



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES PARA LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO

CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE

EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA CLÍNICA EN PACIENTES CON MIASTENIA GRAVIS GENERALIZADA QUE SE SOMETEN A TIMECTOMÍA EN EL CMN 20 DE NOVIEMBRE

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD DE NEUROLOGÍA

PRESENTA

DR. ALFONSO HERNÁNDEZ ZEPEDA

ASESORA:

DRA. LILIA NÚÑEZ OROZCO

JEFE DE SERVICIO DE NEUROLOGÍA DEL CMN 20 DE
NOVIEMBRE

MEXICO, D.F. 2016





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.

AGRADECIMIENTOS

A mi familia: mi padre, mi madre y mis hermanos, por su apoyo incondicional a lo largo de todos estos años.

A la Dra. Lilia Núñez Orozco, Dr. Noel Isaías Plascencia, al Dr. Pedro Alejandro Aguilar Juárez y al Dr. Sergio Sauri Suárez por su valioso tiempo, experiencia y conocimiento, así como por su apoyo durante este adiestramiento.

A todos mis compañeros y también amigos con quienes comparto esta profesión por su apoyo, comprensión y amistad.

Y finalmente Al ISSSTE y a la UNAM por respaldarme durante estos años.

DRA. AURA A. ERAZO VALLE SOLIS
SUBDIRECCIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DRA. LILIA NÚÑEZ OROZCO
PROFESOR TITULAR DEL CURSO Y ASESOR DE TESIS

DR. ALFONSO HERNÁNDEZ ZEPEDA
TESISTA

ÍNDICE

RESUMEN.....	5
INTRODUCCIÓN.....	6
ANTECEDENTES.....	11
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	37
JUSTIFICACIÓN.....	38
HIPÓTESIS.....	39
OBJETIVO GENERAL.....	39
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	39
DISEÑO.....	40
POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	40
UNIVERSO DE TRABAJO.....	40
MUESTRA	40
CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	41
CITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	41
CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.....	41
DESCRIPCIÓN DE VARIABLES.....	41
TECNICAS Y PROCEDIMIENTOS A REALIZAR.....	45
PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	45
RESULTADOS.....	48
DISCUSIÓN.....	67
CONCLUSIONES.....	69
BIBLIOGRAFÍA.....	69
ANEXOS.....	75

RESUMEN

La miastenia gravis (MG) es la enfermedad autoinmune más frecuente de la unión neuromuscular, se caracteriza principalmente por debilidad muscular fluctuante de predominio proximal.

La incidencia de la miastenia gravis se encuentra en incremento en las últimas décadas, principalmente el subtipo de inicio tardío, el cual se considera que es debido al envejecimiento de la población o bien por factores ambientales desconocidos. La incidencia anual de la enfermedad se sitúa aproximadamente en 4 casos por millón de habitantes y la prevalencia en 60 a 100 casos por millón. Las tasas de incidencia se distribuyen de forma bimodal con cifras máximas entre los 20 y 40 años y entre los 60 y 80 años, predominando las mujeres en el primero y los hombres en el segundo.

La enfermedad tiene muchos subtipos los cuales difieren en cuanto a las características clínicas, marcadores inmunológicos, distribución en la población y tratamientos posibles incluyendo la timectomía, ésta última considerada un tratamiento inmunomodulador a largo plazo indicada en pacientes con timoma y en pacientes sin timoma con Miastenia gravis generalizada, en particular en aquellos con anticuerpos anti acetilcolina y menores de 60 años para incrementar la probabilidad de remisión o mejoría.^{1,5,7}

No hemos encontrado información publicada en la literatura médica en donde se haya analizado la evaluación de la respuesta clínica en pacientes con miastenia gravis generalizada que se someten a timectomía en el CMN 20 de noviembre. Y tomando en consideración que es un centro de referencia en

donde se recibe a pacientes de todo el país, es de vital importancia corroborar la eficacia de dicho tratamiento en nuestro centro médico así como los factores propios de cada paciente relacionados con dicha eficacia, por lo que planteamos el presente protocolo para conocer dichos resultados mediante la revisión de los expedientes clínicos de pacientes con MG atendidos en el servicio de Neurología del CMN 20 de Noviembre desde el año 2005.

INTRODUCCIÓN

Este trabajo pretende analizar los factores que condicionan la evolución a largo plazo de los pacientes que padecen Síndrome de Guillain-Barré, por lo que iniciaremos describiendo el problema en sus diferentes aspectos. La miastenia gravis se conoce desde hace más de 300 años, pero solo en las décadas más recientes ha habido un mejor entendimiento de la fisiopatología y su naturaleza autoinmune.¹

La disfunción en la unión neuromuscular subyace varios trastornos que son caracterizados por la debilidad muscular usualmente involucrando algunos, pero no todos los grupos musculares. Las formas genéticas de esos trastornos son denominados síndromes miasténicos congénitos.²

El defecto es causado por un ataque autoinmune contra componentes de la unión neuromuscular en la membrana postsináptica de los músculos esqueléticos estriados. En la mayoría de los pacientes, la respuesta autoinmune esta mediada por autoanticuerpos contra el receptor de la acetilcolina (AChR).³

Sin embargo en otros, los componentes no AChR de la región postsináptica de la unión neuromuscular, tales como el receptor de la tirosina quinasa muscular específica (MUSK)⁴ o contra la recientemente descrita proteína 4 relacionada con el receptor de lipoproteínas de baja densidad (LRP-4), pueden servir como blancos para el ataque autoinmune, siendo los principales responsables de la enfermedad,⁵ manifestándose con debilidad y fatigabilidad de músculos voluntarios, así como fluctuación diurna de la sintomatología con predominio vespertino.⁶

Al menos 3 mecanismos mediados por anticuerpos han sido propuestos para explicar la alteración en los AChR: endocitosis acelerada y degradación de los AChR; bloqueo funcional de los sitios de unión al ACh; y lesión mediada por complemento de la membrana postsináptica.⁷

La severidad y la extensión sintomática de la MG, así como la predominancia variable de los grupos musculares involucrados, la hace extremadamente difícil de clasificar. La mayoría de las clasificaciones existentes son modificaciones de la clasificación de Osserman. En general tales clasificaciones son evaluaciones subjetivas y carecen de cuantificación. Por lo que un sistema de escala cuantitativo de la MG es esencial en la evaluación objetiva de la respuesta al tratamiento.⁸

El diagnóstico de la MG está basado primariamente en la historia clínica y los hallazgos en la exploración física que demuestran su patrón distintivo de debilidad y pueden ser confirmados usando distintas pruebas diagnósticas.⁹

Los síntomas bulbares miasténicos fueron reportados por primera vez en 1672 cuando el médico Willis describió a una mujer con fluctuaciones en el habla. Al final del siglo XIX, Erb y Goldflam establecieron la primera descripción de los siguientes síntomas clínicos atribuidos a MG: ptosis frecuente con diplopía, disfagia, debilidad del cuello y un curso con remisiones y recaídas. El nombre “Miastenia gravis”, conformado por “miastenia” que en griego significa debilidad muscular y “gravis” que en latín significa severo, fue dado debido a que se presumía la presencia de un inhibidor neuromuscular en la circulación de los pacientes afectados.

La sustancia química, liberada en la porción terminal de los nervios, que podría iniciar la contracción en las fibras musculares fue identificada como acetilcolina (ACh) en la década de 1930.³⁵ Un paso mayor hacia el tratamiento ocurrió en 1934 cuando Mary Walker reconoció que los síntomas de la MG era similares a los del envenenamiento por curare, el cual era tratado con fisostigmina, un inhibidor de la colinesterasa. Ella demostró que la fisostigmina mejoró los síntomas miasténicos, haciendo a los fármacos anticolinesterasa un tratamiento básico en la MG. La presencia de los tumores tímicos o crecimientos del timo fueron descritos por Norris en 1936 en muchos pacientes con MG. En 1944, Blalock reportó 20 cirugías exitosas en pacientes con tumores tímicos. Éste paso fue seguido por una gran serie de timectomías en Londres y en la clínica Mayo con resultados terapéuticos exitosos.¹⁰⁻¹³

Algunas toxinas, como la toxina botulínica y el curare, pueden causar disfunción neuromuscular; formas adquiridas mediadas por anticuerpos incluyen

MG neonatal, autoinmune, síndrome miasténico de Eaton-Lambert y Neuromiotonía.

La MG forma el grupo de enfermedades más grande de los trastornos de la unión neuromuscular y es causada por anticuerpos patogénicos contra los componentes de la placa terminal muscular postsináptica.¹⁴⁻¹⁶ Las fluctuaciones en la severidad de la debilidad muscular son típicas. Algunos músculos, pero no todos, son afectados y no necesariamente de forma simétrica. El incremento en la debilidad con la actividad muscular continuada representa una pista diagnóstica para MG, pero esas características clínicas pueden variar. Los pacientes con MG deben ser clasificados en subgrupos, con implicaciones para el diagnóstico, tratamiento óptimo y pronóstico. Sin embargo el catalogar a pacientes dentro de determinados subgrupos no siempre es posible debido a la insuficiente información precisa, incluyendo pruebas de autoanticuerpos subóptimos y cambios patológicos del timo por debajo del umbral de detección de imagen.

Los autoanticuerpos contra el receptor de acetilcolina (AChR), cinasa músculo – específica (MUSK) y proteína 4 relacionada con la lipoproteína (LRP4) son marcadores diagnósticos y factores patogénicos, tanto sensibles como específicos bien establecidos, y representan instrumentos para dividir en subgrupos a pacientes con MG. Un prerrequisito para el diagnóstico y el tratamiento óptimos, es por lo tanto, el acceso a las pruebas de detección de autoanticuerpos.¹⁴⁻¹⁷

La evolución de la MG es impredecible, pero es generalmente caracterizada por la presencia de recaídas, algunas veces subsecuentes a las remisiones y una tendencia al empeoramiento en los primeros años. Para un 85% de los pacientes con MG, la severidad máxima es alcanzada dentro de menos de 3 años.¹⁸ La severidad de la miastenia gravis varía marcadamente de un paciente a otro y en el mismo paciente de un momento a otro. El involucro de los músculos respiratorios y la dificultad severa para la deglución caracterizan las formas severas (20 a 30% de los pacientes) y pueden ser tratados en unidades de cuidados intensivos que permitan una reducción significativa en la mortalidad. En contraste, la miastenia continua de forma leve en un 25% de los pacientes. Entre esos extremos, la enfermedad es de severidad intermedia; es debilitante debido a la fatiga marcada, alteración en la deglución, una voz hipernasal y diplopía. La MG puede ser asociada con otras enfermedades autoinmunes. El papel del timo en la patogénesis está destacado por el beneficio de la timectomía y la presencia de frecuentes anomalías histológicas tales como el timoma y la hiperplasia folicular.¹⁹ De un 15 a un 20% de los pacientes, usualmente aquellos mayores de 40 años, tienen un timoma causado por una proliferación de las células epiteliales.²⁰ En 50% de los pacientes menores de 45 años, típicamente mujeres con los anticuerpos AChR, el timo es el sitio de hiperplasia folicular caracterizado por la presencia de centros germinales. El papel de las células B tímicas en la producción de los anticuerpos AChR ha sido claramente demostrado.^{21,22}

Con tratamientos modernos inmunosupresores, sintomáticos y de apoyo, el pronóstico para los pacientes con MG es bueno. La mayoría de los pacientes con síntomas de leves a moderados obtendrán una completa remisión o mejoría sustancial. La remisión completa es rara en los casos severos, alguna variación en el tiempo es común y una progresión continua es inusual. Las funciones de la vida diaria de individuos con miastenia no son, o solo son modestamente afectadas y la esperanza de vida no se encuentra reducida. El tratamiento farmacológico a largo plazo es necesario para casi todos los pacientes con MG. En 10 a 15% de esos pacientes un control completo de la enfermedad no es posible o lo es solo con el costo de severos efectos secundarios por el tratamiento inmunosupresor.²³⁻²⁶

Dado que las publicaciones al respecto comprenden grupos poblacionales distintos al nuestro.

Proponemos el presente estudio para conocer los resultados del tratamiento con timentomía en pacientes con miastenia gravis, pues se desconocen los mismos en el CMN 20 de noviembre. EPIDEMIOLOGÍA

ANTECEDENTES

La MG autoinmune tiene una prevalencia mundial reportada de 40 – 180 por millón de habitantes y una incidencia anual de 4 a 12 por millón de habitantes.²⁷⁻³⁰ Datos recolectados recientemente de la prevalencia y la incidencia tienden a ser mayores que los datos más antiguos, especialmente para MG de inicio tardío, particularmente explicado por el incremento de casos

encontrados y pruebas de anticuerpos mayormente disponibles. La demografía poblacional con un incremento en el número de individuos de mayor edad y una mortalidad reducida en los pacientes con MG afecta la incidencia y la prevalencia.

La MG asociada con AChR tiene un patrón de edad bimodal de incidencia, con un pico en adultos jóvenes de alrededor de los 30 años y después un incremento constante en la incidencia con edad mayor de los 50 años. El pico de incidencia en adultos jóvenes es principalmente debido a la alta frecuencia en mujeres, típico para muchas enfermedades autoinmunes, aunque la MG de inicio tardío es un poco más frecuente en hombres. No hay evidencia que sugiera que la ocurrencia de esta enfermedad se encuentre en incremento como un resultado de un cambio en los factores causales externos tales como infecciones o dieta.³¹

En general la incidencia y la prevalencia de la MG muestra mínima variación geográfica; sin embargo, ésta distribución no es el caso para todos los subgrupos de la enfermedad. La MG juvenil, un subtipo de la enfermedad de inicio temprano, tiene una alta frecuencia en el Este de Asia, en la cual más del 50% de todos los casos tienen un inicio antes de los 15 años, muchos de ellos con síntomas oculares únicamente.²⁹⁻³² La incidencia de la MG en niños (edad menor de 15 años) en una población de Canadá fue de 1 a 2 por millón por año, y la más alta en aquellos de grupos étnicos asiáticos, especialmente para el subgrupo ocular. Los anticuerpos LRP4 fueron registrados en 19% de los

pacientes sin anticuerpos AChR, y los anticuerpos MUSK en una tercera parte de los pacientes sin anticuerpos AChR.^{15,16,33}

Información epidemiológica sugiere que la MG asociada con anticuerpos LRP4 tiene la mitad de la frecuencia de la forma relacionada con anticuerpos MUSK. Por otra parte la MG relacionada con anticuerpos MUSK tiene una incidencia estimada en 0.3 pacientes por millón por año, con una prevalencia de 2.9 por millón de habitantes y es más común en Europa del Sur que la del Norte. La predisposición genética y los factores externos relacionados con las infecciones o dieta son explicaciones potenciales para algunas variaciones geográficas en ésta enfermedad y sus subtipos.³⁴

FISIOPATOGENIA

La anomalía más prominente en la MG es la disminución en el número de receptores de acetilcolina. Ésta disminución causa que el potencial de la placa terminal (EPP) sea menor que el umbral necesario para activar el potencial de acción de la fibra muscular.³⁵ Los anticuerpos AChR han sido demostrados en tener un papel causal en la patogénesis de la MG. La transfusión de plasma de los pacientes con MG a ratones induce debilidad muscular.³⁶ Además, el tratamiento con Plasmaféresis y la remoción de anticuerpos puede mejorar la debilidad en una exacerbación aguda. Esos anticuerpos son isotipos IgG1 o IgG3, capaces de activar el sistema del complemento. Su actividad es dependiente de células T CD4. Se ha demostrado que los anticuerpos reducen la cantidad disponible de receptores de acetilcolina a través de tres mecanismos: 1) la destrucción de la placa terminal, 2) degradación acelerada de los AChRs

causada por una reacción cruzada de los AChR por anticuerpos divalentes resultando en una pérdida de AChR dependiente de temperatura y 3) por un bloqueo directo de los AChRs por anticuerpos unidos al sitio de unión de la acetilcolina.

