



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



**FACULTAD DE MEDICINA**

DIVISIÓN ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN  
SALVADOR ZUBIRÁN

DEPARTAMENTO DE NEUROLOGÍA Y PSIQUIATRÍA

**AGUDIZACIÓN DE SINTOMAS Y SIGNOS DURANTE EL PERIODO MENSTRUAL EN MIASTENIA GRAVIS**

**TESIS**

PARA OBTENER EL GRADO DE  
**ESPECIALISTA EN NEUROLOGÍA**

PRESENTA:

**Dra. Jennefer Georgina Portillo Valle**

DIRECTORES DE TESIS:

**Dr. Erwin Chiquete Anaya**

CIUDAD DE MÉXICO

AGOSTO DE 2019



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

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

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

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

# AGUDIZACIÓN DE SINTOMAS Y SIGNOS DURANTE EL PERIODO MENSTRUAL EN MIASTENIA GRAVIS

---

DR. SERGIO PONCE DE LEÓN ROSALES

Director de Enseñanza

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

---

DR. CARLOS GERARDO CANTU BRITO

Jefe de Servicio

Departamento de Neurología y Psiquiatría

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

---

DR. ERWIN CHIQUETE ANAYA

Director de Tesis

Departamento de Neurología y Psiquiatría

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

---

DR. FELIPE VEGA BOADA

Profesor titular del curso de Neurología Clínica

Departamento de Neurología y Psiquiatría

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

## ÍNDICE

<b>1. RESUMEN</b>	.	.	.	.	.	.	.	.	.	<b>4</b>
<b>2. INTRODUCCIÓN</b>	.	.	.	.	.	.	.	.	.	<b>5</b>
<b>3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	.	.	.	.	.	.	.	.	.	<b>8</b>
<b>4. JUSTIFICACIÓN</b>	.	.	.	.	.	.	.	.	.	<b>9</b>
<b>5. HIPÓTESIS</b>	.	.	.	.	.	.	.	.	.	<b>10</b>
<b>6. OBJETIVOS</b>	.	.	.	.	.	.	.	.	.	<b>10</b>
<b>a. Objetivo primario y secundarios</b>	.	.	.	.	.	.	.	.	.	<b>10</b>
<b>7. DISEÑO DEL ESTUDIO Y MÉTODOS</b>	.	.	.	.	.	.	.	.	.	<b>11</b>
<b>a. Selección de casos.</b>	.	.	.	.	.	.	.	.	.	<b>11</b>
<b>b. Criterios de inclusión y exclusión</b>	.	.	.	.	.	.	.	.	.	<b>11</b>
<b>c. Definición de variables</b>	.	.	.	.	.	.	.	.	.	<b>12</b>
<b>d. Análisis estadístico</b>	.	.	.	.	.	.	.	.	.	<b>13</b>
<b>8. RESULTADOS</b>	.	.	.	.	.	.	.	.	.	<b>14</b>
<b>9. DISCUSIÓN</b>	.	.	.	.	.	.	.	.	.	<b>20</b>
<b>10. CONCLUSIONES</b>	.	.	.	.	.	.	.	.	.	<b>22</b>
<b>11. BIBLIOGRAFÍA</b>	.	.	.	.	.	.	.	.	.	<b>23</b>
<b>12. ANEXOS</b>	.	.	.	.	.	.	.	.	.	<b>24</b>

# 1. RESUMEN

## **Antecedentes:**

Más del 50% de las mujeres con Miastenia gravis (MG) pueden experimentar exacerbación de signos y síntomas de la enfermedad durante el periodo menstrual. Sin embargo, son escasos los informes científicos que abordan directamente este tópico, por lo que se desconoce sobre la magnitud de la exacerbación, duración de la misma y condicionantes de su presencia.

## **Objetivos:**

Determinar la frecuencia relativa de mujeres con MG que experimentan exacerbación de síntomas y signos durante el período menstrual.

## **Métodos:**

Estudio observacional, retrospectivo, en una base de datos del 2000-2019. Se contactó de manera telefónica y vía electrónica a pacientes seleccionadas de manera aleatoria, con diagnóstico de MG, que acuden al INNSZ para seguimiento y tratamiento de su enfermedad y se empleó un cuestionario estructurado y estandarizado de diseño propio, así como el cuestionario The Myasthenia Gravis Quality of Life 15 (MG-QOL15), a cada mujer participante para recabar información esencial sobre el estado clínico de la enfermedad antes, durante y después del periodos menstrual. Con un tamaño de muestra calculado por muestreo aleatorio simple de 93 participantes, con nivel de seguridad del 95%, precisión del 10% y prevalencia esperada de 67%.

## **Resultados:**

Se estudiaron 19 mujeres con diagnóstico de MG, en su mayoría con anticuerpos contra el receptor de acetilcolina positivos, crecimiento tímico anormal y clasificación Osserman IIb, de las cuales 73.7% presentaron agudización de síntomas y signos durante el período menstrual. Las principales manifestaciones clínicas identificadas fueron debilidad fluctuante, ptosis, diplopia y disfagia, y el 49% requirió ajuste terapéutico durante el periodo menstrual e impacto de forma negativa en su vida laboral y actividades sociales.

