gravis associated with autoimmune thyroid diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 438-43
- Massey JM. Treatment of acquired myasthenia gravis. *Neurology* 1997; 48(Suppl 5): S46-51
- Mayer SA. Intensive care of the myasthenic patient. *Neurology* 1997; 48 (suppl 5): S70-75
- Mevorach D, Perrot S, Buchanan NMM, Khamashta M, Laoussadi S, Hughes GRV, Menkes ChJ. Appearance of systemic lupus erythematosus after thymectomy: four case reports and review of the literature. *Lupus* 1995; 4: 33-37
- Mimenza-Alvarado A, Téllez-Zenteno JF, García-Ramos G, Estañol B. La historia de la miastenia gravis. *Los hombres y las ideas. Neurología* 2007; 22(0): 0-0
- Olaiz-Fernández G, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Rojas R, Villapando-Hernández S, Hernández-Avila M, Sepúlveda-Amor J. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. Cuernavaca, México. Instituto Nacional de Salud Pública, 2006.

Ööpik M, Kaasik AE, Jakobsen J. A population based epidemiological study on myasthenia gravis in Estonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 1638-43

Osserman KE, Genkins G. Studies in myasthenia gravis: review of a twenty-year experience in over 1200 patients. *Mount Sinai J of Med* 1971; 38: 497-537

Papatestas AE, Osserman KE, Kark AE. The effects of thymectomy on the prognosis in myasthenia gravis. *Mount Sinai J of Med* 1971; 38: 586-93

Peacey SR, Belchetz PE. Graves' disease associated with ocular myasthenia gravis and thymic cyst. *J R Soc Med* 1993; 86: 297-8

Perry S. Diabetes mellitus in association with myasthenia gravis. *JAMA* 1950; 143: 1332.

Pourmand R. Myasthenia gravis. *Disease a Month* 1997; feb: 67-109

Purvin V, Kawasaki A, Smith KH, Kesler A. Statin-associated myasthenia gravis report of 4 cases and review of the literature. *Medicine* 2006; 85: 82-85

Ragge NK, Parmar B, Francis PJ. Statins, fibrates, and ocular myasthenia. *Lancet* 2002; 360: 717.

Richman DP, Agius MA. Treatment of autoimmune myasthenia gravis. *Neurology* 2003; 61: 1652-61

Robertson NP, Deans J, Compston DAS. Myasthenia gravis: a population based epidemiological study in Cambridgeshire Engaln. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65: 492-6

Ruff RL Neuromuscular junction physiology and pathophysiology in HJ Kaminski's Myasthenia Gravis and related disorders. Humana Press. 1st Ed. 2003. Pp 1-14

Rule AH, Kornfeld P. Studies in myasthenia gravis: biologic aspects. *Mount Sinai J of Med* 1971; 38: 538-71

Samuels MH, McDaniel PA. Thyrotropin levels using hydrocortisone infusions that mimic fasting-induced cortisol elevations: a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3700-04

Schantz ET. Myasthenia gravis, diabetes mellitus and intraventricular block, as co-existent complications of pulmonary tuberculosis. *Chest* 1952; 22: 183-6

Seguel E, Fuentealba M, Saldías R, Alarcón E, Gyhra A, González R, Rodríguez M. Resultados de la timectomía transesternal en miastenia gravis. *Rev Chilena de Cirugía* 2003; 55(5): 440-4

Seybold ME. Myasthenia gravis. A clinical and Basic science review. *JAMA* 1983; 250(18): 2516-20

Seybold ME Diagnosis of myasthenia gravis in AG Engel's Myasthenia Gravis and myasthenic disorders. CNS Oxford University Press 1999; 1st Ed. Pp 146-166

Somnier FE, Keiding N, Paulson OB. Epidemiology of myasthenia gravis in Denmark. A longitudinal and comprehensive population survey. *Arch Neurol* 1991; 48: 733-39