La destrucción de la placa terminal es probablemente el mecanismo más importante, el cual es mediado por complemento y causa una distorsión del patrón de plegamiento de la membrana postsináptica, la cual no solo tiene una influencia funcional en los AChRs sin también resulta en una reducción en el número de canales de sodio activados por voltaje, incrementando el umbral del potencial de acción de la fibra muscular.

El factor precipitante que lleva a la alteración autoinmune en la MG continúa siendo un misterio. Existe una gran cantidad de evidencia implicando a la glándula tímica en éste proceso. Más del 80% de los pacientes con MG de inicio temprano, con positividad para anticuerpos AChR tienen hiperplasia tímica, las células epiteliales neoplásicas en timomas expresan auto antígenos, incluyendo AChR, titina y epítomos similares al receptor de ryanodina. Los pacientes con MG asociado con timoma sin ricos en células T autoreactivas las cuales son positivamente seleccionadas y exportadas a la periferia donde son activadas para auxiliar a las células B productoras de auto anticuerpos.

Los anticuerpos anti MUSK afectan adversamente el mantenimiento de la incorporación de los AChR a la placa terminal, llevando a números reducidos de AChR funcionales. El mecanismo exacto por el cual esos anticuerpos causan debilidad no es bien conocido. El evento provocador que causa la auto

sensibilización a MUSK tampoco está bien entendido, pero probablemente no involucre la glándula tímica.³⁷

HISTOPATOLOGÍA

El timoma, pero no otros tumores tímicos, están asociados con la MG. La hiperplasia tímica esta reportada en muchos pacientes con MG de inicio temprano y en algunos pacientes con enfermedad de inicio tardío, ocular y con serología negativa para anticuerpos. La TAC o la RMN del mediastino deber ser realizada en todos los pacientes con MG en búsqueda de timoma. Evidencia clínica y experimental sugiere fuertemente que la MG de inicio temprano y la relacionada con timoma son iniciadas en el timo. Las células mioides tipo musculares y las células presentadoras de antígenos son elementos del timo y son activas en la MG de inicio temprano, mientras que las células del timoma contienen antígenos músculo específico y tienen propiedades presentadoras de antígenos.³⁸ La expresión de AChR puede ser activada en las células epiteliales tímicas a través de citocinas y señalamiento de receptores, potencialmente activados por un virus;³⁹ sin embargo, ningún virus específico ha sido identificado. Los MicroRNA pueden mediar un proceso inmunoregulador, pueden ser inducidos por eventos ambientales y parecen ser anormalmente expresados en la MG. Las células T autorreactivas, específicas para AChR, escapan de la vigilancia intratímica normal y son exportadas a la periferia donde estimulan a las células B para producir anticuerpos. Las diferencias en el patrón de anticuerpos, asociaciones HLA, cambios patológicos tímicos, patrón de citocinas intratímico y

subtipos de células T y clonas todos apuntan a diferencias en mecanismos de inducción para MG de inicio temprano, inicio tardío y asociado con timoma.

CUADRO CLÍNICO

La debilidad es un síntoma mayor y un signo en la miastenia gravis. La combinación de la localización de la debilidad, variación de la debilidad en el tiempo y la debilidad inducida por el ejercicio usualmente otorga fuertes pistas para el diagnóstico de la enfermedad para todos los subgrupos. En individuos mayores con debilidad muscular ocular y síntomas bulbares, la enfermedad cerebrovascular del tallo es algunas veces sospechada. En individuos jóvenes, trastornos de fatiga inespecíficos pueden ser parte del diagnóstico diferencial.

La debilidad en la MG se encuentra en músculos extraoculares, bulbares, axiales y de las extremidades. Un 60% de los pacientes se presentan con ptosis o diplopía, o ambos y en 20% la enfermedad se encuentra restringida a la MG ocular. La debilidad de los músculos externos oculares es casi siempre asimétrica, mientras que la debilidad de las extremidades es simétrica y más proximal que la distal. La variabilidad en los síntomas de los músculos esqueléticos suele ser muy amplia debido a que todos expresan la proteína autoinmune blanco. Esta variación resulta de muchos factores sutiles afectando la transmisión neuromuscular, la despolarización de la célula muscular o contracción, la resistencia a un ataque inmunológico y la capacidad regenerativa de las estructuras musculares.⁴⁰

La progresión de la enfermedad de MG ocular a generalizada usualmente ocurre dentro de los dos primeros años del inicio de la enfermedad. La debilidad de los músculos faciales es poco común y muchos pacientes con MG tienen una debilidad para ocluir los párpados con o sin debilidad facial inferior detectable cuando son revisados cuidadosamente, aun cuando esos grupos musculares no son sintomáticos. La debilidad bulbar, presentándose como disfagia no dolorosa, disartria, o dificultades para masticar es el síntoma inicial en un 15% de los pacientes.⁴¹ La ausencia relativa de síntomas oculares en esos pacientes puede sugerir erróneamente un diagnóstico de enfermedad de neurona motora. La debilidad involucrando los músculos respiratorios es raramente la forma de presentación, pero puede poner en peligro la vida, requiriendo acción terapéutica inmediata. Aunque rara, una distribución prominente de la debilidad de la cintura escapular o pélvica o aun focal en grupos musculares únicos puede ocurrir. El curso de la MG es variable, Muchos pacientes experimentan empeoramiento intermitente de los síntomas desencadenado por infecciones, estrés emocional, cirugías o medicaciones particularmente durante el primer año de la enfermedad. Las remisiones de larga duración espontáneas son poco comunes, pero han sido reportadas en 10 a 20% de los pacientes.^{42,43}

SUBTIPOS DE MG

MG de inicio temprano con anticuerpos AChR

Los pacientes con MG de inicio temprano tienen por definición el inicio de su sintomatología antes de los 50 años. Los anticuerpos séricos AChR son

detectados por pruebas de diagnóstico estándar. Los pacientes con un timoma detectado en la imagen o durante la cirugía son excluidos de éste subgrupo. La hiperplasia folicular tímica ocurre frecuentemente pero no es un prerrequisito y éste grupo responde a la timectomía. Los casos femeninos son mayores a los masculinos en una relación 3:1. La MG de inicio temprano tiene una asociación con HLA-DR3, HLA-B8 y otros genes de riesgo autoinmunes, y todos los trastornos autoinmunes son más ampliamente reportados en parientes de pacientes en éste subgrupo de MG. Éstos hallazgos sugieren diferencias de subgrupo en la patogénesis de la MG.⁴⁴⁻⁴⁶

MG de inicio tardío con anticuerpos AChR

Los pacientes con MG de inicio tardío son definidos en base al inicio de su sintomatología después de los 50 años. En éste subgrupo, los anticuerpos AChR están presentes. El timoma no es evidente en la imagen o durante la cirugía y la hiperplasia tímica ocurre solo de forma aislada, éstos pacientes más frecuentemente no responderán a la timectomía. La enfermedad es poco más frecuente en hombres que en mujeres y existe una débil asociación con HLA-DR2, HLA-B7 y HLA-DRB*15:01.⁴⁷

MG asociada a timoma

La MG asociada a timoma es una enfermedad paraneoplásica. La MG es por mucho la enfermedad autoinmune más ampliamente reportada asociada con un timoma, aunque la aplasia pura de células rojas y la Neuromiotonía son

también asociadas con timoma, ésta asociación no ocurre en otros trastornos autoinmunes. El timoma es encontrado en un 10 – 15% de todos los pacientes con MG. Casi todos tienen anticuerpos AChR detectables y una enfermedad generalizada. Casi un 30% de los pacientes con un timoma desarrollan MG y aún más tienen anticuerpos AChR sin MG.

MG asociada con anticuerpos anti- MUSK

La MUSK es una proteína expresada en la membrana muscular postsináptica que está funcionalmente relacionada con el AChR y es necesario para mantener su función. En general un 1 a 4% de los pacientes con MG tiene anticuerpos séricos anti – MUSK, pero probablemente más casos serán identificados con el incremento en la sensibilidad de las pruebas. Los anticuerpos anti MUSK y anti AChR raramente coexisten en el mismo paciente. LA MG asociada con anticuerpos anti-MUSK es usualmente reportada en adultos y raramente reportada en los muy viejos o en los niños. No hay cambios patológicos encontrados en los timos y los pacientes usualmente no responden a la timectomía. Los anticuerpos IgG4 tienen un importante papel en la patogénesis y existe una asociación con el HLA-DQ5 a diferencia de los otros subgrupos de MG. La MG asociada con anticuerpos anti-MUSK muestra una afección predominantemente de los músculos craneales y bulbares. Casi una tercera parte se presentan ptosis y diplopía. En más del 40% de los pacientes la debilidad bulbar es un síntoma inicial, con debilidad facial, faríngea y de la lengua, frecuentemente asociada con debilidad del cuello y afección respiratoria.

La debilidad de las extremidades es poco común y los músculos extraoculares no están frecuentemente afectados. Poca variación en la fuerza muscular es reportada durante el día y la atrofia muscular puede ocurrir.⁴⁸⁻⁵¹

MG asociada a LRP4

La LRP4 está expresada en la membrana muscular postsináptica; es un receptor para Ila agrina derivada del nervio y un activador de MUSK y es necesaria para mantener las funciones de AChR. Los anticuerpos anti LRP4 han sido detectados en 2 a 27% de pacientes con MG sin anticuerpos anti AChR y MUSK, tiene una predominancia femenina. La mayoría de esos pacientes se presentan con una MG ocular o generalizada moderada y casi un 20% de los pacientes tienen solo debilidad ocular por más de 2 años. La insuficiencia respiratoria ocurre muy raramente, excepto en un subgrupo con anticuerpos anti MUSK adicionales. En 2 terceras partes de los pacientes con MG asociada con LRP4 el timo se encuentra atrófico y normal para la edad, pero la hiperplasia ha sido reportada también.^{52,53}

MG generalizada con anticuerpos negativos

La MG sin anticuerpos detectables, representa un grupo heterogéneo patogénicamente. Algunos pacientes anticuerpos de baja afinidad o bajas concentraciones de anticuerpos anti AChR, MUSK o LRP4. Los anticuerpos de baja afinidad son patogénicos in vivo, y la enfermedad en pacientes con tales anticuerpos es probable similar a la de la MG con anticuerpos detectables. Los

anticuerpos de baja afinidad parecen representar de un 20 a 50% de los pacientes en el subgrupo de MG generalizada con anticuerpos negativos. Algunos pacientes con MG probablemente tienen anticuerpos contra antígenos aún no definidos en la membrana postsináptica.^{54,55}

MG ocular

En algunos pacientes con MG la debilidad está restringida a los músculos oculares. Los pacientes con debilidad ocular pura están en riesgo de desarrollar MG generalizada, especialmente al inicio de la enfermedad. Un 90% de los que tuvieron la forma ocular por más de 2 años permanecerán en dicho subgrupo. La mitad de los pacientes con MG ocular tiene anticuerpos anti AChR detectables, mientras que los anticuerpos anti-MUSK raramente se encuentran presentes.⁵⁶

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de MG está basado en una serie de características clínicas y exámenes paraclínicos, las pruebas que se encuentran disponibles para confirmar el diagnóstico clínico incluyen las pruebas de cabecera, tal como la prueba de edrofonio o del paquete con hielo, pruebas electrofisiológicas y pruebas para medir las concentraciones de autoanticuerpos séricos.

Características clínicas, síntomas primarios:

1.- La presencia de signos y síntomas sugestivos tales como diplopía, ptosis, sin anormalidades pupilares, alteraciones bulbares, debilidad y fatiga de las extremidades y músculos cervicales.

2.- La combinación evocativa de los siguientes síntomas: ptosis, paresia facial, disfonía y debilidad del cuello.

3.- La afección puramente muscular sin alteraciones del sistema nervioso central o sensitivo.

4.- La exacerbación por el ejercicio.