## **Conclusiones:**

El 73.7% de mujeres con MG que experimentan agudización de síntomas y signos durante el período menstrual.

## 2. INTRODUCCIÓN

La MG es una enfermedad autoinmune, mediada por anticuerpos contra el receptor nicotínico de acetilcolina (AChR) en la unión neuromuscular. Estudios epidemiológicos y clínicos sugieren que infecciones bacterianas pueden inducir la activación de enfermedades inmunológicas, esto se produce a través de la activación de células-T CD4+, lo cual puede ocurrir como una reacción cruzada con antígenos bacterianos. Las células-T permiten y modulan la síntesis de anticuerpos de alta afinidad hacia los AChR, estos anticuerpos producen pérdida y daño de los receptores, lo cual impide la transmisión neuromuscular. <sup>2</sup>

Más del 90% de pacientes con MG tienen anticuerpos anti-AChR séricos y algunos pacientes seronegativos pueden sintetizar otro tipo de anticuerpos patogénicos que de forma directa o indirecta afectan el número o función del AChR. Los anticuerpos anti-AChR incluyen diferentes tipos de IgG de cadena pesada o cadena ligera y por lo tanto realizan el reconocimiento por parte de estos anticuerpos hacia los epítopes de la subunidad- $\alpha$ , entre otros. El tipo de cadena pesada influye en la capacidad de producir falla neuromuscular y debilidad. El mecanismo patogénico se basa en el reconocimiento del epítope por parte de células T que posteriormente secretan citoquinas inflamatorias; IFN- $\gamma$  e IL-2. Esto acelera la degradación de AChR por modulación antigénica y produce la adhesión de complemento en la unión neuromuscular. <sup>2</sup>

Más del 70% de los pacientes con MG presenta hiperplasia folicular linfóide tímica, la cual contiene tejido linfóide y centros germinales activos que contienen una alta cantidad de células T maduras (CD4+/CD8- o CD4-/CD8+). El 10% de pacientes con MG presentan timomas y frecuentemente se encuentran rodeados por áreas de hiperplasia folicular linfóide. En el Timo el AChR puede ser el autoantígeno que desencadena la respuesta inmunológica en MG y este antígeno puede migrar a la periferia y activar células B anti-AChR en ganglios linfáticos y posteriormente producir síntomas generalizados de MG.<sup>2</sup>

### **Manifestaciones clínicas**

Esta enfermedad se caracteriza clínicamente por debilidad fatigable ocular, bulbar, respiratoria y de los músculos de las extremidades. Hasta dos tercios puede presentarse al inicio de la enfermedad con síntomas oculares entre estos ptosis, usualmente asimétrica o diplopía. Sin embargo, el 75 % de los pacientes pueden llegar a desarrollar debilidad generalizada en los primeros 2 a 3 años del diagnóstico

y cuando esto sucede hay una predilección por afectación bulbar (10-15%) caracterizado por disfagia, principalmente a líquidos por involucro de paladar blando. Puede asociarse a disartria flácida con características nasal, lingual o labial y disfonía. Algunos pueden presentar dificultad para el sostén cefálico por afectación de los músculos extensores del cuello y debilidad proximal de extremidades. La mayoría pueden llegar a presentar 1 exacerbación de los síntomas en el curso de su enfermedad y generalmente es desencadenado por infecciones, reducción de medicamentos dirigidos a la enfermedad, el uso de altas dosis de esteroides en los primeros 10-14 días, altas temperaturas o medicamentos que agravan síntomas de miastenia. Hasta un 40% de pacientes con MG puede llegar a tener debilidad de músculos respiratorios que posteriormente produce disnea, siendo un 15-20% de los casos clasificados como crisis miasténica con requerimiento de apoyo ventilatorio. La mortalidad en crisis miasténica es menor al 5% y generalmente es secundario a complicaciones. <sup>1</sup>

### **Papel de las hormonas sexuales en el estado clínico de la MG**

Ya se ha descrito previamente enfermedades neurológicas que pueden exacerbase durante el período menstrual, como epilepsia catamenial, la cual fue descrita en 1881 por William Gowers. Él publicó observaciones acerca del aumento de crisis en período peri-menstrual. El concepto de esto se basa principalmente en propiedades neuroactivas de hormonas esteroideas, la variación en los niveles de estas hormonas durante el período menstrual y la susceptibilidad de la actividad epiléptica hacia el efecto de las hormonas esteroideas.<sup>3</sup>

Otra de las enfermedades en la cual las hormonas esteroideas desempeñan un papel importante es la migraña catamenial, la cual se define como ataques de migraña sin aura que ocurren exclusivamente durante el período menstrual durante 2-3 ciclos consecutivos. Pueden ocurrir en -2 a +3 días del primer día de la menstruación y el diagnóstico se realiza con determinaciones durante mínimo 3 meses. Este es un padecimiento en el cual se ha visto que los estrógenos pueden desencadenar el inicio de la migraña y se ha demostrado que caídas en los niveles de estrógeno o niveles elevados crónicos de estrógenos pueden influenciar en la actividad trigeminal.<sup>4</sup>