Souadjian JV, Enriquez P, Silverstein MN, Pépin J-M. The spectrum of diseases associated with thymoma. *Arch Intern Med* 1974; 134: 374-79

Surks MI, Sievert R. Drugs and thyroid function. *N Eng J Med* 1995; 333(25): 1688-94

Tellez-Zenteno JF, Remes-Troche JM, Mimenza A, Garcia-Ramos G, Estañol B, Vega-Boada F. The association of myasthenia gravis and connective tissue diseases. Effects of thymectomy in five cases. *Neurologia* 2003; 18 (2): 8-12

Thanvi BR, lo TCN. Update on myasthenia gravis. *Postgrad Med J* 2004; 80: 690-700.

Vakilian AR, Shafa MA, Kahnali JA, Rismanchian M. Clinical manifestations, accompanying diseases, complications and thymus pathologies in 102 patients with myasthenia gravis. *JRMS* 2006; 11(1): 63-66

Vincent A, Palace J, Milton-Jones D. Myasthenia gravis. *Lancet* 2001; 357: 2122-28

Wittbrodt ET. Drugs and myasthenia gravis. An update. *Arch Intern Med* 1997; 157: 399-408

Younger DS, Worrall BB, Penn AS. Myasthenia gravis: historical perspective and overview. *Neurology* 1997; 48 (Suppl 5): S1-7

Tabla 1. Pronóstico de los pacientes con Miastenia Gravis de acorde a la presencia o no de Comorbilidad.

	N (%)	Edad años ± DE	Fem/Masc %	Crisis Miasténica n(%)	No. Crisis ± DS	Urgencias n(%)	No. Urgencias ± DE	Dosis PDM mg ± DE	Uso de PDN n(%)	Dosis PDN mg ± DE	Uso de AZA n(%)	Dosis AZA mg ± DE
Comorbilidad												
Si	185 (73)	38±18	63/37	64 (35)	1.8±1.2	118 (64)	3.3±3	360±180	139 (75)	49±26	87 (47)	77±26
No	67 (37)	25±9	91/9	20 (30)	1.3±0.7	32 (48)	2±2	328±139	38 (57)	37±18	19 (28)	68±26
<i>P</i>		<0.0001	<0.0001	NS	NS	0.016	0.005	NS	0.004	0.011	0.006	NS

AZA = azatioprina, DE = desviación estándar, Fem= femenino, masc = masculino, No. = número, NS= no significativa, PDM = piridostigmina, PDN = prednisona

Tabla 2. Pronóstico de los pacientes con Miastenia Gravis de acorde a la presencia o no de Dislipidemia.

	N (%)	Edad años ± DE	Fem/Masc %	Crisis Miasténica n(%)	No. Crisis ± DS	Urgencias n(%)	No. Urgencias ± DE	Dosis PDM ± DE	Uso de PDN n(%)	Dosis PDN ± DE	Uso de AZA n(%)	Dosis AZA ± DE
Dislipidemia												
Si	140 (60)	39±18	63/37	50 (36)	1.7±1.2	94 (67)	3.4±3.1	373±182	106 (76)	49±27	70 (50)	79±27
No	94 (40)	31±16	80/20	27 (29)	1.7±1.2	45 (48)	2.8±2.8	321±148	60 (64)	42±21	32 (34)	66±24
<i>P</i>		0.001	0.004	NS	NS	0.003	NS	0.023	0.035	NS	0.011	0.015

AZA = azatioprina, DE = desviación estándar, Fem= femenino, masc = masculino, No. = número, NS= no significativa, PDM = piridostigmina, PDN = prednisona

Tabla 3. Pronóstico de los pacientes con Miastenia Gravis de acorde a la presencia o no de Distiroidismo.