5.- Una variabilidad típica en los síntomas: a) Una corta duración y variación durante el día con empeoramiento de los síntomas en la noche, durante la menstruación o durante la presencia de fatiga, b) recaídas correspondientes a empeoramiento de la enfermedad en un periodo de semanas a muchos meses. La ptosis es particularmente de ayuda en el diagnóstico debido a que puede variar o alternar en unos pocos minutos y empeorar después de una supravversión de la mirada.⁵⁷

Pruebas de cabecera:

El cloruro de edrofonio es un inhibidor de la acetilcolinesterasa de corta acción que prolonga la duración de la acetilcolina en la unión neuromuscular, incrementando la amplitud y la duración del potencial de placa terminal. La prueba con edrofonio consiste de administrar edrofonio intravenoso y observar al paciente en busca de una mejoría de la fuerza, puede ser más objetivo y fácil de interpretar cuando la resolución de la ptosis o mejoría de la fuerza en un único músculo extraocular parético es evidenciada. Los reportes publicados indican que su sensibilidad en el diagnóstico de MG es de 71.5 a 95% para la enfermedad generalizada. Complicaciones serias de bradicardia y síncope son raras. La prueba con el paquete de hielo es una prueba no farmacológica sin

complicaciones la cual es realizada colocando un paquete de hielo sobre el párpado por 2 a 5 min y evaluando mejoría de la ptosis. Su uso debe ser principalmente considerado en un paciente con ptosis en quien el edrofonio está contraindicado.⁵⁸⁻⁶¹

Pruebas electrofisiológicas:

La estimulación nerviosa repetitiva es la prueba neurofisiológica más comúnmente usada para la prueba de transmisión neuromuscular. En trastornos de la unión neuromuscular, bajos rangos de estimulación nerviosa (2-5Hz) producen una progresiva disminución del decremento de la amplitud del potencial de acción muscular compuesto. El resultado de la prueba de estimulación nerviosa repetitiva es anormal en aproximadamente un 75% de los pacientes con MG generalizada (y en menos del 50% de la MG ocular), y es más probable ser anormal en un músculo facial o proximal. El Jitter neuromuscular resulta de fluctuaciones en el tiempo tomado para que el potencial de la placa terminal alcance el umbral para la generación del potencial de acción de la fibra muscular y puede ser medido por la electromiografía de fibra única (SFEMG). La SFEMG es realizada usando un electrodo de aguja concéntrico especialmente construido que permite la identificación de potenciales de acción de fibras musculares individuales. La SFEMG revela Jitter anormal en 95 a 99% de los pacientes con MG si los músculos apropiados son examinados.^{62,63}

Pruebas inmunológicas:

La prueba inmunológica más comúnmente usada para el diagnóstico de MG mide la cantidad de anticuerpo sérico que precipita AChR, detectado por la

unión con el antagonista colinérgico radiomarcado alfa-bungarotoxina. La sensibilidad de ésta prueba es de aproximadamente un 85% para la MG generalizada y un 50% para la MG ocular.⁶⁴⁻⁶⁵ Las concentraciones de anticuerpos anti AChR varían ampliamente entre pacientes con grados similares de debilidad y por lo tanto no pueden ser predictores adecuados para la severidad de la enfermedad en pacientes individuales. Los pacientes pueden ser falsamente seronegativos debido a la inmunosupresión o si la prueba es realizada muy tempranamente en la enfermedad. Otros exámenes que miden la capacidad del suero del paciente para inhibir la unión de ligandos colinérgicos o para inducir modulación de los AChRs en cultivos celulares agregan relativamente poco a la sensibilidad diagnóstica.⁶⁶

Los anticuerpos contra músculo estriado que reconocen proteínas citoplasmáticas musculares (titina, miosina, actina y receptores de rianodina) son detectados en un 75 a un 85% de los pacientes con MG timomatosa y pueden también ser detectados en algunos pacientes con timoma sin MG. La presencia de esos anticuerpos en la MG de inicio temprano aumenta la sospecha de un timoma.⁶⁷

Los pacientes con MG generalizada quienes son anti AChR negativos deben ser probados en busca de anticuerpos anti- MUSK, los cuales son encontrados en aproximadamente un 40% de los pacientes en éste grupo. Es también de relevancia que los anticuerpos anti AChR de baja afinidad han sido encontrados en 66% en el suero de los pacientes con MG generalizada seronegativa.^{54,68}

Estudios auxiliares para el diagnóstico:

La TAC de tórax o la RMN son realizadas en todos los pacientes con MG confirmada para excluir la presencia de un timoma. Agentes de contraste iodizados deben ser usados con precaución debido a que pueden exacerbar la debilidad.

La MG frecuentemente coexiste con la enfermedad tiroidea, por lo que las pruebas de función tiroidea deben ser realizadas al momento del diagnóstico.^{69,70}

Diagnósticos diferenciales y características que difieren de aquellas presentes en MG:

Síndrome de Lambert – Eaton:

- Autoinmune, presináptico, anticuerpos anti canales de calcio
- Características clínicas: debilidad de las extremidades inferiores inicialmente, síntomas disautonómicos (boca y ojos secos), carcinoma de células pequeñas (50% de los pacientes, principalmente hombres fumadores), síndromes paraneoplásicos asociados (ataxia cerebelosa).
- Electrofisiología: disminución en la amplitud del potencial de acción muscular compuesto, decremento de 3 Hz y e incremento de frecuencia/post ejercicio de 40 Hz
- Anticuerpos contra los canales de calcio activados por voltaje de tipo P/Q.

Síndromes miasténicos tóxicos/iatrogénicos

- Botulismo por la toxina *Clostridium botulinum*. Contexto: ingestión de alimentos enlatados caducos.
- Síntomas abdominales, midriasis poco reactiva, sequedad de boca.
- D-penicilamina, cloroquina, hidroxiclороquina.

Síndromes miasténicos congénitos:

- Inicio temprano (nacimiento, infancia)
- Características miopáticas
- Historia familiar (inconstante)
- Características electrofisiológicas: respuesta doble motora después de una estimulación única en síndromes miasténicos congénitos de canales lentos.
- Pruebas moleculares: 15 genes.

TRATAMIENTO

Tratamiento farmacológico sintomático de MG

Los medicamentos que incrementan la cantidad de acetilcolina en la placa neuromuscular después de la estimulación del nervio motor mejora la debilidad muscular en todos los subgrupos de MG; la piridostigmina es el medicamento preferido para el tratamiento sintomático. Otros inhibidores de la acetilcolinesterasa, tales como neostigmina y cloruro de ambenonium tienen diferentes duraciones de acción y pueden diferir en lo correspondiente a sus

efectos adversos. La mejoría reportada en pacientes con dichos medicamentos es tan específica que es usada como prueba diagnóstica en pacientes quienes son negativos para la pruebas en busca de detección de anticuerpos. La reducción de la degradación de acetilcolina por la inhibición de la acetilcolinesterasa es el tratamiento sintomático más efectivo en la MG, y es mejor aún que el incremento de liberación de acetilcolina presináptica, aunque un leve efecto benéfico con la efedrina o 3,4-diaminopiridina puede ser observado. Los efectos observacionales son tan claros que estudios aleatorizados no han sido llevados a cabo y son difíciles de justificar.^{71,72} En la MG asociada a MUSK, los inhibidores de la acetilcolinesterasa son menos efectivos e inducen frecuentes efectos adversos. La dosis óptima es un balance entre el incremento de la fuerza muscular y los efectos adversos debido a la estimulación colinérgica en el sistema nervioso autónomo. El Bromuro de Glicopyrronium, el sulfato de atropina y la loperamida pueden ser usados para tratar efectos adversos muscarínicos. El tratamiento a largo plazo con inhibidores de acetilcolinesterasa es seguro y la habituación o los efectos adversos acumulativos no han sido reportados. Algunos pacientes sin síntomas o bien solo síntomas leves eligen el tratamiento con inhibidores de la acetilcolinesterasa. La continuación puede ser debido al hábito o bien debido a que los inhibidores inducen una mejoría substancial subjetiva en dichos pacientes.⁷³

Tratamiento farmacológico inmunosupresor

Para pacientes con MG en todos los subgrupos quienes no tienen un resultado funcional satisfactorio completo con solo el tratamiento sintomático, los medicamentos inmunosupresores deben ser iniciados. Los efectos del tratamiento y los efectos adversos son dosis dependientes. El encontrar la dosis óptima de fármaco para cada paciente es tan importante como la selección del fármaco óptimo. Para maximizar el efecto deseado y minimizar los efectos adversos una combinación de fármacos inmunosupresores es preferible para la mayoría de los pacientes, los estudios controlados con placebo y aquellos comparando tratamientos alternativos son escasos.⁷³ Los estándares formales para la evaluación de los pacientes pueden ser útiles para juzgar la respuesta a los mismos.⁷⁴

La prednisona y la prednisolona mejoran la fuerza muscular en todos los subgrupos de la MG. La prednisona y la metilprednisolona son usados de la misma manera y son igualmente efectivos. La prednisona es metabolizada por el hígado y transformada en prednisolona. El efecto benéfico se manifiesta después de 2 a 6 semanas, el más rápido de la mayoría de los otros tratamientos. En unos pocos pacientes, el deterioro inicial de la MG generalizada ha sido reportado en durar hasta por 3 semanas.^{25,38,75} La dosis inicial es más frecuentemente de 0.75 a 1 mg/kg por día para la prednisona y la prednisolona y es gradualmente incrementada, se cree que las dosis en días alternos reduce los efectos adversos y es recomendado por algunas guías de tratamiento.^{14,15,76} Después de que la mejoría óptima ha sido alcanzada, la dosis del medicamento debe ser reducida de forma gradual y continuada a la mínima dosis necesaria

para obtener un efecto máximo. La prednisona y la prednisolona no deben ser administrados en días alternos a pacientes con diabetes mellitus debido a las fluctuaciones en las concentraciones de glucosa. Si la fuerza muscular difiere en los días libres de tratamiento en comparación con los días de tratamiento, una baja dosis (5 a 10mg) de prednisona o prednisolona pueden ser agregados en los días alternos a la dosis establecida. Para la MG ocular los estudios observacionales sugieren que la prednisolona reduce el riesgo de desarrollar MG generalizada, aunque esta observación no ha sido confirmada. Para pacientes quienes han sido tratados con corticoides por largo tiempo las precauciones específicas deben ser tomadas para reducir el riesgo de intolerancia a la glucosa, incremento excesivo de peso, hipertensión y desarrollo de osteoporosis. Un estudio basado en un registro de pacientes en el Reino Unido no encontró un incremento en el riesgo de fracturas en pacientes con MG.⁷⁷

La azatioprina es un medicamento efectivo para todos los subgrupos de MG, con 2 a 3 mg/kg como la dosis más efectiva en combinación con prednisolona.⁷⁸⁻⁸⁰ Esta combinación es frecuentemente recomendada como el tratamiento de primera elección para pacientes con MG generalizada quienes requieren de inmunosupresión, y es más benéfica que los corticoesteroides en monoterapia con menores efectos adversos. El efecto de la azatioprina es demorado y en la experiencia clínica es usualmente visto después de 6 a 15 meses, y puede incrementar su efectividad durante los siguientes 1 a 2 años.⁸⁰ Esto hace que la combinación con prednisolona sea conveniente y la

prednisolona pueda ser reducida cuando el efecto de la azatioprina se encuentre establecido. El seguimiento regular es necesario debido al riesgo de leucopenia y efectos hepatotóxicos, especialmente durante los primeros meses de tratamiento. La baja actividad de la tiopurina de metiltransferasa incrementa el riesgo de efectos tóxicos con la azatioprina y deben ser evaluada antes del inicio del tratamiento. El tratamiento a largo plazo es también seguro y efectivo en individuos jóvenes. La azatioprina y los corticoesteroides en combinación son efectivos en casi todos los pacientes con MG. Los pacientes con MG ocular frecuentemente responden bien a pequeñas dosis (10 a 30mg en días alternos) de corticoesteroides en monoterapia.⁸¹

El micofenolato de mofetilo es una prodroga que después de la conversión bloquea la síntesis de la purina e interfiere con la proliferación de las células B y T. La mayoría de las guías recomiendan el medicamento para la MG leve y moderada si la terapia inmunosupresora inicial falla, frecuentemente en conjunto con prednisolona. Esta recomendación está basada en estudios retrospectivos y en la experiencia clínica. El micofenolato de mofetilo no está recomendado como tratamiento de primera línea. En dos estudios prospectivos y controlados,^{82,83} el micofenolato de mofetilo no mostró beneficio adicional cuando fue dado como tratamiento inicial combinado con prednisona. Los estudios tuvieron una corta duración de solo 12 semanas y el otro de 9 meses. No hubo reglas para discontinuar el uso de corticoesteroides y la dosis más baja de prednisolona fue de 7.5mg por día, lo cual pudo haber obscurecido el efecto del micofenolato de mofetilo. Poco es conocido sobre la respuesta de cada

subgrupo de MG a éste medicamento. Los efectos adversos son raros, con una leve cefalea, náusea y diarrea como los más comúnmente reportados.⁸⁴

El rituximab ha emergido con un medicamento potencialmente efectivo en la MG.⁸⁵ Es un anticuerpo monoclonal quimérico IgG1 que depleta todos los tipos de linfocitos B a través de su unión específica al antígeno transmembrana CD 20. Este medicamento debe ser considerado en MG moderada y especialmente en la forma severa que no responde a los medicamentos inmunosupresores de primera línea. Sin embargo estudios controlados no han sido realizados y el rituximab no se considera un tratamiento completamente establecido. Casi dos tercios de los pacientes con MG severa y una respuesta insuficiente a prednisolona y azatioprina tienen una mejoría substancial con éste tratamiento.^{86,87} Estudios abiertos y no controlados muestran que los pacientes con MG asociada a MUSK en particular tienen una buena respuesta, lo cual es especialmente importante ya que éste subgrupo de MG frecuentemente tiene una baja respuesta al tratamiento sintomático e inmunosupresor de primera línea. En la mayoría de los reportes, se usa la inducción del tratamiento, recomendada para las enfermedades reumatológicas. La cual es de dos dosis de 1000mg y después otras dos dosis de 1000mg después de 2 semanas.^{86,87} Dosis menores han sido sugeridas para la MG, la mayoría de los centros darían dosis adicionales de Rituximab solo a pacientes con deterioro clínico después de una sustancial y larga respuesta y después en la dosis mínima efectiva.⁸⁸ El Rituximab es frecuentemente combinado con prednisolona y la combinación con prednisolona y azatioprina es también

considerada como segura. Efectos adversos severos han sido reportados como raros eventos con rituximab para otros trastornos autoinmunes, incluyendo leucoencefalopatía multifocal progresiva relacionada a Virus JC y han restringido el uso del Rituximab en la MG. Aún en la ausencia de estudios prospectivos controlados y con los altos costos, el Rituximab tiene un lugar como tratamiento para un número creciente de pacientes con MG asociada a anticuerpos anti AChR y Anti MUSK.⁸⁹

Estudios prospectivos y controlados han mostrado que la ciclosporina y el metotrexate son efectivos como terapia de segunda línea para la MG. El efecto ocurre en todos los subgrupos de MG. Aunque estudios comparativos no han sido realizados, la ciclosporina el metotrexate se cree que son tan efectivos como la azatioprina. Los pacientes deben ser monitorizados en busca de efectos adversos potenciales, especialmente efectos nefrotóxicos e hipertensión.

El Tacrolimus tiene similitudes con la ciclosporina. Un pequeño estudio no siego aleatorizado 72 (34 pacientes) mostró que la prednisona podría ser dada en una dosis reducida después de 52 semanas, cuando se combinaba con Tacrolimus. Sin embargo un gran estudio doble ciego⁹⁰ que incluyó 80 pacientes no confirmó éste hallazgo. La duración de éste estudio fue de 28 semanas y el efecto terapéutico de la prednisona sola fue mejor de lo esperado.⁹¹ El Tacrolimus tiene un efecto adicional en el receptor de rianodina que controla la liberación de calcio del retículo sarcoplásmico, el cual teóricamente podría llevar a mejorar la fuerza muscular en pacientes con MG.⁹¹

La timectomía.