En MG se ha observado remisión de síntomas de manera espontánea durante el embarazo y al inicio del ciclo ovulatorio, por lo cual se ha propuesto la posibilidad de exacerbación de los síntomas durante la fase de menstruación con atribuciones a cambios endocrinológicos.<sup>5</sup> Recordemos que el ciclo menstrual se divide en 3 estadios: fase folicular, la cual se caracteriza por el desarrollo de folículos en

los ovarios con la concomitante síntesis de andrógenos y estradiol, el período ovulatorio, en donde ocurre la elevación de Hormona luteinizante y GnRH que produce a la elevación de los niveles plasmáticos de estradiol por arriba de 150-200 pg/ml durante 36 a 48 h y posteriormente, la fase lútea caracterizada por la formación de un cuerpo amarillo responsable de la secreción de los estrógenos y progesterona para la maduración de otros folículos. Este cuerpo amarillo persiste durante aproximadamente 2 semanas, sin embargo cuando no hay fecundación se produce la menstruación secundario a la regresión del cuerpo lúteo lo cual disminuye paulatinamente los niveles plasmáticos de estrógenos, inhibina y progesterona.<sup>6</sup>

Recientemente se ha demostrado que los estrógenos pueden hacer a las mujeres mas susceptibles a desarrollar enfermedades autoinmunes, sobre todo por el papel que desempeñan en la respuesta humoral y celular. Durante el embarazo y la menstruación se ha visto que las hormonas esteroideas favorecen la polarización de la respuesta inmune a través de células Th2 e incluso se ha visto exacerbación de síntomas en MG tanto durante el embarazo como la menstruación, algo que puede incluso desaparecer posterior a la timectomía.<sup>6</sup>

Al analizar células epiteliales tímicas, se ha identificado menor expresión de  $\alpha$ -AChR y menor cantidad de HLA-DR en mujeres, dichas moléculas intervienen en el proceso de tolerabilidad (mecanismo capaz de tolerar células T CD4+ auto-reactivas) y esto puede deberse a la cantidad de estrógenos. Los estrógenos tienen efectos proinflamatorios como antiinflamatorios a través de la producción de citoquinas y regulación de células T. El B-17 estradiol inhibe la expresión de HLA-DR y  $\alpha$ -AChR en las células epiteliales del timo, lo cual sugiere que los estrógenos pueden alterar el proceso de tolerabilidad y favorecer un ambiente para una respuesta autoinmune contra AChR.<sup>6</sup>

### **3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Hasta un 50% de las mujeres con MG pueden experimentar exacerbación de signos y síntomas de la enfermedad durante el periodo menstrual. Sin embargo, son en realidad escasos los informes científicos que abordan directamente este tópico, por lo que se desconoce mucho de la información sobre la magnitud de la exacerbación, duración de la misma, condicionantes de su presencia, frecuencia relativa al resto de los periodos menstruales de cada mujer, relación con la estación del año y la temperatura ambiental, relación con la presencia de autoanticuerpos, la presencia de timo anormal, así como su relación con los esquemas de tratamiento. Estos datos sobre la implicación del ciclo menstrual en la exacerbación de la MG en mujeres mexicanas se desconocen del todo.

Conocer esta información podría tener implicaciones clínicas diversas. Es posible que mediante la educación a las pacientes con MG se limite la realización de intervenciones médicas innecesarias, como el ascenso de dosis o la suma de nuevos fármacos y hospitalizaciones, entre otras. De ser la exacerbación de la MG durante el periodo menstrual de magnitud importante, podrían diseñarse esquemas de manejo de rescate para emplearse específicamente durante el periodo de exacerbación. Además, conocer con mayor precisión la relación del periodo menstrual con el cambio en la clínica de la MG podría contribuir a conocer mejor la etiopatogenia de esta enfermedad.

## 4. JUSTIFICACIÓN

La MG es una enfermedad autoinmune con mayor prevalencia en el sexo femenino y teniendo en cuenta que se ha descrito previamente la exacerbación de síntomas y signos durante el embarazo y que existen otras enfermedades neurológicas que pueden exacerbarse durante el período menstrual, esto sugiere que dichos cambios en la sintomatología podrían estar influenciados por cambios endocrinológicos, por lo cual se sospecha que también se presente agudización de síntomas y signos de MG durante el período menstrual.