	N (%)	Edad años ± DE	Fem/Masc %	Crisis Miasténica n(%)	No. Crisis ± DS	Urgencias n(%)	No. Urgencias ± DE	Dosis PDM mg ± DE	Uso de PDN n(%)	Dosis PDN mg ± DE	Uso de AZA n(%)	Dosis AZA ± DE
Distiroidismo												
Si	45 (19)	37±17	76/24	15 (33)	2±1.4	35 (78)	3.8±3.1	374±204	33 (73)	49±31	20 (44)	73±21
No	188 (81)	34±17	70/30	61 (32)	1.6±1	109 (58)	2.8±2.8	348±162	132 (70)	46±24	82 (44)	76±28
<i>P</i>		NS	NS	NS	NS	0.01	NS	NS	NS	NS	NS	NS

AZA = azatioprina, DE = desviación estándar, Fem= femenino, masc = masculino, No. = número, NS= no significativa, PDM = piridostigmina, PDN = prednisona

Tabla 4. Pronóstico de los pacientes con Miastenia Gravis de acorde a la presencia o no de Diabetes Mellitus.

	N (%)	Edad años ± DE	Fem/Masc %	Crisis Miasténica n (%)	No. Crisis ± DS	Urgencias n(%)	No. Urgencias ± DE	Dosis PDM ± DE	Uso de PDN n(%)	Dosis PDN ± DE	Uso de AZA n(%)	Dosis AZA ± DE
Diabetes Mellitus												
Si	50 (20)	46±17	56/44	24 (48)	1.7±0.9	40 (80)	3.6±3.6	410±204	34 (68)	52±21	27 (54)	82±28
No	202 (80)	32±16	74/26	60 (30)	1.7±1.2	110 (55)	2.8±2.6	337±158	143 (71)	45±26	79 (39)	73±25
<i>P</i>		<0.0001	0.012	0.012	NS	0.001	NS	0.006	NS	0.029	0.041	NS

AZA = azatioprina, DE = desviación estándar, Fem= femenino, masc = masculino, No. = número, NS= no significativa, PDM = piridostigmina, PDN = prednisona

Tabla 5. Pronóstico de los pacientes con Miastenia Gravis de acorde a la presencia o no de Hipertensión Arterial.

	N (%)	Edad años ± DE	Fem/Masc %	Crisis Miasténica n(%)	No. Crisis ± DS	Urgencias n(%)	No. Urgencias ± DE	Dosis PDM mg ± DE	Uso de PDN n(%)	Dosis PDN mg ± DE	Uso de AZA n(%)	Dosis AZA mg ± DE
Hipertensión Arterial												
Si	39 (15)	54±15	51/49	17 (44)	1.9±1.2	31 (80)	3.4±2.7	366±203	33 (85)	48±18	22 (56)	81±31
No	213 (84)	31±15	74/26	67 (31)	1.6±1.1	119 (56)	2.9±2.9	349±164	144 (68)	46±26	84 (39)	74±25
<i>P</i>		<0.0001	0.005	NS	NS	0.004	NS	NS	0.022	NS	0.037	NS

AZA = azatioprina, DE = desviación estándar, Fem= femenino, masc = masculino, No. = número, NS= no significativa, PDM = piridostigmina, PDN = prednisona

Tabla 6. Pronóstico de los pacientes de acorde a la presencia o no de enfermedad autoinmune.

	N (%)	Edad años ± DE	Fem/Masc %	Crisis Miasténica n(%)	No. Crisis ± DS	Urgencias n(%)	No. Urgencias ± DE	Dosis PDM mg ± DE	Uso de PDN n(%)	Dosis PDN mg ± DE	Uso de AZA n(%)	Dosis AZA mg ± DE
Enf. ermedad Autoinmune												
Si	17 (7)	30±12	94/6	2 (12)	1±0	7 (41)	2.4±2.6	367±219	13 (77)	43±14	6 (36)	92±34
No	236 (93)	35±17	69/31	82 (35)	1.7±1.1	143 (61)	3.1±2.9	351±167	164 (70)	46±26	100 (43)	74±26
<i>P</i>		<i>NS</i>	<i>0.018</i>	<i>0.039</i>	<i>NS</i>	<i>NS</i>	<i>NS</i>	<i>NS</i>	<i>NS</i>	<i>NS</i>	<i>NS</i>	<i>NS</i>

AZA = azatioprina, DE = desviación estándar, Fem= femenino, masc = masculino, No. = número, NS= no significativa, PDM = piridostigmina, PDN = prednisona

Tabla 7. Pronóstico de los pacientes de acorde a la presencia o no de timoma.