Muchos estudios han reportado un efecto substancial de la timectomía en la MG. Esos estudios han incluido grupos control, pero estudios prospectivos y aleatorizados no han sido realizados.^{92,93} Para la MG de inicio temprano se recomienda una Timectomía tan pronto inician los síntomas. Todo el tejido tímico requiere ser removido. Las técnicas toracoscópicas video asistidas y robótico-asistidas se encuentran bien establecidas, son usadas un número creciente de centros, son los usualmente preferidos por los pacientes.⁹⁴ La timectomía puede ser segura para la MG juvenil, desde una edad de 5 años.⁹⁵ La mejoría en la respuesta a la timectomía ocurre gradualmente después de algunos meses y de acuerdo a estudios de seguimiento continúa hasta por 2 años después del procedimiento. Ningún otro trastorno autoinmune ha demostrado mejorar después de la timectomía. La timectomía debe ser realizada como una intervención oncológica cuando un timoma es detectado y para evitar la compresión local y su diseminación intratorácica. Cualquier efecto positivo en la MG es más impredecible para el timoma en comparación con el subgrupo de inicio temprano.

La realización de la timectomía en la MG de inicio tardío es debatida. Para pacientes con la enfermedad de inicio tardío con un timo atrófico o bien el inicio en la edad entre 60 y 65 años o bien mayor, la timectomía no está recomendada debido a que no hay información convincente que apoye éste procedimiento. Sin embargo algunas guías recomiendan tratar a pacientes jóvenes y hasta los 60 y 65 años de edad con la enfermedad de inicio tardío quienes tienen un timo

agrandado en la imagen y carecen de anticuerpos a la titina muscular o al receptor de rianodina, similar a pacientes con la MG de inicio temprano.

La timectomía no está recomendada para pacientes con anticuerpos anti MUSK, LRP4 o las formas oculares de MG ya que no se ha demostrado un efecto terapéutico. Para pacientes con MG generalizada y baja afinidad a anticuerpos AChR, la hiperplasia tímica es usualmente imposible en establecerse por imagen. En tales pacientes se esperaría una respuesta a la timectomía pero por desgracia no pueden ser distinguidos de otros pacientes con MG en quienes se encuentra seronegatividad para anticuerpos.

La timectomía debe ser realizada de forma temprana, pero nunca es una emergencia, los pacientes deben estar en una condición estable, la inmunoglobulina intravenosa o la Plasmaféresis realizados inmediatamente previos a la cirugía mejorarán los síntomas de la MG, reduciendo el riesgo de complicaciones y contribuirán a una más rápida recuperación.²⁵

Aproximadamente un 80% de los pacientes experimentan una mejoría sintomática después de la timectomía, los pacientes requieren ser estabilizados médicamente previo a la cirugía y los relajantes musculares deben ser evitados. Los beneficios toman meses o aún años en volverse aparentes. En los centros con experiencia en el manejo peri operatorio de los pacientes con MG, la timectomía es un procedimiento relativamente seguro.

El tratamiento de apoyo de la MG

La actividad física y en ejercicio de baja a mediana intensidad proveen beneficios a corto y largo plazo. La debilidad incrementa con el uso muscular repetitivo, pero los pacientes con MG pueden aun así encontrar actividades en las cuales se puede ajustar la intensidad y la duración para incrementar su capacidad física a largo plazo. El reposo después de dicha actividad es necesario. No hay estudios controlados publicados de programas de entrenamiento en pacientes con MG.

El control de peso es importante, como en otras enfermedades con debilidad muscular. Tal control es especialmente relevante en pacientes con afectación de los músculos respiratorios. Las infecciones en pacientes con MG deben ser tratadas de forma temprana y vigorosamente debido a que pueden llevar a una exacerbación y aumentar la afectación respiratoria.^{4,16,25}

Los medicamentos que interfieren negativamente con la transmisión neuromuscular deben ser evitados. La D-Penicilamina y la telitromicina no deben ser dados en pacientes con MG, las fluoroquinolonas, los aminoglucósidos, los macrólidos y los fármacos de bloqueo neuromuscular causarán empeoramiento de la enfermedad. El bloqueo neuromuscular debe ser usado con cuidado durante la anestesia. Los sedantes que podrían suprimir la respiración deben ser evitados en el tratamiento de pacientes con MG severa. Si un paciente se deteriora cuando se da un nuevo medicamento, éste debe ser suspendido y evitado a toda costa. Sin embargo, la mayoría de los pacientes con MG con un curso de la enfermedad leve a moderado o en remisión estable, toleran

medicamentos que pueden tener una precaución relativa y la mayoría de los medicamentos pueden ser usados con precaución.

Tratamiento de la crisis miasténica

La crisis es definida como una necesidad de intubación para apoyo respiratorio causada por debilidad muscular relacionada a la enfermedad. El tratamiento incluye cuidado intensivo con apoyo respiratorio, el tratamiento de las infecciones y la monitorización de las funciones vitales así como la movilización horaria.

La inmunoglobulina intravenosa y la Plasmaféresis son los tratamientos específicos de inmunosupresión con un rápido efecto ocurriendo después de 2 a 5 días, y cualquiera de los dos debe ser dado en pacientes con una exacerbación severa de MG y siempre para las crisis. Estas dos alternativas de tratamiento son igualmente efectivas y pueden ser dadas en secuencia si es necesario, en base a que los pacientes pueden responder a uno pero no a otro. Los protocolos estándar incluyen un tratamiento por 3 a 6 días consecutivos de Plasmaféresis o bien una dosis de inmunoglobulina intravenosa de 2g/kg total dividida en un lapso de 3 a 5 días. La inmunoglobulina intravenosa es frecuentemente algo más conveniente y con un menor riesgo de efectos adversos severos, mientras que la Plasmaféresis puede tener un efecto algo más rápido. El procedimiento de colocación de un catéter para la Plasmaféresis puede ser complejo debido a que el acceso a venas de calibre grueso es necesario. El efecto del tratamiento esta usualmente restringido a 2 a 3 meses,

en base a la síntesis de anticuerpos. La Plasmaféresis y la inmunoglobulina intravenosa pueden ser repetidos cuando termina el efecto. Para asegurar un tratamiento a largo plazo, éste tratamiento es usualmente combinado con fármacos inmunosupresores estándar en mayores dosis que previo a la crisis y con medicamentos agregados. En pacientes con una exacerbación aguda que no responden a la inmunoglobulina intravenosa o a Plasmaféresis, los corticoesteroides a altas dosis pueden ser probados. La crisis de la MG es una condición reversible, algunas veces la respuesta al tratamiento se encuentra demorada, pero el cuidado intensivo y la inmunosupresión vigorosa deben ser continuados por tanto tiempo como sea necesario, algunas veces por varias semanas.⁹⁶⁻¹⁰¹

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En La miastenia gravis (MG) es la enfermedad autoinmune más frecuente de la unión neuromuscular, se caracteriza principalmente por debilidad muscular fluctuante de predominio muscular.⁵ En México se desconoce la incidencia y prevalencia real de este padecimiento, aunque es de suponer que no debe ser diferente a lo reportado en otras latitudes con una prevalencia de 5-12.5/100,000⁶

La timectomía es mandatoria en pacientes con timoma y es recomendada como una opción para pacientes sin timoma con MG generalizada, en particular aquellos con anticuerpos contra acetilcolina y menores de 60 años, para incrementar la probabilidad de remisión o mejoría.⁷

El servicio de Neurología del CMN 20 de noviembre del ISSSTE es un hospital de referencia a nivel nacional, donde se captan y atienden pacientes con este padecimiento neurológico, en los cuales se realiza la timectomía en aquellos que cumplen los criterios requeridos para la misma, sin embargo no se tiene un registro actual de los resultados de dicho tratamiento a corto y largo plazo. Basado en esto planteamos la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la respuesta clínica en pacientes con miastenia gravis generalizada que se someten a timectomía en el CMN 20 de noviembre?

JUSTIFICACIÓN

La MG tiene una edad de inicio y un curso de la enfermedad variable, éste último va a depender en parte de la brevedad en establecer el diagnóstico y en iniciar de forma oportuna el tratamiento más adecuado para cada paciente en particular, se ha documentado un beneficio variable del tratamiento con timectomía instaurado de forma temprana y en pacientes seleccionados.

Actualmente en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre no contamos con un registro de los resultados de los pacientes con MG tratados con timectomía a pesar de ser un centro médico de referencia.

Basado en lo anterior, proponemos el presente estudio para conocer los resultados del tratamiento con timectomía en pacientes con miastenia gravis en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, esperando con la información obtenida, identificar los factores relacionados con los resultados favorables y

desfavorables, el tiempo de instalación de dichos resultados, así como la necesidad de instaurar un plan de seguimiento adecuado en éstos pacientes.

HIPÓTESIS

H0: no hay una buena respuesta clínica en pacientes con miastenia gravis generalizada que se someten a timectomía en el CMN 20 de noviembre

H1: si hay una buena respuesta clínica en pacientes con miastenia gravis generalizada que se someten a timectomía en el CMN 20 de noviembre

OBJETIVO GENERAL

Evaluar los resultados del tratamiento con timectomía en pacientes con miastenia gravis atendidos en el servicio de Neurología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Conocer la respuesta clínica evaluándola con la escala QMGS después del procedimiento.
2. Conocer los cambios en la sintomatología antes y después del procedimiento
3. Conocer el requerimiento terapéutico antes y después del procedimiento
4. Conocer las características demográficas de la población estudiada.

DISEÑO Y TIPO DE ESTUDIO

Estudio descriptivo, de procedimiento, observacional, transversal, retrolectivo.

POBLACION DE ESTUDIO

Pacientes con diagnóstico de Miastenia Gravis a los cuales se les haya realizado timectomía (en el CMN 20 de Noviembre) y fueron atendidos en el servicio de Neurología del CMN 20 de Noviembre del año 2005 al 2015

UNIVERSO DE TRABAJO

Pacientes atendidos en el servicio de Neurología del CMN 20 de Noviembre.

TIEMPO DE EJECUCIÓN

Dos meses

MUESTRA

Muestreo no probabilístico, muestreo consecutivo por conveniencia de acuerdo a la presencia o no de pacientes con Miastenia Gravis timectomizados

METODOLOGÍA PARA EL CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA Y TAMAÑO DE LA MUESTRA

Tamaño de la muestra

Se calculó el tamaño de la muestra para una población finita conocida con una prevalencia de 111 casos totales con una proporción del 5% para un error estándar del 5% obteniendo como requisito 17 sujetos.

$$n = \frac{Z^2 \cdot p \cdot (1-p)}{e^2}$$

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes mayores de 18 años
- Con diagnóstico de miastenia gravis generalizada
- Con timectomía realizada en el CMN 20 de Noviembre
- En seguimiento en el servicio de Neurología del CMN 20

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes que no hayan continuado seguimiento en el CMN 20 de Noviembre después de la timectomía.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Pacientes con información incompleta en el expediente clínico.

DESCRIPCION OPERACIONAL DE VARIABLES

VARIABLES INDEPENDIENTES

Variedad clínica de la Miastenia Gravis:

Miastenia Gravis: Trastorno autoinmune de la unión neuromuscular que se presenta clínicamente con debilidad muscular esquelética fluctuante frecuentemente afectando grupos musculares preferencialmente. La clasificación clínica de los pacientes de acuerdo con los grupos musculares afectados y la

severidad de la debilidad mediante la escala validada por la Myasthenia Gravis Foundation of America Clinical Classification of Myasthenia Gravis obtenidas con interrogatorio y exploración realizadas por médico que atiende a un paciente con MG se divide en: Clase I Ocular. Clase II generalizada leve; Clase IIa con predominio de músculos axiales y de las extremidades, Clase IIb con predominio de músculos orofaríngeos y/o respiratorios. Clase III generalizada moderada; Clase IIIa con predominio de músculos axiales y de las extremidades, Clase IIIb con predominio de músculos orofaríngeos y/o respiratorios. Clase IV generalizada severa; Clase IVa con predominio de músculos axiales y de las extremidades, Clase IVb con predominio de músculos orofaríngeos y/o respiratorios. Clase V intubación. (Miastenia gravis generalizada a partir de la Clase II). Variable cualitativa ordinal.

VARIABLES DEPENDIENTES

Escala QMGS (Quantitative MG Score): Denominación categórica representada en números arábigos que se asigna al sujeto en estudio al momento de iniciar su seguimiento en el CMN 20 de noviembre, y después de la timectomía a los: 6 meses, 1 año, 2 años y 4 años. La puntuación mínima es de 0 y expresa la ausencia total de la debilidad de los músculos explorados, mientras que la puntuación máxima es de 39 y expresa el grado máximo de debilidad. Variable cuantitativa discreta, se nomina según anexo 2.

Edad del diagnóstico: Edad representada en años al momento de establecer el diagnóstico de Miastenia Gravis. Variable cuantitativa continua.

Edad de inicio de síntomas: Edad representada en años al momento de primeros síntomas relacionados con la Miastenia Gravis. Variable cuantitativa continua.

Crisis miasténica: Exacerbación de sintomatología miasténica que haya requerido ventilación mecánica. Variable cuantitativa discreta

Tiempo transcurrido desde inicio de sintomatología hasta realización de timectomía: Intervalo en años desde inicio de primeros síntomas de Miastenia Gravis hasta realización de timectomía. Variable cuantitativa discreta.

Diagnóstico histopatológico del tejido resecado en timectomía: Variable de tipo cualitativo nominal en base al reporte histopatológico de la muestra resecada de la timectomía definida por: timoma, hiperplasia tímica, timo residual, sin tejido tímico, timolipoma.

Anticuerpos detectados: Variable de tipo cualitativo nominal definido como: glicoproteínas del tipo gamma globulina detectadas en suero y pueden ser: Autoanticuerpos contra el receptor de acetilcolina, Anticuerpos contra la Cinasa músculo – específica, y sin detección de anticuerpos.

Enfermedades inmunológicas concomitantes: Enfermedades de tipo autoinmunes presentes en los sujetos de estudio. Variable de tipo cualitativa nominal.

Tratamiento inmunomodulador empleado antes de la timectomía: Medicación específica con acción inmunomoduladora utilizada previo a la

timectomía: prednisona, micofenolato de mofetilo, azatioprina, rituximab, inmunoglobulina y plasmaféresis. Variable de tipo cualitativa nominal.

Tratamiento inmunomodulador empleado después de la timectomía:

Medicación específica con acción inmunomoduladora utilizada posterior a la timectomía: prednisona, micofenolato de mofetilo, azatioprina, rituximab, inmunoglobulina y plasmaféresis. Variable de tipo cualitativa nominal.

Dosis de piridostigmina antes de la timectomía: Variable cuantitativa discreta, definida por la cantidad ingerida diaria del inhibidor reversible de la colinesterasa en miligramos antes de la timectomía.

Dosis de piridostigmina después de la timectomía: Variable cuantitativa discreta, definida por la cantidad ingerida diaria del inhibidor reversible de la colinesterasa en miligramos después de la timectomía a los 6 meses, 1 año, 2 años y 4 años.