En 1897 se documentó por primera vez de manera formal los cambios en la sintomatología de pacientes miasténicas relacionados al período menstrual y se ha reportado en múltiples ocasiones casos de exacerbación de síntomas indicando que hasta un 34-50% de pacientes con MG pueden presentar deterioro clínico días previos a la menstruación.<sup>7</sup> En un estudio realizado en Israel con 53 pacientes, se evaluó la presencia de exacerbación de síntomas durante el período menstrual, entre ellos diplopía, ptosis, disartria, disfagia o debilidad fluctuante en extremidades y se determinó que el 67% de las pacientes presentó exacerbaciones 2 a 3 días previos al período menstrual e incluso los síntomas continuaron hasta el 3er o 4to día. De estas pacientes, el 80% presentaba anti-AChR y algunas de ellas requirieron aumento de las dosis de inhibidores de acetilcolinesterasa por la severidad de los síntomas.<sup>8</sup> Se sospecha que la elevación de estrógenos previo al período menstrual podría tener un papel en la respuesta humoral y celular a través de células T CD4+ con efecto en la producción de anti-AChR.<sup>6</sup>

Dado que hay otras enfermedades neurológicas que pueden agudizarse durante el período menstrual e incluso estas enfermedades están relacionadas a cambios endocrinológicos durante la menstruación, como la epilepsia catamenial y la migraña catamenial, es importante determinar la presencia de agudización de síntomas y signos de Miastenia Gravis durante el período menstrual para establecer una base de información y posteriormente dar un seguimiento y tratamiento adecuado en este tipo de pacientes, ya que esto puede tener un impacto en la calidad de vida, en los costos económicos secundarios al ausentismo laboral, en efectos adversos de medicamentos e incluso hospitalizaciones innecesarias.

## 5. HIPÓTESIS

Existirá exacerbación de síntomas y signos de la MG durante el período menstrual en al menos 30% de las mujeres evaluadas.

## 6. OBJETIVOS

### Objetivo principal

Determinar la frecuencia relativa de mujeres con MG que experimentan exacerbación de síntomas y signos durante el período menstrual.

### Objetivos Específicos:

- Reconocer las principales manifestaciones clínicas que se agudizan durante el período menstrual.
- Determinar el requerimiento de ajuste terapéutico durante el periodo menstrual.
- Describir la relación entre la historia de crecimiento tímico anormal y la probabilidad de presentar exacerbación de la MG durante el periodo menstrual.
- Identificar la presencia de anticuerpos séricos en nuestra muestra y su relación con la probabilidad de presentar exacerbación de la MG durante el periodo menstrual.
- Determinar si existe una relación entre la probabilidad de exacerbación durante el periodo menstrual con los cambios estacionales.
- Describir si existe una asociación entre la probabilidad de exacerbación durante el periodo menstrual con el tratamiento inmunomodulador de base.
- Identificar la frecuencia relativa de los periodos con exacerbación, en relación a la totalidad de los periodos menstruales durante un año.
- Determinar el ausentismo laboral secundario a la exacerbación de síntomas durante el periodo menstrual.

Establecer la clasificación de Osserman prevalente en nuestro universo.

## 7. DISEÑO DEL ESTUDIO Y MÉTODOS

Se realizará un estudio observacional, ambispectivo, en una base de datos del 2000-2019. Se contactará de manera telefónica y vía electrónica a pacientes seleccionadas de manera aleatoria, con diagnóstico de MG, que acuden al INNSZ para seguimiento y tratamiento de su enfermedad. Se empleará un cuestionario estructurado y estandarizado de diseño propio, así como el cuestionario The Myasthenia Gravis Quality of Life 15 (MG-QOL15), a cada mujer participante para recabar información esencial sobre el estado clínico de la enfermedad antes, durante y después de los periodos menstruales (ciclo menstrual propiamente dicho). Se arreglará una base de datos electrónica y estandarizada para el posterior análisis estadístico. Con un tamaño de muestra calculado por muestreo aleatorio simple de 93 participantes, con nivel de seguridad del 95%, precisión del 10% y prevalencia esperada de 67%.

### SELECCIÓN DE LOS CASOS

#### Criterios de Inclusión:

- Sujetos femeninas con diagnóstico de MG
- Sujetos en edades comprendidas entre 16-40 años con capacidad reproductiva
- Sujetos con MG Osserman I-IV

#### Criterios de Exclusión:

- Sujetos con diagnóstico de MG con remisión de síntomas que no requieran tratamiento con inhibidores de acetilcolinesterasa

### DEFINICIÓN DE VARIABLES

#### Características demográficas:

- **Edad.** Tiempo transcurrido de un individuo desde su nacimiento, corresponde a variable categórica cuantitativa discreta.
- **Sexo.** Conjunto de peculiaridades que caracterizan a los individuos de una especie dividiéndolos en masculino y femenino, corresponde a una variable categórica, cualitativa dicotómica.
- **Período menstrual.** Flujo sanguíneo por vía vaginal y que se presenta cuando es regular de forma periódica cada 28-30 días con una duración aproximada de 5 días secundario a la

regresión del cuerpo lúteo con disminución paulatina de niveles plasmáticos de estrógenos, inhibina y progesterona, corresponde a variable categórica, cualitativa dicotómica.