	N (%)	Edad años ± DE	Fem/Masc %	Crisis Miasténica (%)	No. Crisis ± DS	Urgencias n(%)	No. Urgencias ± DE	Dosis PDM mg ± DE	Uso de PDN n(%)	Dosis PDN mg ± DE	Uso de AZA n(%)	Dosis AZA mg ± DE
Timoma												
Si	30 (15)	44.5±14	30/70	16 (53)	1.6±0.7	21 (70)	2.9±2.3	405±253	27 (90)	48±27	17 (57)	72±23
No	169 (85)	29.5±13	82/18	50 (30)	1.8±1.3	95 (56)	3.3±3.3	368±154	115 (68)	46±27	64 (38)	78±28
<i>P</i>		<i><0.0001</i>	<i><0.0001</i>	<i>0.011</i>	<i>NS</i>	<i>NS</i>	<i>NS</i>	<i>NS</i>	<i>0.009</i>	<i>NS</i>	<i>0.043</i>	<i>NS</i>

AZA = azatioprina, DE = desviación estándar, Fem= femenino, masc = masculino, No. = número, NS= no significativa, PDM = piridostigmina, PDN = prednisona

FIGURA 1. Distribución por edades de los pacientes con Miastenia Gravis de acorde

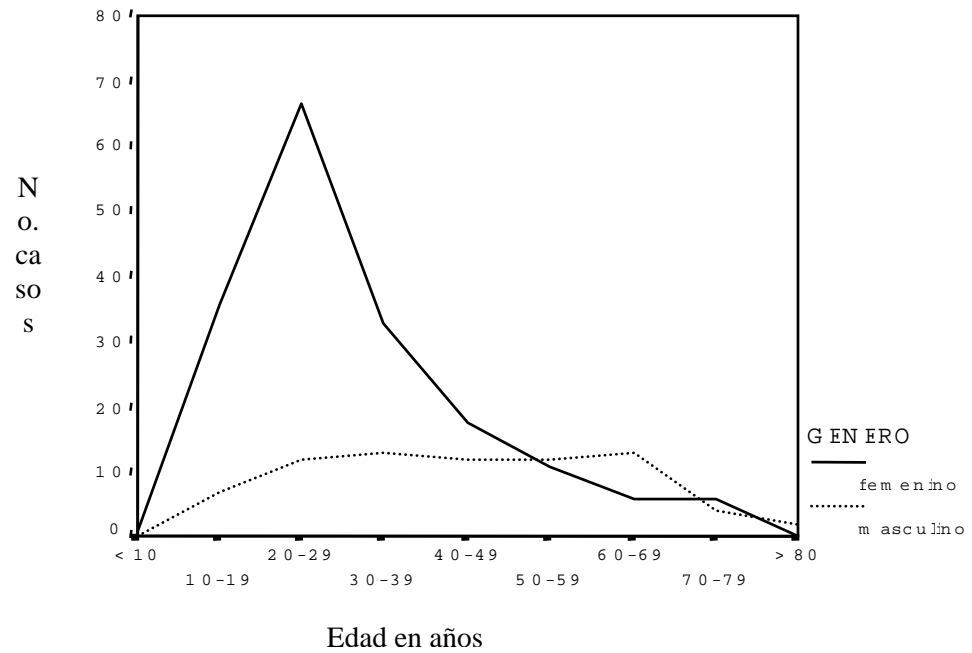


FIGURA 2. Distribución por edades de los pacientes con Miastenia Gravis de acorde