Co-variables

Edad: número de años cumplidos desde la fecha de nacimiento a la hora de registro en el estudio. Variable cuantitativa continua expresada en años

Peso (Masa): Variable cuantitativa continua definida por la medida de la cantidad de materia que posee un cuerpo expresado en kilogramos.

Género: adjetivo descriptivo acerca del tipo de genitales internos y externos que posee un ser humano. Variable cualitativa nominal dicotómica: hombre o mujer.

Escolaridad: Grado académico hasta el que ha cursado un individuo, se describe nominativamente. Estratificada

TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS A REALIZAR

Se revisará el registro de pacientes atendidos en el servicio de Neurología del año 2005 al 2015.

Se obtendrá del expediente clínico de los pacientes que cumplan con los criterios de selección la siguiente información: Edad, peso, género, escolaridad, escala QMGS (Quantitative MG Score), edad del diagnóstico, edad de inicio de síntomas, número de crisis miasténicas antes de la timectomía, número de crisis miasténicas después de la timectomía, tiempo transcurrido desde inicio de sintomatología hasta realización de timectomía, diagnóstico histopatológico del tejido resecado en timectomía, anticuerpos detectados, enfermedades inmunológicas concomitantes, tratamiento inmunomodulador empleado antes de la timectomía, tratamiento inmunomodulador empleado después de la timectomía, dosis de piridostigmina antes de la timectomía, dosis de piridostigmina después de la timectomía.

PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Utilizaremos el programa estadístico SPSS v.22.0 para Windows. Para el análisis descriptivo utilizaremos medidas de tendencia central y de dispersión, así como proporciones. Para comparar los cambios 1 año antes de la timectomía y después de 4 años utilizaremos prueba de Friedman de acuerdo al comportamiento de la información. Consideraremos significancia estadística con $p < 0.05$.

ASPECTOS ÉTICOS

De acuerdo con los Artículos 16, 17 y 23 del CAPÍTULO I, TÍTULO SEGUNDO: De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, del REGLAMENTO de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. El presente proyecto es retrospectivo, documental sin riesgo, que estrictamente no amerita del Consentimiento Informado.

Los investigadores confirmamos que la revisión de los antecedentes científicos del proyecto justifican su realización, que contamos con la capacidad para llevarlo a buen término, nos comprometemos a mantener un estándar científico elevado que permita obtener información útil para la sociedad, a salvaguardar la confidencialidad de los datos personales de los participantes en el estudio, pondremos el bienestar y la seguridad de los pacientes sujetos de investigación por encima de cualquier otro objetivo, y nos conduciremos de acuerdo a los estándares éticos aceptados nacional e internacionalmente según lo establecido por la Ley General de Salud, Las Pautas Éticas Internacionales Para la Investigación y Experimentación Biomédica en Seres Humanos de la OMS, así como la Declaración de Helsinki.

CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD

El estudio corresponde a una recolección de información del expediente clínico, no existe ningún riesgo para el paciente, el estudio se ajustará al reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación en Salud", Título segundo,

Capítulo 1, Art. 17, referente a una "investigación sin riesgo" ya que se trata de un estudio que contempla investigación documental retrolectiva.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

- Marzo-Abril del 2016: Evaluación por comités.
- Mayo-Junio del 2016 desarrollo del estudio.
- Julio del 2016: Análisis de información y redacción de tesis

RESULTADOS ESPERADOS Y PRODUCTOS ENTREGABLES

- Identificación de las características demográficas de la población estudiada.
- Identificación de la respuesta funcional después de la timectomía en los pacientes con miastenia gravis.
- Identificación de los requerimientos farmacológicos en los pacientes con miastenia gravis después de la timectomía.

APORTACIONES O BENEFICIOS GENERADOS PARA EL INSTITUTO

Con los resultados esperados se tendrá una visión más concreta de la respuesta del tratamiento con timectomía en pacientes con Miastenia Gravis derechohabientes del ISSSTE atendidos en el CMN 20 de Noviembre, de tal manera que se podrán instaurar estrategias en cuanto a la selección de pacientes que más se podrían beneficiar con dicho procedimiento, el tiempo más

adecuado para la realización de la timectomía, así como otorgar a futuros pacientes candidatos a dicho procedimiento, información y consejo objetivos basados en el presente estudio con el propósito de mejorar la atención a largo plazo a los pacientes que sufren esta enfermedad.

PERSPECTIVAS

Los resultados esperados servirán de base para la identificación de futuras investigaciones respecto a la mejora de los siguientes aspectos: De los tratamientos utilizados para la MG, de la selección de pacientes con MG candidatos a timectomía, de los tiempos más adecuados para realizar dicho procedimiento en nuestra población, identificación de los tiempos de vigilancia más adecuados después de la timectomía.

RESULTADOS

Datos demográficos

Se obtuvo una muestra total de (n) de 74 individuos durante el periodo de recolección de datos mediante la búsqueda en el expediente electrónico.

La distribución general de los 74 sujetos incluidos en la investigación en base al género se expresa en la tabla 1. Con una distribución porcentual de: 44.6 % hombres y 55.4% mujeres.

Tabla 1 Género

Género				
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Hombre	33	44,6	44,6	44,6
Mujer	41	55,4	55,4	100,0
Total	74	100,0	100,0	

En cuanto a la distribución general de los 74 sujetos en base a la edad se obtuvo una media de 60.66, una mediana de 61.50 y una moda de 59 años, con una desviación estándar de 15.06 con un valor mínimo de 23 años y un valor máximo de 93 años. Tabla 2 y Gráfica 2.

Tabla 2 Edad

Edad del paciente

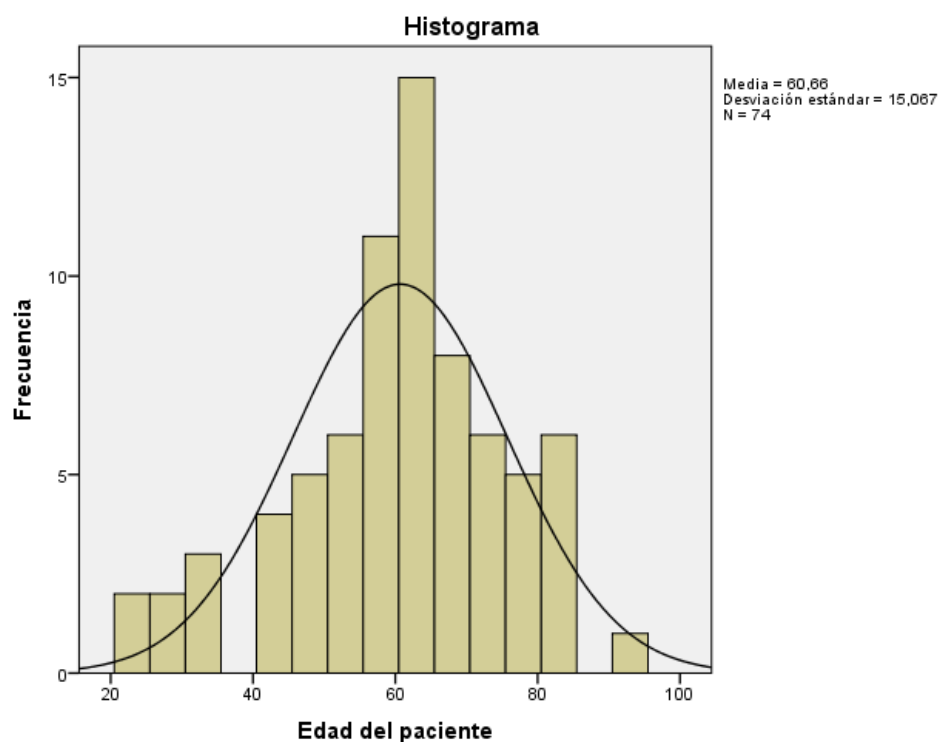
N	Válido	74
	Perdidos	0
Media		60,66
Mediana		61,50
Moda		59 ^a
Desviación estándar		15,067
Mínimo		23
Máximo		93

Se agruparon a los pacientes por edades iniciando con un límite mínimo de 20 años y con un rango de 10 años obteniendo lo siguiente: de 21 a 30 años 4 sujetos con un porcentaje de 5.4% del total, de 31 a 40 años 3 sujetos con un porcentaje de 4.1%, de 41 a 50 años 9 sujetos con un porcentaje de 12.2 %, de 51 a 60 años 17 sujetos con un porcentaje de 23%, de 61 a 70 años 23 sujetos con un porcentaje de 31%, de 71 a 80 años, 11 sujetos con un porcentaje de 14.9%, de 81 a 90 años 6 sujetos con un porcentaje de 8.1% y de más de 90 años 1 sujeto con un porcentaje de 1.4%. Tabla 3.

Tabla 3. Edad del paciente (agrupado)

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
21 - 30	4	5,4	5,4	5,4
31 - 40	3	4,1	4,1	9,5
41 - 50	9	12,2	12,2	21,6
51 - 60	17	23,0	23,0	44,6
61 - 70	23	31,1	31,1	75,7
71 - 80	11	14,9	14,9	90,5
81 - 90	6	8,1	8,1	98,6
91+	1	1,4	1,4	100,0
Total	74	100,0	100,0	

Gráfica 2. Edad



Se realizó una relación de las variables edad y género para observar su distribución obteniendo lo siguiente: del grupo de 21 a 30 años: 1 hombre y 3 mujeres, del grupo de 31 a 40 años: 1 hombre y 2 mujeres, del grupo de 41 a 50 años 3 hombres y 6 mujeres, del grupo de 51 a 60 años 4 hombres y 13

mujeres, del grupo de 61 a 70 años 10 hombres y 13 mujeres, del grupo de 71 a 80 años 8 hombres y 3 mujeres, del grupo de 81 a 90 años 5 hombres y 1 mujer y finalmente del grupo mayor de 90 años solo 1 hombre. Tabla 4.

Tabla 4 tabla de Género y edad

		Edad del paciente (agrupado)							Total
		21 - 30	31 - 40	41 - 50	51 - 60	61 - 70	71 - 80	81 - 90	
Género	Hombre	1	1	3	4	10	8	5	33
	Mujer	3	2	6	13	13	3	1	41
Total		4	3	9	17	23	11	6	74

En cuanto a la variable: inicio de la sintomatología se encontró una media de 49.96 años, una mediana de 52 años, una moda de 45 años con una desviación estándar de 17.17, con una edad mínima de 4 y una máxima de 79 años. Tabla 5.

Tabla 5. Edad al inicio de los síntomas.

N	Válido	74
	Perdidos	0
Media		49,96
Mediana		52,00
Moda		45
Desviación estándar		17,710
Mínimo		4
Máximo		79

Al agrupar por edades la variable de edad al inicio de los síntomas se obtuvo lo siguiente: menores de 20 años 6 sujetos con un porcentaje de 8.1%, de 21 a 30 años 3 sujetos con un porcentaje de 4.1%, de 31 a 40 años 9 sujetos con un porcentaje de 12.2%, de 41 a 50 años 17 sujetos con un porcentaje de

23%, de 61 a 70 años 9 sujetos con un porcentaje de 12.2 % y de más de 71 años 11 sujetos con un porcentaje de 14.9%. Tabla 6.

Tabla 6. Edad al inicio de los síntomas agrupada.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<= 20	6	8,1	8,1	8,1
21 - 30	3	4,1	4,1	12,2
31 - 40	9	12,2	12,2	24,3
41 - 50	17	23,0	23,0	47,3
51 - 60	19	25,7	25,7	73,0
61 - 70	9	12,2	12,2	85,1
71+	11	14,9	14,9	100,0
Total	74	100,0	100,0	

Del total de los 74 individuos recolectados mediante la búsqueda en el expediente electrónico se obtuvieron solo 29 individuos que cumplían con los criterios de inclusión y definición de la muestra. Los cuales muestran las siguientes frecuencias en base al análisis de cada variable. En cuanto a la variable de género en los 29 sujetos se encontró una frecuencia de 11 hombres con un porcentaje de 37.9% y de 18 mujeres con un porcentaje de 62.1 %. Tabla 7.

Tabla 7. Género en pacientes timestomizados

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Hombre	11	37,9	37,9	37,9
Mujer	18	62,1	62,1	100,0
Total	29	100,0	100,0	

En cuanto a la variable de edad en los sujetos con timestomía se encontró lo siguiente: una media de edad de 53.76 años, una mediana 57 años, una moda

de 45 años, con una desviación estándar de 13.99, con una edad mínima de 23 años y una máxima de 78 años. Tabla 8.

Tabla 8. Edad de pacientes con timectomía

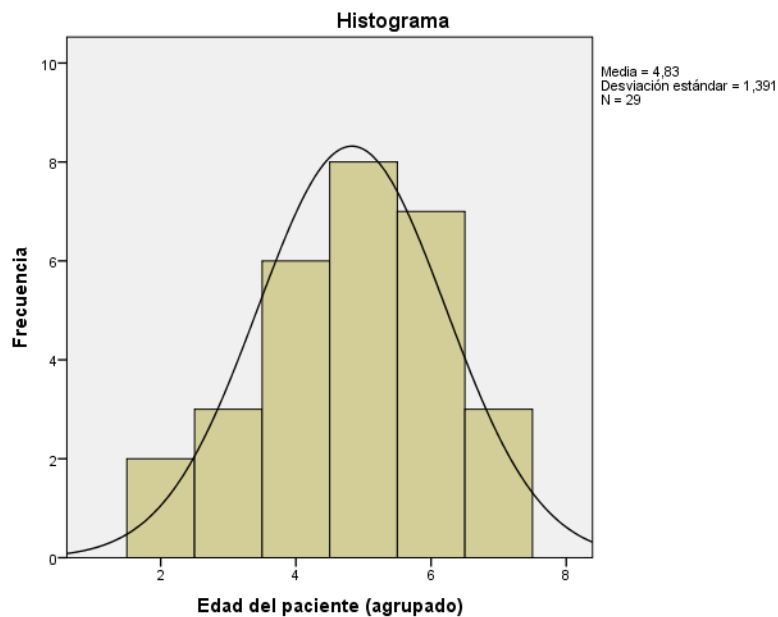
N	Válido	29
	Perdidos	0
Media		53,76
Mediana		57,00
Moda		45 ^a
Desviación estándar		13,994
Mínimo		23
Máximo		78

Al agruparse a los pacientes por edad se encontró lo siguiente: Entre las edades de 21 a 30 años de edad se encontró una frecuencia de 2 sujetos con un porcentaje de 6.9%, entre los 31 y los 40 años, 3 sujetos con un porcentaje de 10.3%, entre los 41 y los 50 años, 6 sujetos con un porcentaje de 20.7%, entre los 51 y los 60 años, 7 sujetos con un porcentaje de 24.1% y en más de 71 años 3 sujetos con un porcentaje de 10.3%. Tabla 9 y gráfica 3.