- **Clasificación Osserman.** Clasificación clínica definida como: Grado I ocular, Grado IIa generalizada leve sin alteración respiratoria, IIb Generalizada moderada-grave con comienzo gradual alteración de musculatura bulbar sin afectación respiratoria, Grado III Aguda fulminante con debilidad general aguda o subaguda y en menos de 6 meses afectación de la musculatura bulbar o respiratoria con pronóstico grave, Grado IV grave tardía con afectación generalizada grave tras años de miastenia en fases I o II. Corresponde a una variable categórica cualitativa.
- **Agudización de síntomas y signos miasténicos.** Presencia o deterioro de diplopía, ptosis, disartria, disfagia o debilidad fluctuante en extremidades, corresponde a variable categórica cualitativa.
- **Crecimiento tímico anormal.** La presencia de las siguientes:
  - Timoma.- Neoplasia del Timo que no presenta atipía del componente epitelial, mantiene las características histológicas del timo y puede estar extensamente infiltrado por linfocitos no neoplásicos, definido por biopsia patológica.
  - Hiperplasia folicular linfoide tímica.- Neoplasia del Timo que contienen tejido linfoide y centros germinales activos definido por biopsia patológica  
corresponde a variable categórica, cualitativa dicotómica.
- **Ajuste terapéutico.** Aumento de la dosis terapéutica de piridostigmina o prednisona. corresponde a variable categórica, cualitativa dicotómica.
- **Anticuerpos séricos.** Glucoproteínas del tipo gama globulina. Pueden encontrarse de forma soluble en la sangre y son producto del sistema inmunológico contra el receptor nicotínico de acetilcolina (AChR). Variable cualitativa dicotómica
- **Cambio estacional.** Periodos en los cuales ciertas condiciones climáticas, cantidad de luz solar y cambios meteorológicos se mantienen. México consta de primavera del 1 marzo hasta 31 mayo, verano 1 junio hasta 31 agosto, otoño 1 septiembre hasta 30 noviembre, invierno 1 diciembre hasta 28 febrero. Variable cualitativa.
- **Ausentismo laboral.** Abstención de la asistencia a un trabajo o de la realización de un deber. Variable cualitativa dicotómica

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos demográficos se presentarán como frecuencias relativas simples en la forma de porcentajes. Las variables cuantitativas continuas de distribución normal se analizarán como promedios y desviación estándar, mientras que las de distribución no paramétrica se presentarán como medianas con límites mínimo y máximo, o con rangos intercuartilares, según sea el caso. La prueba  $\chi^2$  de Pearson será usada para comparar las frecuencias de variables nominales cualitativas (i.e., frecuencias relativas). En la prueba  $\chi^2$  se empleará la corrección de Yates cuando la frecuencia de una calificación de alguna variable nominal en un grupo determinado (casillero de la tabla de 2x2) sea  $< 5$ , y la prueba exacta de Fisher cuando dicha frecuencia sea  $= 0$ . La prueba t de Student será usada en la comparación de variables cuantitativas continuas de distribución normal. La prueba U de Mann-Whitney será empleada en la comparación de medianas, para variables continuas no paramétricas entre 2 grupos, y la prueba de Kruskal-Wallis cuando se compare a  $>2$  grupos. Se usará la prueba de Pearson para evaluar la correlación lineal entre dos variables cuantitativas continuas y el valor resultante (rho de Pearson) será elevada al cuadrado para obtener el coeficiente de determinación. Todos los valores de p para comparaciones y correlaciones serán calculados a dos colas y considerados como significativos cuando  $p < 0.05$ . El paquete estadístico SPSS v24.0 será usado en todos los cálculos.

## 8. RESULTADOS

Hasta el momento se obtuvieron 19 mujeres de 468 pacientes obtenidos de los registros de MG en el INNSZ La media de edad fue de 30.7años, con una desviación estándar de 7.08 años.

En relación a las variables clínicas de la población analizada, el 52.6 % correspondían a una clasificación Osserman IIb, el 89% presentó anticuerpos séricos positivos y 73.7% con anomalías en el timo, en su mayoría persistencia tímica.

**Tabla 1. Clasificación de Osserman**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	1	1	5.3	5.3	5.3
	2A	8	42.1	42.1	47.4
	2B	10	52.6	52.6	100.0
	Total	19	100.0	100.0	

**Tabla 2. Anticuerpos séricos**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	negativo	2	10.5	10.5	10.5
	Positivo	17	89.5	89.5	100.0
	Total	19	100.0	100.0	

**Tabla. 3 Afectación timo**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido no	5	26.3	26.3	26.3
si	14	73.7	73.7	100.0
Total	19	100.0	100.0	

**Tabla. 4 Tipo de afectación en timo**

Afectación de Timo	frecuencia	Porcentaje
Persistencia de Timo	7	36.8
Hiperplasia Tímica	6	31.6
Timoma	2	10.5

El porcentaje de mujeres que presentó agudización de síntomas durante el periodo menstrual fue de 73.7 % en donde los síntomas y signos presentados fueron debilidad fluctuante (73.7%), diplopia (42.1%), ptosis (31.6%) y disfagia (26.3%), obteniendo puntaje medio en el cuestionario estandarizado de 7.52, con una desviación estandar de 5.84. Al igual evidenciaron afectación en su calidad de vida con obteniendo un puntaje medio en MG-QOL15 de 20.2 y desviación estandar de 11.9

**Tabla 5. Agudización de síntomas y signos durante el periodo menstrual**

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido no	5	26.3	26.3	26.3
si	14	73.7	73.7	100.0
Total	19	100.0	100.0	

Grafica no. 1 Agudización de síntomas y signos durante el periodo menstrual

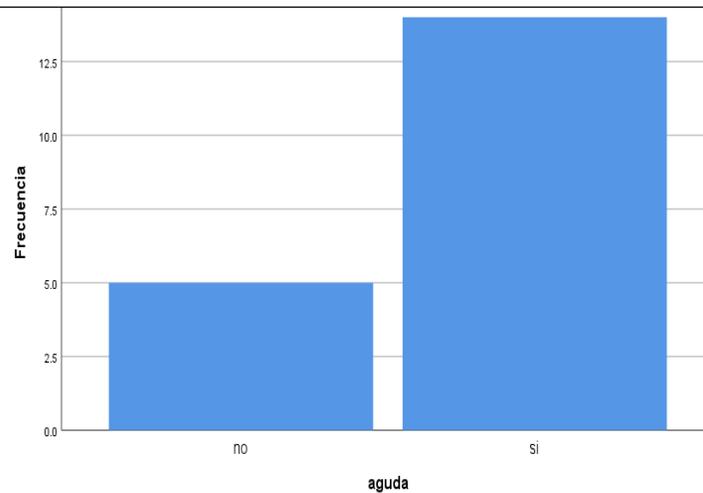


Tabla 6 . Sintomas y signos agudizados

	Diplopia	ptosis	disfagia	Debilidad extremidades
Frecuencia	8	6	5	14
Porcentaje	42.1	31.6	26.3	73.7

Tabla 7. Cuestionarios de agudización de síntomas

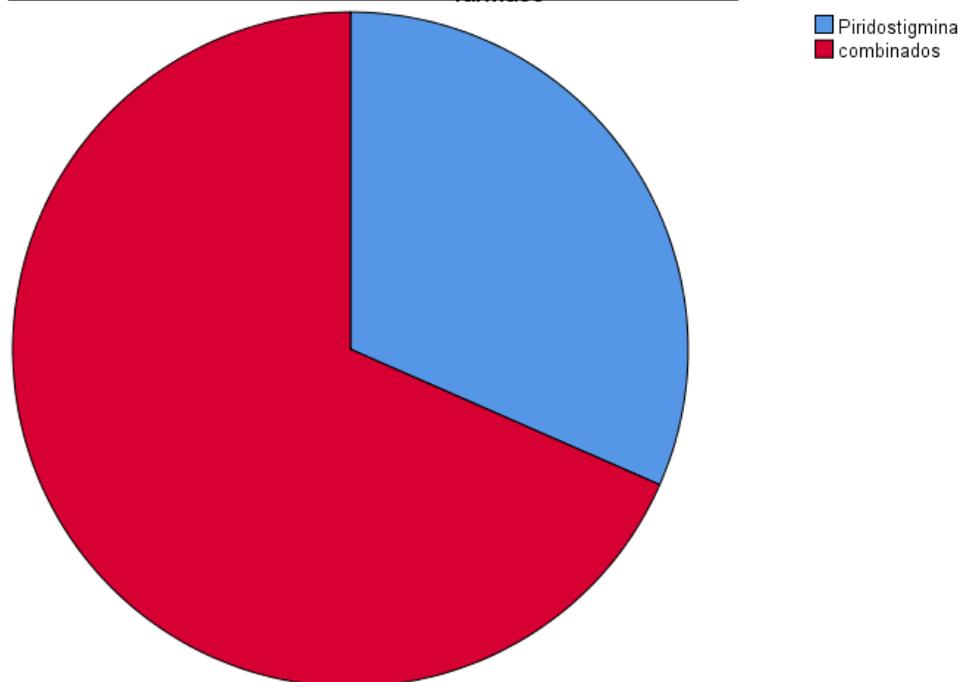
	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. Desviación
edad	19	20.00	40.00	30.7895	7.08346
Cuestionario 1 estandarizado	19	.00	19.00	7.5263	5.84398
MG-QOL15	19	2.00	44.00	20.2105	11.92373
N válido (por lista)	19				

En cuanto a la farmacoterapia establecida el 31.6% de las mujeres utilizaban unicamente piridostigmina, mientras la mayoría de la población, correspondiendo a 68.4% se encontraba con farmacoterapia combinada piridostigmina asociado a un inmunosupresor, ya sea azatioprina o prednisona. Se encontró que el 47.4 % de las mujeres aumenta la dosis de piridostigmina durante el periodo menstrual secundario a la agudización de síntomas.