Tabla 9. Edad de pacientes con timectomía agrupados por edad

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
21 - 30	2	6,9	6,9	6,9
31 - 40	3	10,3	10,3	17,2
41 - 50	6	20,7	20,7	37,9
51 - 60	8	27,6	27,6	65,5
61 - 70	7	24,1	24,1	89,7
71+	3	10,3	10,3	100,0
Total	29	100,0	100,0	

Gráfica 3. Histograma de las edades agrupadas



Al momento de relacionar los resultados de las edades agrupadas con el género en los pacientes con timectomía se encontró lo siguiente: entre los 21 a 30 años: 0 hombres y 2 mujeres, entre los 31 a 40 años: 1 hombre y 5 mujeres, entre los 41 y 50 años 1 hombre y 5 mujeres, entre los 51 y 60 años: 3 hombres y 5 mujeres, entre los 61 y 70 años: 4 hombres y 3 mujeres y en más de 70 años: 2 hombres y 1 mujeres. Tabla 10.

Tabla 10. Edades agrupadas con el género en los pacientes con timectomía

		Edad del paciente (agrupado)						Total
		21 - 30	31 - 40	41 - 50	51 - 60	61 - 70	71+	
Género	Hombre	0	1	1	3	4	2	11
	Mujer	2	2	5	5	3	1	18
Total		2	3	6	8	7	3	29

En la variable de: edad al inicio de los síntomas se obtuvo lo siguiente: una edad media de 44.83 años, una mediana de 45 años, una moda de 45 años

con una desviación estándar de 14.31 con una edad mínima de 15 años y una edad máxima de 68 años. Tabla 11.

Tabla 11. Edad al inicio de los síntomas

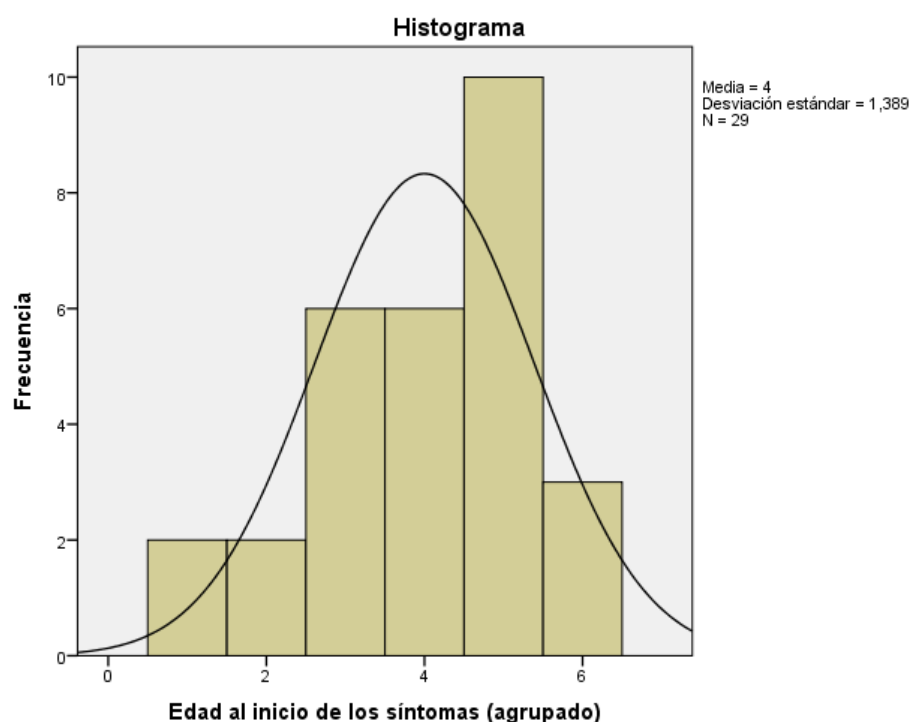
N	Válido	29
	Perdidos	0
Media		44,83
Mediana		45,00
Moda		45
Desviación estándar		14,311
Mínimo		15
Máximo		68

Al momento de agrupar las edades se encontró que por debajo de los 20 años se encontraban 2 individuos con un porcentaje del total de 6.9%, entre los 21 y los 30 años 2 individuos con un porcentaje de 6.9%, entre los 31 y los 40 años 6 individuos con un porcentaje de 20.7%, entre los 41 y los 50 años 6 individuos con un porcentaje de 20.7%, entre los 51 y los 60 años 10 individuos con un porcentaje de 34.5% y en los de más de 61 años 3 individuos con un porcentaje de 10.3% . Tabla 12 y gráfica 4.

Tabla 12. Edad al inicio de los síntomas (agrupada)

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
<= 20	2	6,9	6,9	6,9
21 - 30	2	6,9	6,9	13,8
31 - 40	6	20,7	20,7	34,5
41 - 50	6	20,7	20,7	55,2
51 - 60	10	34,5	34,5	89,7
61+	3	10,3	10,3	100,0
Total	29	100,0	100,0	

Gráfica 4. Edad al inicio de los síntomas (agrupada)



En los 29 pacientes con timectomía 16 pacientes (55.2%) presentaron el antecedente de crisis miasténica en algún momento de la evolución mientras que 13 pacientes (44.8%) no la presentaron. Tabla 13.

Tabla 13. Antecedente de Crisis Miasténica en algún momento de la evolución

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Si	16	55,2	55,2	55,2
No	13	44,8	44,8	100,0
Total	29	100,0	100,0	

De los 29 pacientes incluidos en el estudio se encontró que 6 (20.7%) tuvieron manifestaciones oculares, mientras que 23 de ellos (79.3%) no las tuvieron, tabla 14.

Tabla 14. Manifestaciones oculares.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Si	6	20,7	20,7	20,7
No	23	79,3	79,3	100,0
Total	29	100,0	100,0	

De los 29 pacientes incluidos en el estudio se encontró que 6 (20.7%) tuvieron manifestaciones bulbares, mientras que 23 (79.3%) no las tuvieron, tabla 15.

Tabla 15. Presencia de sintomatología o manifestaciones bulbares

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
si	14	48,3	48,3	48,3
no	15	51,7	51,7	100,0
Total	29	100,0	100,0	

De los 29 pacientes incluidos en el estudio se encontró que 14 (48.3%) tuvieron manifestaciones generales, mientras que 15 (51.7%) no las tuvieron, tabla 16.

Tabla 16. Presencia de sintomatología generalizada

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
si	25	86,2	86,2	86,2
no	4	13,8	13,8	100,0
Total	29	100,0	100,0	

En la variable clasificación de Osseman se obtuvo lo siguiente: 2 individuos (6.9%) de tipo Ocular, 9 individuos (31%) tipo Ila (generalizada ligera),

6 individuos (20.7%) de tipo IIb (generalizada moderada) y 12 individuos (41.4%) de tipo IV (severa tardía). Tabla 17.

Tabla 17. Clasificación de Osserman

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Tipo I (Ocular)	2	6,9	6,9	6,9
Tipo IIa (Generalizada ligera)	9	31,0	31,0	37,9
Tipo IIb (generalizada moderada)	6	20,7	20,7	58,6
Tipo IV (severa tardía)	12	41,4	41,4	100,0
Total	29	100,0	100,0	

En la variable uso de inmunomoduladores se encontró lo siguiente: 22 sujetos (75.9%) si usaron, mientras que 7 sujetos (24.1%) no usaron inmunomoduladores. Tabla 18.

Tabla 18. Uso de inmunomoduladores

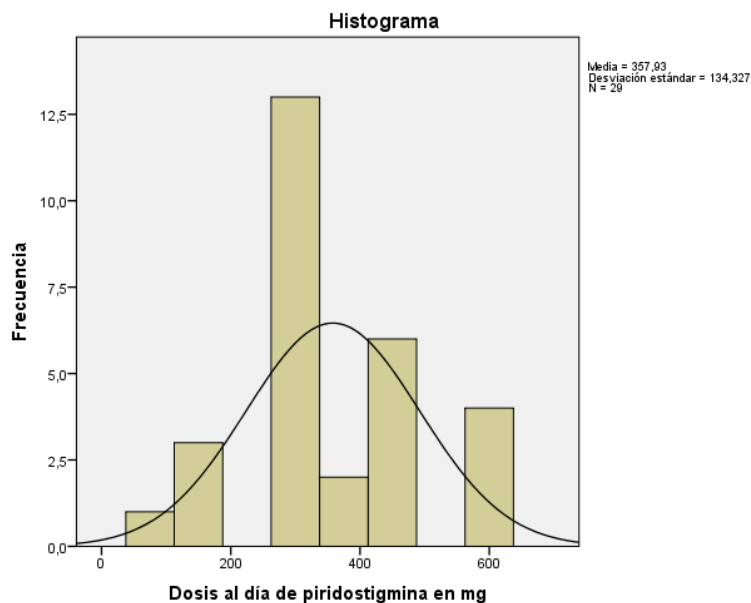
	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Si usó	22	75,9	75,9	75,9
No uso	7	24,1	24,1	100,0
Total	29	100,0	100,0	

En la variable dosis de piridostigmina al día expresada en mg se obtuvo que de los 29 sujetos incluidos en el estudio: 1 (3.4%) usó 75mg/día, 3 (10.3%) usaron 180mg/día, 13 (44.88%) usaron 300mg/día, 1 (3.4%) usó 375mg/día, 1 (3.4%) usó 390mg/día, 6 (20.7%) usaron 450mg día y 4 (13.8%) usaron 600mg/día. Tabla 19 y gráfica 5.

Tabla 19. Dosis al día de piridostigmina en mg

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
75	1	3,4	3,4	3,4
180	3	10,3	10,3	13,8
300	13	44,8	44,8	58,6
375	1	3,4	3,4	62,1
390	1	3,4	3,4	65,5
450	6	20,7	20,7	86,2
600	4	13,8	13,8	100,0
Total	29	100,0	100,0	

Gráfica 5. Dosis al día de piridostigmina en mg



En la variable resultado histopatológico se encontró lo siguiente: en 6 sujetos (20.7%) no había resultados en el expediente y se consideró información pérdida, en 1 sujeto (3.4%) se encontró tejido graso, en 18 sujetos (62.1%) se encontró hiperplasia folicular linfoide o bien hiperplasia tímica o bien timo residual y en 4 sujetos (13.8%) se encontró timoma. Tabla 18.

Tabla 20. Resultado histopatológico

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
No aplica	6	20,7	20,7	20,7
Tejido graso	1	3,4	3,4	24,1
Hiperplasia folicular linfoide, hiperplasia tímica o timo residual	18	62,1	62,1	86,2
Timoma	4	13,8	13,8	100,0
Total	29	100,0	100,0	

En la variable uso de rituximab se encontró lo siguiente: en 24 sujetos (82.8%) no se usó rituximab mientras que en 5 sujetos (17.2%) si se usó. Tabla 21.

Tabla 21. Uso de Rituximab

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
No usó	24	82,8	82,8	82,8
Si usó	5	17,2	17,2	100,0
Total	29	100,0	100,0	

En la variable presencia de anticuerpos antiacetilcolina se encontró lo siguiente: en 13 sujetos (44.8%) estuvieron presentes, mientras que en 16 sujetos (55.2%) no se encontraron. Tabla 22.

Tabla 22. Presencia de anticuerpos antiacetilcolina

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Si	13	44,8	44,8	44,8
No	16	55,2	55,2	100,0
Total	29	100,0	100,0	

En la variable presencia de anticuerpos anti MUSK se encontró lo siguiente: en 26 sujetos (89.7%) se encontraban ausentes mientras que en 3 sujetos (10.3%) se encontraron presentes. Tabla 23.

Tabla 23. Presencia de anticuerpo anti MUSK

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
No	26	89,7	89,7	89,7
Si	3	10,3	10,3	100,0
Total	29	100,0	100,0	

En la variable puntuación en la escala QMGS antes de la timectomía (1 año antes) se obtuvieron los siguientes datos: en 5 sujetos (17.2%) tuvieron una puntuación de 0 a 9, 12 sujetos (41.4%) tuvieron una puntuación de 10 a 19 puntos, 11 sujetos (37.9%) tuvieron una puntuación de 20 a 29 y finalmente 1 sujeto (3.4%) tuvo una puntuación de 30 a 39 puntos. Tabla 24.

Tabla 24. Puntuación en escala QMGS antes de la timectomía (1 año antes de la timectomía)

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
De 0 a 9 puntos	5	17,2	17,2	17,2
De 10 a 19 puntos	12	41,4	41,4	58,6
De 20 a 29 putos	11	37,9	37,9	96,6
De 30 a 39 puntos	1	3,4	3,4	100,0
Total	29	100,0	100,0	

En la variable puntuación en la escala QMGS posterior a la timectomía (4 años después) se obtuvieron los siguientes datos: en 18 sujetos (62.1%) tuvieron una puntuación de 0 a 9 mientras que 11 sujetos (37.9%) tuvieron una puntuación de 10 a 19 puntos. Tabla 25.

Tabla 25. Puntuación en escala QMGS posterior a la timectomía (4 años después)

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
De 0 a 9 puntos	18	62,1	62,1	62,1
De 10 a 19 puntos	11	37,9	37,9	100,0
Total	29	100,0	100,0	

Al realizar una asociación de variables se encontró que no hay una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.514$) entre hombres y mujeres respecto a la puntuación en escala QMGS posterior a la timectomía (4 años después) posterior a la cirugía, como se muestra en siguiente tabla.

Tabla 26

Pruebas de chi-cuadrado de Pearson		
		Género
Puntuación en escala	Chi-cuadrado	.426
QMGS posterior a la	gl	1
timectomía (4 años después)	Sig.	.514 ^a

Al realizar una asociación de variables se encontró que no hay una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.523$) entre hombres y mujeres respecto a la puntuación en escala QMGS antes de la timectomía (1 año antes), como se muestra en siguiente tabla.

Tabla 27

Pruebas de chi-cuadrado de Pearson		
		Género
Puntuación en escala	Chi-cuadrado	2.247
QMGS antes de la	gl	3
timectomía (1 año antes de la timectomía)	Sig.	.523 ^{a,b}

En tanto que dentro de los grupos de la puntuación en la escala QMGS antes de la timectomía (1 año antes) no se encontró una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la edad (p 0.091), Edad al inicio de los síntomas (p 0.067), Dosis al día de piridostigmina en mg (p 0.877), Evolución entre el inicio de sintomatología y el diagnóstico (p 0.903).

Tabla 28

ANOVA						
		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Edad del paciente	Entre grupos	1230.929	3	410.310	2.412	.091
	Dentro de grupos	4252.382	25	170.095		
	Total	5483.310	28			
Edad al inicio de los síntomas	Entre grupos	1404.979	3	468.326	2.704	.067
	Dentro de grupos	4329.159	25	173.166		
	Total	5734.138	28			
Dosis al día de piridostigmina en mg	Entre grupos	13376.885	3	4458.962	.227	.877
	Dentro de grupos	491848.977	25	19673.959		
	Total	505225.862	28			
Evolución entre el inicio de sintomatología y el diagnóstico (expresado en años)	Entre grupos	3.485	3	1.162	.189	.903
	Dentro de grupos	153.826	25	6.153		
	Total	157.310	28			

Y por otro lado dentro de los grupos de la puntuación en la escala QMGS posterior a la timectomía (4 años después) tampoco se encontró una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la edad (p 0.929), Edad al inicio de los síntomas (p 0.675), Dosis al día de piridostigmina en mg (p 0.391), Evolución entre el inicio de sintomatología y el diagnóstico (p 0.462).

Tabla 29

ANOVA

		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Edad del paciente	Entre grupos	1.639	1	1.639	.008	.929
	Dentro de grupos	5481.672	27	203.025		
	Total	5483.310	28			
Edad al inicio de los síntomas	Entre grupos	37.981	1	37.981	.180	.675
	Dentro de grupos	5696.157	27	210.969		
	Total	5734.138	28			
Dosis al día de piridostigmina en mg	Entre grupos	13825.862	1	13825.862	.760	.391
	Dentro de grupos	491400.000	27	18200.000		
	Total	505225.862	28			
Evolución entre el inicio de sintomatología y el diagnóstico (expresado en años)	Entre grupos	3.174	1	3.174	.556	.462
	Dentro de grupos	154.136	27	5.709		
	Total	157.310	28			

Cuando se comparó mediante una prueba de chi-cuadrado de Pearson las variables de los resultados histopatológicos y los diversos grupos en la Puntuación en escala QMGS posterior a la timectomía (4 años después) no se encontró una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.735$), sin embargo se observa mayor frecuencia de timoma e hiperplasia en los grupos 1 y 2, (es decir de 0 a 9 y de 10 a 19 puntos).

Tabla 30

Pruebas de chi-cuadrado de Pearson

		Puntuación en escala QMGS posterior a la timectomía (4 años después)
Resultado histopatológico	Chi-cuadrado	1.273

gl	3
Sig.	.735 ^{a,b}

Tabla 31

		Puntuación en escala QMGS posterior a la timectomía (4 años después)			
		De 0 a 9 puntos	De 10 a 19 puntos	De 20 a 29 putos	De 30 a 39 puntos
		Recuento	Recuento	Recuento	Recuento
Resultado	No aplica	4	2	0	0
histopatológico	Tejido graso	1	0	0	0
	Hiperplasia folicular linfoide, hiperplasia tímica o timo residual	10	8	0	0
	Timoma	3	1	0	0

También se comparó mediante una prueba de chi-cuadrado de Pearson las variables de: Puntuación en escala QMGS posterior a la timectomía (4 años después) y el uso de inmunomoduladores donde no se encontró una diferencia estadísticamente significativa (p 0.558), así como también se comparó la primera con la clasificación de Osserman sin encontrar una diferencia estadísticamente significativa (p 0.319)

Tabla 32

Pruebas de chi-cuadrado de Pearson

		Puntuación en escala QMGS posterior a la timectomía (4 años después)
Uso de inmunomoduladores	Chi-cuadrado	.343
	gl	1
	Sig.	.558 ^a

Tabla 33

Pruebas de chi-cuadrado de Pearson		Puntuación en escala QMGS posterior a la timectomía (4 años después)
Clasificación de Osserman	Chi-cuadrado	3.515
	gl	3
	Sig.	.319 ^{a,b}

Mientras que al comparar mediante una prueba de chi-cuadrado de Pearson las variables de: Puntuación en escala QMGS antes de la timectomía (1 año antes de la timectomía) y la clasificación de Osserman no se encontró una diferencia estadísticamente significativa (p 0.668), así como también se comparó la primera presencia de anticuerpos antiacetilcolina sin encontrar una diferencia estadísticamente significativa (p 0.465)

Tabla 34

Pruebas de chi-cuadrado de Pearson		Puntuación en escala QMGS antes de la timectomía (1 año antes de la timectomía)
Clasificación de Osserman	Chi-cuadrado	6.698
	gl	9
	Sig.	.668 ^{a,b}

Tabla 35

Pruebas de chi-cuadrado de Pearson				Puntuación en escala QMGS antes de la timectomía (1 año antes de la timectomía)
Presencia de anticuerpos antiacetilcolina	Si	Clasificación de Osseman	Chi-cuadrado	8.667
			gl	6
	No	Clasificación de Osseman	Sig.	.193 ^{a,b}
			Chi-cuadrado	5.641
			gl	6
			Sig.	.465 ^{a,b}

Y finalmente en cuanto al análisis estadístico del objetivo principal de la investigación al comparar la puntuación en escala QMGS antes de la timectomía (1 año antes de la timectomía) y la puntuación en escala QMGS posterior a la timectomía (4 años después) se encontró mediante el uso de una prueba de Friedman que si existe un diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.000$).

Tabla 36

N	29
Chi-cuadrado	14.727
gl	1
Sig. asintótica	.000

a. Prueba de Friedman

DISCUSIÓN

EN 1936, Blalock fue el primero en introducir la timectomía en el tratamiento de la MG.¹⁰² Después de una revisión sistemática de estudios controlados pero no aleatorizados describiendo los resultados en los pacientes

con MG siendo tratados con timectomía, se encontró una asociación positiva entre timectomía y remisión de la MG, así como de la mejoría de la sintomatología ⁹², en la experiencia del CMN 20 de Noviembre del ISSSTE después de analizar a los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, se obtuvo una muestra total de 29 pacientes, considerando así un adecuado poder estadístico (ya que el requisito fue de 17 sujetos para un error estándar del 5%), de los mismos 44,6% eran hombres y 55,4 % eran mujeres, se obtuvo al comparar los resultados de las puntuaciones de la escala QMG un año antes y 4 años posteriores a la timectomía un resultado estadísticamente significativo, representando una mejoría cuantitativa después de la realización de timectomía, lo cual se encuentra en concordancia con las distintas series publicadas previamente en otros centros sintomatología ⁹², cabe destacar que todas las timectomías realizadas en este CMN 20 de Noviembre se llevaron a cabo mediante la técnica de esternotomía superior con cervicotomía (mismo factor que reduce el error de sesgo por las diferencias en las técnicas existentes).¹⁰²

No se había realizado previamente en el CMN 20 de Noviembre una evaluación de ésta índole en pacientes timectomizados, por lo que en el presente trabajo se intentó dar un sustento a la realización de dicho procedimiento en nuestra población, y se demostró mediante un análisis estadístico que existe un beneficio objetivo. Demostrando a su vez la utilidad de las escalas de funcionalidad empleadas.

CONCLUSIONES:

Se comprobó que existe una mejoría en la sintomatología en los pacientes con Miastenia Gravis después de la realización de la timectomía mediante el uso de la escala cuantitativa de Miastenia Gravis.

No se encontró una correlación significativa entre la funcionalidad antes y después de la timectomía (aplicando la QMGs) y las siguientes variables: Edad del paciente, edad al inicio de los síntomas, género, resultado histopatológico, uso de rituximab, uso de inmunoglobulina, presencia de anticuerpos anti acetilcolina y anticuerpos anti MUSK, resultado histopatológico, dosis al día de piridostigmina, tiempo transcurrido entre el inicio de sintomatología y el diagnóstico y la clasificación de Osserman.

BIBLIOGRAFÍA

1. Avraham Meyer, Yair Levy. Geoepidemiology of myasthenia gravis. *Autoimmun rev* 2010Mar;9(5):A383-6
2. Gilhus NE, Verschuuren JJ. Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies. *Lancet Neurol*. 2015 Oct;14(10):1023-36
3. Berrih-Aknin S, Frenkian-Cuvelier M, Eymard B. Diagnostic and clinical classification of autoimmune myasthenia gravis. *J Autoimmun*. 2014 Feb-Mar;48-49:143-8
4. Meriggioli MN, Sander DB. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. *Lancet Neurol*. 2009 May;8(5):475-90
5. Guenther Guido, et al. Rituximab en miastenia gravis refractaria. *Rev Mex Neurocl* 2011; 12 (6):340:345
6. Echeverría-Galindo Gabriela, et al. Miastenia Gravis en un hospital de referencia del occidente de México. *Rev Mex Neurocl* 2008; 9(4):278:282.
7. Mantegazza R, Bonanno S, et al. Current and emerging therapies for the treatment of myasthenia gravis. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2011;7:151-60
8. Jaretzki A, III, Barohn RB, et al. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. *Neurology* 2000; vol 55:16-23.
9. Matthew N. Meriggioli. Myasthenia gravis: Immunopathogenesis, diagnosis, and management. *Continuum (Minneap Minn)* 2009;15(1):35–62.

10. Grob D, Brunner N, Namba T, Pagala M. Lifetime course of myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2008;37:141–9.
11. Jolly F, Ueber, et al. Myasthenia gravis pseudoparalytica. *Berl Klin Wochenschr* 1895;32:1e7.
12. Walker MB. Treatment of myasthenia gravis with physostigmine. *Lancet* 1934;1:1200e1.
13. Blalock A. Thymectomy in the treatment of myasthenia gravis, report of 20 cases. *J Thorac Surg* 1944;13:316e39.
14. Gilhus NE. Myasthenia and neuromuscular junction. *Curr Opin Neurol* 2012; 25: 523–29.
15. Querol L, Illa I. Myasthenia and the neuromuscular junction. *Curr Opin Neurol* 2013; 26: 459–65.
16. Verschuuren JJ, Huijbers MG, Plomp JJ, et al. Pathophysiology of myasthenia gravis with antibodies to the acetylcholine receptor, muscle-specific kinase and low-density lipoprotein receptor-related protein4. *Autoimmun Rev* 2013; 12: 918–23.
17. Zisimopoulou P, Brenner T, Trakas N, Tzartos SJ. Serological diagnostics in myasthenia gravis based on novel assays and recently identified antigens. *Autoimmun Rev* 2013; 12: 924–30.
18. Grob D, Brunner NG, Namba T. The natural course of myasthenia gravis and effect of therapeutic measures. *Ann N Y Acad Sci* 1981;377:652e69.
19. Le Panse R, Bismuth J, et al. Thymic remodeling associated with hyperplasia in myasthenia gravis. *Autoimmunity* 2010;43:401e12.
20. Marx A, Pfister F, et al. The different roles of the thymus in the pathogenesis of the various myasthenia gravis subtypes. *Autoimmun Rev* 2013;12:875e84.
21. Berrih-Aknin S, Ragheb S, Le Panse R, Lisak RP. Ectopic germinal centers, BAFF and anti-B-cell therapy in myasthenia gravis. *Autoimmun Rev* 2013;12:885e93.
22. Leprince C, Cohen-Kaminsky S, et al. Thymic B cells from myasthenia gravis patients are activated B cells. Phenotypic and functional analysis. *J Immunol* 1990;145:2115e22.
23. Aissaoui A, Klingel-Schmitt I, et al. Prevention of autoimmune attack by targeting specific T-cell receptors in a severe combined immunodeficiency mouse model of myasthenia gravis. *Ann Neurol* 1999;46:559e67.
24. Owe JF, Daltveit AK, Gilhus NE. Causes of death among patients with myasthenia gravis in Norway between 1951 and 2001. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 203–07.
25. Skeie GO, Apostolski S, Evoli A, et al. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *Eur J Neurol* 2010; 17: 893–902.
26. Suh J, Goldstein JM, Nowak RJ. Clinical characteristics of refractory myasthenia gravis patients. *Yale J Biol Med* 2013; 86: 255–60.
27. Heldal AT, Owe JF, Gilhus NE, et al. Seropositive myasthenia gravis; a nationwide epidemiologic study. *Neurology* 2009; 73: 150–51.

28. Andersen JB, Engeland A, Owe JF, et al. Myasthenia gravis requiring pyridostigmine treatment in a national population cohort. *Eur J Neurol* 2010; 17: 1445–50.
29. Carr AS, Cardwell CR, McCarron PO, et al. A systematic review of population based epidemiological studies in myasthenia gravis. *BMC Neurol* 2010; 10: 46
30. Pakzad Z, Aziz T, Oger J. Increasing incidence of myasthenia gravis among elderly in British Columbia, Canada. *Neurology* 2011; 76: 1526–28.
31. Pedersen EG, Hallas J, Hansen K, et al. Late-onset myasthenia not on the increase: a nationwide register study in Denmark, 1996–2009. *Eur J Neurol* 2012; 20: 942–48.
32. VanderPluym, J, Vajsaar J, Jacob FD, et al. Clinical characteristics of pediatric myasthenia: a surveillance study. *Pediatrics* 2013; 132: e939–44.
33. Niks EH, Kuks JBM, Verschuuren JJGM. Epidemiology of myasthenia gravis with anti-muscle specific kinase antibodies in the Netherlands. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 417–18.
34. Guptill JT, Sanders DB, Evoli A. Anti-MuSK antibody myasthenia gravis; clinical findings and response to treatment in two large cohorts. *Muscle Nerve* 2011; 44: 36–40.
35. Drachman DB. Myasthenia gravis. *N Engl J Med* 1994;330:1797–810.
36. Willcox N. Myasthenia gravis. *Curr Opin Immunol* 1993;5:910–7.
37. Von Herrath MG, Fujinami RS, Whitton JL. Microorganisms and autoimmunity: making the barren field fertile? *Nat Rev Microbiol* 2003;1:151–7.
38. Romi F, Bo L, Skeie GO, et al. Titin and ryanodine receptor epitopes are expressed in cortical thymoma along with costimulatory molecules. *J Neuroimmunol* 2002; 128: 82–89.
39. Cufi P, Dragin N, Weiss JM, et al. Implication of double-stranded RNA signaling in the etiology of autoimmune myasthenia gravis. *Ann Neurol* 2012; 73: 281–93.
40. Gallardo E, Martinez-Hernandez E, Titulaer MJ, et al. Cortactin autoantibodies in myasthenia gravis. *Autoimmun Rev* 2014; 13: 1003–07.
41. Grob D. Course and management of myasthenia gravis. *JAMA* 1953; 153: 529–32.
42. Rodolico C, Toscano M, Autunno S, et al. Limb-girdle myasthenia: clinical, electrophysiological and morphological features in familial and autoimmune cases. *Neuromuscul Disord* 2002; 12: 964–69.
43. Nations SP, Wolfe GI, Amato AA, Jackson CE, Bryan WW, Barohn RJ. Distal myasthenia gravis. *Neurology* 1999; 52: 632–34.
44. Gregersen PK, Kosoy R, Lee AT, et al. Risk for myasthenia gravis maps to a (151) pro-ala change in TNIP1 and human leukocyte antigen-B*08. *Ann Neurol* 2012; 72: 927–35.
45. Renton AE, Piner HA, Provenzano C, et al. A genome-wide association study of myasthenia gravis. *JAMA Neurol* 2015; 72: 396–404.