**Tabla 8. Fármacoterapia establecida**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	Piridostigmina	6	31.6	31.6	31.6
	combinados	13	68.4	68.4	100.0
	Total	19	100.0	100.0	

**Grafica 2. Fármacoterapia establecida**



**Tabla 9. Aumento de medicamentos durante el periodo menstrual**

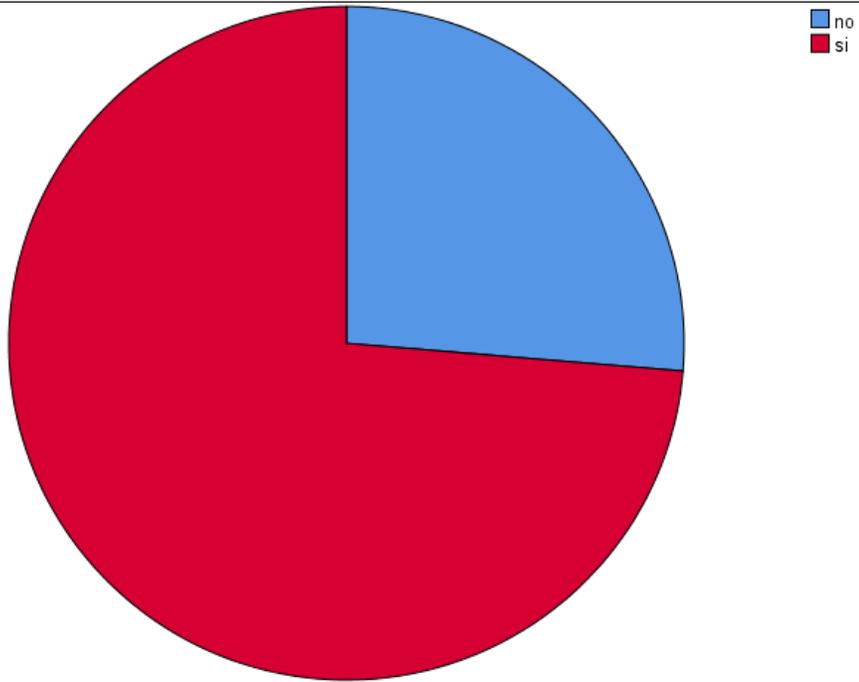
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	0	10	52.6	52.6	52.6
	piridostigmina	9	47.4	47.4	100.0
	Total	19	100.0	100.0	

En cuanto a la interferencia de la enfermedad durante el periodo menstrual con actividades sociales y desempeño laboral el 73.7% de las mujeres refirió tener algún tipo de problema, ya sea ausentismo laboral o actividades sociales o incluso planificación de actividades fuera del periodo menstrual .

**Tabla 10. Interferencia en desempeño laboral o actividades sociales**

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	no	5	26.3	26.3	26.3
	si	14	73.7	73.7	100.0
	Total	19	100.0	100.0	

**Grafica 3. Interferencia en desempeño laboral o actividades sociales**



## 9. DISCUSIÓN

Hasta el momento se obtuvieron 19 mujeres de 468 pacientes obtenidos de los registros de MG en el INNSZ La media de edad fue de 30.7 años, con una clasificación de Osserman IIB y en su mayoría con anticuerpos séricos positivos en un 89% lo cual se correlaciona con otras literaturas en donde más del 90% de pacientes con MG tienen anticuerpos anti-AChR séricos.<sup>2</sup> El 73.7% presentó historia de anomalías en el timo, lo cual se ha descrito previamente en donde más del 70% de los pacientes con MG presenta hiperplasia folicular linfocítica,<sup>2</sup> sin embargo en nuestro estudio únicamente se logró determinar la presencia de persistencia tímica.

El porcentaje de mujeres que presentó agudización de síntomas durante el periodo menstrual fue de 73.7%, lo cual es un porcentaje mayor a lo descrito en estudios anteriores, ya que en 1987 se estableció que el 34-50% de mujeres podían presentar exacerbación de los síntomas.<sup>7</sup> E incluso años posteriores se determinó que un 67% podían presentarlos.<sup>6</sup>

Los síntomas y signos presentados fueron debilidad fluctuante (73.7%), diplopia (42.1%), ptosis (31.6%) y disfagia (26.3%), obteniendo puntaje medio en el cuestionario estandarizado de 7.52, con una desviación estándar de 5.84 lo cual se correlaciona con estudios previos, en donde establecieron la presencia de diplopía, ptosis, disartria, disfagia o debilidad fluctuante en extremidades, sin embargo no contamos con los porcentajes.<sup>6</sup>

Al igual evidenciaron afectación en su calidad de vida con obteniendo un puntaje medio en MG-QOL15 de 20.2 y desviación estándar de 11.9

En cuanto a la farmacoterapia establecida el 31.6% de las mujeres utilizaban únicamente piridostigmina, mientras la mayoría de la población, correspondiendo a 68.4% se encontraba con farmacoterapia combinada piridostigmina asociado a un inmunosupresor, ya sea azatioprina o prednisona. Se encontró que el 47.4% de las mujeres aumenta la dosis de piridostigmina durante el periodo menstrual secundario a la agudización de síntomas.

En cuanto a la interferencia de la enfermedad durante el periodo menstrual con actividades sociales y desempeño laboral el 73.7% de las mujeres refirió tener algún tipo de problema, ya sea ausentismo laboral o actividades sociales o incluso planificación de actividades fuera del periodo menstrual. Lo cual se vio reflejado en el cuestionario MG-QOL15 dado que se obtuvo una media en el puntaje de 20.2, lo cual refleja afectación en su calidad de vida. Esto es importante dado que no se había establecido en estudios previos y nos indica la importancia de realizar cambios preestablecidos en la

farmacoterapia días previos y posteriores al periodo menstrual para poder mejorar su vida laboral y calidad de vida.