46. Klein R, Marx A, Ströbel P, et al. Autoimmune associations and autoantibody screening show focused recognition in patient subgroups with generalized myasthenia gravis. *Hum Immunol* 2013; 74: 1184–93.
47. Maniaol AH, Elsais A, Lorentzen ÅR, et al. Late onset myasthenia gravis is associated with HLA DRB1*15:01 in the Norwegian population. *PLoS One* 2012; 7: e36603.
48. Skjei KL, Lennon VA, Kuntz NL. Muscle specific kinase autoimmune myasthenia gravis in children: a case series. *Neuromuscul Disord* 2013; 23: 874–82.
49. Bartoccioni E, Scuderi F, Augugiaro A, et al. HLA class II allele analysis in MuSK-positive myasthenia gravis suggests a role for DQ5. *Neurology* 2009; 72: 195–97.
50. Klooster R, Plomp JJ, Huijbers MG, et al. Muscle-specific kinase myasthenia gravis IgG4 autoantibodies cause severe neuromuscular junction dysfunction in mice. *Brain* 2012; 135: 1081–101.
51. Alahgholi-Hajibehzad M, Yilmaz V, Guisen-Parman Y, et al. Association of HLA-DR131*14,-DR131*16 and -DQB1*05 with MuSK-myasthenia gravis in patients from Turkey. *Hum Immunol* 2013; 74: 1633–35.
52. Higuchi O, Hamuo J, Motomura M, et al. Autoantibodies to low-density lipoprotein receptor-related protein 4 in myasthenia gravis. *Ann Neurol* 2011; 69: 418–22.
53. Zhang B, Tzartos JS, Viegas S, et al. Autoantibodies to lipoprotein-related protein 4 in patients with double-negative myasthenia gravis. *Arch Neurol* 2012; 69: 445–51.
54. Leite MI, Jacob S, Viegas S, et al. IgG1 antibodies to acetylcholine receptors in "seronegative" myasthenia gravis. *Brain* 2008; 131: 1940–52.
55. Cossins J, Belaya K, Zoltowska K, et al. The search for new antigenic targets in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 2013; 1275: 123–28.
56. Kerty E, Elsais A, Argov Z, Evoli A, Gilhus NE. EFNS/ENS guidelines for the treatment of ocular myasthenia gravis. *Eur J Neurol*; 2014: 21: 687–93.
57. Dale H. Pharmacology and nerve-endings (Walter Ernest Dixon Memorial Lecture): (Section of Therapeutics and Pharmacology). *Proc R Soc Med* 1935;28:319e32.
58. Pascuzzi RM. The edrophonium test. *Semin Neurol* 2003; 23: 83–88.
59. Ing EB, Ing SY, Ing T, Ramocki JA. The complication rate of edrophonium testing for suspected myasthenia gravis. *Can J Ophthalmol* 2000; 35: 141–44 85
60. Golnick KC, Pena R, Lee AG, Eggenberger ER. An ice test for the diagnosis of myasthenia gravis. *Ophthalmology* 1999; 106: 1282–86.
61. Meriggioli MN, Sanders DB. Advances in the diagnosis of neuromuscular disorders. *Am J Phys Med Rehabil* 2005; 84: 627–37.
62. Sanders DB, Howard JF, Johns TR. Single fiber electromyography in myasthenia gravis. *Neurology* 1979; 29: 68–76.

63. Oh SJ, Kim DE, Kuruoglu R, Bradley RJ, Dwyer D. Diagnostic sensitivity of the laboratory tests in myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 1992; 15: 720–24.
64. Lindstrom JM, Seybold ME, Lennon VA, Whittingham S, Duane DD. Antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis: prevalence, clinical correlates, and diagnostic value. *Neurology* 1976; 26: 1054–59.
65. Vincent A, Newsom-Davis J. Acetylcholine receptor antibody as a diagnostic test for myasthenia gravis: results in 153 validated cases and 2967 diagnostic assays. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985; 48: 1246–52.
66. Howard FM Jr, Lennon VA, et al. Clinical correlations of antibodies that bind, block, or modulate human acetylcholine receptors in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 1987; 505: 526–38.
67. Cikes N, Momoi MY, Williams CL, et al. Striational autoantibodies: quantitative detection by enzyme immunoassay in myasthenia gravis, thymoma, and recipients of D-penicillamine or allogeneic bone marrow. *Mayo Clin Proc* 1988; 63: 474–81.
68. McConville J, Farrugia ME, Beeson D, et al. Detection and characterization of MuSK antibodies in seronegative myasthenia gravis. *Ann Neurol* 2004; 55: 580–84.
69. Chagnac Y, Hadani M, Goldhammer Y. Myasthenic crisis after administration of iodinated contrast agent. *Neurology* 1985; 35: 1219–20.
70. Eliashiv S, Wirguin I, Brenner T, Argov Z. Aggravation of human and experimental myasthenia gravis by contrast media. *Neurology* 1990; 40: 1623–25.
71. Mehndiratta MM, Pandey S, Kuntzer T. Acetylcholinesterase inhibitor treatment for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; CD006986.
72. Nagane Y, Utsugisawa K, Obara D, et al. Efficacy of low-dose FK506 in the treatment of myasthenia gravis; a randomized pilot study. *Eur Neurol* 2005; 53: 146–50.
73. Hart IK, Sthasiam S, Sharshar T. Immunosuppressive agents for myasthenia gravis (review). *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD005224.
74. Jaretzki III A, Barohn RJ, Ernstoff RM et al. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 327–34.
75. Benatar M, Sanders DB, Wolfe GI, McDermott MP, Tawil R. Design of the efficacy of prednisone in the treatment of ocular myasthenia (EPITOME) trial. *Ann N Y Acad Sci* 2012; 1275: 17–22.
76. Benveniste O, Hilton-Jones D. The role of rituximab in the treatment of myasthenia gravis. *Eur Neurol Rev* 2010; 5: 95–100.
77. Pouwels S, Boer AD, Javaid MK, et al. Fracture rates in patients with myasthenia gravis; the general practice research database. *Osteoporos Int* 2013; 24: 467–76.

78. Marinkovic G, Kroon J, Hoogenboezem M, et al. Inhibition of GTPase rac1 in endothelium by 6-mercaptopurine results in immunosuppression in nonimmune cells; new target for an old drug. *J Immunol* 2014; 192: 4370–78.
79. Bromberg MB, Wald JJ, Forsheo DA, et al. Randomized trial of azathioprine or prednisone for initial immunosuppressive treatment of myasthenia gravis. *J Neurol Sci* 1997; 150: 59–62.
80. Palace J, Newsom-Davis J, Lecky B. A randomized double-blind trial of prednisolone alone or with azathioprine in myasthenia gravis. *Neurology* 1998; 50: 1778–83.
81. Norwood F, Dhanjal M, Hill M, et al. Myasthenia in pregnancy; best practice guidelines from a UK multispeciality working group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85: 538–43.
82. Sanders DB, Hart IK, Mantegazza R, et al. An international, phase III, randomized trial of mycophenolate mofetil in myasthenia gravis. *Neurology* 2008; 71: 400–06.
83. The Muscle Study Group. A trial of mycophenolate mofetil with prednisone as initial immunotherapy in myasthenia gravis. *Neurology* 2008; 71: 394–399.
84. Hehir MK, Burns TM, Alpers J, et al. Mycophenolate mofetil in AChR-antibody-positive myasthenia gravis; outcomes in 102 patients. *Muscle Nerve* 2010; 41: 593–98.
85. Maddison P, McConville J, Farrugia ME, et al. The use of rituximab in myasthenia gravis and Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82: 671–73.
86. Diaz-Manera J, Martinez-Hernandez E, Querol L, et al. Long-lasting treatment of rituximab in MuSK myasthenia. *Neurology* 2012; 78: 189–93.
87. Keung B, Robeson KR, DiCapua DB, et al. Long-term benefit of rituximab in MuSK autoantibody myasthenia gravis patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84: 1407–09.
88. Yi JS, DeCroos EC, Sanders DB et al. Prolonged B-cell depletion in MuSK myasthenia gravis following rituximab treatment. *Muscle Nerve* 2013; 48: 992–93.
89. Heckmann JM, Rawoot A, Bateman K, et al. A single-blinded trial of methotrexate versus azathioprine as steroid-sparing agents in generalized myasthenia gravis. *BMC Neurol* 2011; 11: 97.
90. Yoshikawa H, Kiuchi T, Saida T, et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled study of tacrolimus in myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82: 970–77.
91. Benatar M, Sanders D. The importance of studying history; lessons learnt from a trial of tacrolimus in myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82: 945.
92. Gronseth GH, Barohn RJ. Thymectomy for autoimmune myasthenia gravis (an evidence-based review). *Neurology* 2000; 55: 7–15.

93. Cea G, Benatar M, Verdugo RJ, Salinas RA. Thymectomy for nonthymomatous myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; cd008111.
94. Ye B, Tantal J-C, Li W, et al. Video-assisted thoracoscopic surgery versus robotic-assisted thoracoscopic surgery in the surgical treatment of Masaoka stage I thymoma. *World J Surg Oncol* 2013; 11: 157–62.
95. Liew WKM, Kang PB. Update on juvenile myasthenia gravis. *Curr Opin Pediatr* 2013; 25: 694–700.
96. Gajdos P, Chevret S, Toyka KV. Plasma exchange for generalized myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; CD002275.
97. Mandawat A, Kaminski H, Cutter G, et al. Comparative analysis of therapeutic options used for myasthenia gravis. *Ann Neurol* 2010; 68: 797–805.
98. Barth D, Nabavi N, Ng E, et al. Comparison of IVIg and PLEX in patients with myasthenia gravis. *Neurology* 2011; 76: 2017–23.
99. Gilhus NE. Acute treatment for myasthenia gravis. *Nat Rev Neurol* 2011; 7: 132–34.
100. Gajdos P, Chevret S, Toyka KV. Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; CD002277.
101. Chris Turner. A review of myasthenia gravis: Pathogenesis, clinical features and treatment. *Current Anaesthesia & Critical Care* (2007) 18, 15–23
102. Orsini B, Santelmo N et al, Comparative study for surgical management of thymectomy for non-thymomatous myasthenia gravis from the French national database EPITHOR. *Eur J Cardiothorac Surg* (2016) 1-5. Monroy Guerrero J, Núñez Orozco L. Síndrome de Landry-Guillain-Barré-Strohl. Una actualización. *Rev Mex Neuroci.* 2005; 6(3): 271-282

ANEXOS

Anexo 1. Hoja de recolección de datos

Evaluación del enfermo. Fecha de registro ____/____/____/

A. Variables demográficas.

Edad en años ____/ género (1 H/ 2 M) ____/

B. Factores del padecimiento y el paciente.

Edad del diagnóstico en años ____/ Edad de inicio de síntomas en años ____/, Número de crisis miasténicas antes de la timectomía ____/ Número de crisis miasténicas después de la timectomía ____/ Tiempo transcurrido desde inicio de sintomatología hasta realización de timectomía en años ____/ Diagnóstico histopatológico del tejido resecado en timectomía (1 timoma, 2 hiperplasia tímica, 3 timo residual, 4 sin tejido tímico, 5 timolipoma) ____/ Anticuerpos detectados (1 Autoanticuerpos contra el receptor de acetilcolina, 2 Anticuerpos contra la Cinasa músculo – específica, y 3 sin detección de anticuerpos) ____/ Enfermedades inmunológicas concomitantes (1 Hipotiroidismo, 2

Lupus eritematoso sistémico, 3 Vitíligo) ____/ Tratamiento inmunomodulador empleado antes de la timectomía (1 prednisona, 2 micofenolato de mofetilo, 3 azatioprina, 4 rituximab, 5 inmunoglobulina y 6 plasmaféresis)____/ Tratamiento inmunomodulador empleado después de la timectomía (1 prednisona, 2 micofenolato de mofetilo, 3 azatioprina, 4 rituximab, 5 inmunoglobulina y 6 plasmaféresis)____/, Dosis de piridostigmina antes de la timectomía en miligramos ____/ Dosis de piridostigmina después de la timectomía en miligramos a los 6 meses ____/, al año ____/, a los 2 años ____/ y a los 4 años ____/, Escala QMGS (del 0 al 39) ____/.

Escala validada por la Myasthenia Gravis Foundation of America Clinical Classification of Myasthenia Gravis (1 - Clase I Ocular, 2 - Clase II generalizada leve, 3 - Clase IIa con predominio de músculos axiales y de las extremidades, 4 - Clase IIb con predominio de músculos orofaríngeos y/o respiratorios, 5 - Clase III generalizada moderada; 6 - Clase IIIa con predominio de músculos axiales y de las extremidades, 7 - Clase IIIb con predominio de músculos orofaríngeos y/o respiratorios. 8 - Clase IV generalizada severa; 9 - Clase IVa con predominio de músculos axiales y de las extremidades, 10- Clase IVb con predominio de músculos orofaríngeos y/o respiratorios. 5 - Clase V intubación) ____/.

Anexo 2. Escala clinimétrica QMGS

Regiones de debilidad	Sin debilidad	Leve	Moderada	Severa	Puntaje
Grado	0	1	2	3	
Visión doble (Mirada lateral)Segundos	60	11 - 59	1 - 10	Espontánea	
Ptosis (Supraversion de la mirada) Segundos	60	11 – 59	1 - 10	Espontánea	
Músculos faciales	Cierre normal de los párpados	Completa, debilidad, alguna resistencia	Completa, sin resistencia	Incompleta	
Deglución de ½ taza de agua	Normal	Mínima tos o aclaramiento de la garganta	Tos severa, regurgitación nasal	No puede deglutir	
Hablar contando del 1 al 50 con volumen elevado	Sin debilidad hasta el no. 50	Disartria del no. 30 al 49	Disartria del No. 10 al 29	Disartria al No. 9	
Brazo derecho extendido 90°, seg.	240	90 – 239	10 – 89	0 – 9	
Brazo izquierdo extendido 90°, seg.	240	90 – 239	10 – 89	0 – 9	
Capacidad vital	≥80%	65 – 79%	50 – 64%	<50%	

forzada					
Prensión de mano derecha					
Hombre kg	≥45	15-44	5-14	0-4	
Mujer kg	≥30	10-29	5-9	0-4	
Prensión de mano izquierda					
Hombre kg	≥45	15-44	5-14	0-4	
Mujer kg	≥30	10-29	5-9	0-4	
Elevación de cabeza en supino 45% seg.	120	30-119	1-29	0	
Pierna derecha extendida 45-50% en supino, seg.	100	31-99	1-30	0	
Pierna izquierda extendida 45-50% en supino, seg.	100	31-99	1-30	0	
Puntaje total QMGS:					