## 10.CONCLUSIONES

1. Se estableció que el 73.7% de las mujeres con MG presentan agudización de síntomas durante el periodo menstrual.
2. Se determinó que las principales manifestaciones clínicas que se agudizan durante el período menstrual fueron debilidad fluctuante (73.7%), diplopia (42.1%), ptosis (31.6%) y disfagia (26.3%)
3. El 47.4% de las mujeres requiere ajuste terapéutico durante el periodo menstrual, aumentando dosis de piridostigmina.
4. Se encontró una relación entre la historia de crecimiento tímico anormal y la probabilidad de presentar exacerbación de la MG durante el periodo menstrual, la mayoría de las mujeres (73.7%) presentó persistencia del timo.
5. Se identificó la presencia de anticuerpos séricos en nuestra muestra en un 89%
6. El 73.7% de las mujeres refirió tener interferencia de la enfermedad durante el periodo menstrual con actividades sociales y desempeño laboral.
7. La clasificación de Osserman prevalente en nuestro universo es IIb

## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. Michael K. Hehir, MDa,\* , Nicholas J. Silvestri Md. Generalized Myasthenia Gravis Classification, Clinical Presentation, Natural History, and Epidemiology.pdf. *Neurol Clin.* 2018;36:253-260. doi:10.1016/j.ncl.2018.01.002
2. Kaminski H, Kusner L. *Myasthenia Gravis and Related Disorders*. 1st ed. (Tarsy D, ed.). Totowa, New Jersey: Human Press Inc.; 2003.
3. Herzog AG. Catamenial epilepsy: Update on prevalence, pathophysiology and treatment from the findings of the NIH Progesterone Treatment Trial. *Seizure.* 2015;28:18-25. doi:10.1016/j.seizure.2015.02.024
4. Mathew PG, Dun EC. A cyclic pain: The pathophysiology and treatment of menstrualmigraine. Obstetrical and gynecological survey. *Pediatr Emerg Care.* 2017;33(10):698-699. doi:10.1097/01.pec.0000526501.56374.ae
5. Guyton A. *Tratado de Fisiologia Medica*. 13a ed.; 2011. doi:10.1017/CBO9781107415324.004
6. Dragin N, Nancy P, Villegas J, Roussin R, Le Panse R, Berrih-Aknin S. Balance between Estrogens and Proinflammatory Cytokines Regulates Chemokine Production Involved in Thymic Germinal Center Formation. *Sci Rep.* 2017;7(1):1-13. doi:10.1038/s41598-017-08631-5
7. Vijayan N, Vijayan VK, Dreyfus PM. Acetylcholinesterase activity and menstrual remissions in myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1977;40(11):1060-1065. doi:10.1136/jnnp.40.11.1060
8. Leker RR, Karni A, Abramsky O. Exacerbation of myasthenia gravis during the menstrual period. 1998;156(April 1997):107-111.
9. Barnett C, Herbelin L, Dimachkie MM, Barohn RJ. Measuring Clinical Treatment Response in Myasthenia Gravis. *Neurol Clin.* 2018;36(2):339-353. doi:10.1016/j.ncl.2018.01.006
10. Burns TM, Grouse CK, Conaway MR, et al. Construct and concurrent validation of the MG-QOL15 in the practice setting. *Muscle and Nerve.* 2010;41(2):219-226. doi:10.1002/mus.21609

## 9. ANEXOS



Nombre:

Registro

Edad:

No. de boleta

### CUESTIONARIO 1

#### Agudización de síntomas y signos durante el período menstrual en Miastenia Gravis (Anexo 1)

1. ¿Tengo anticuerpos acetilcolinestrasa en sangre positivos?  
Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_
2. ¿Tengo o tuve crecimiento persistencia de timo?  
Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_
3. ¿Tengo o tuve crecimiento tímico anormal (timoma o hiperplasia)?  
Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_
4. ¿Siento que mis síntomas empeoran antes, durante o después de mi período menstrual (días de sangrado)?  
Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_
5. ¿Qué tan frecuente es que yo empeore antes, durante o después de cada ciclo menstrual?  
Nunca \_\_\_\_\_ Algunas veces \_\_\_\_\_ La mayoría de las veces \_\_\_\_\_ Siempre \_\_\_\_\_
6. ¿Presento visión doble o se acentúa mi visión doble durante mi período menstrual?  
Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_
7. ¿Tengo mayor dificultad para enfocar mi vista o para leer durante mi período menstrual?  
Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_
8. ¿Presento caída de mi párpado o párpados durante mi período menstrual?  
Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_
9. ¿Se me dificulta pasar los alimentos durante mi período menstrual?  
Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_
10. ¿Presento tos al tomar líquidos durante mi período menstrual?  
Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_
11. ¿Tengo dificultad para pronunciar palabras o hablar adecuadamente durante mi período menstrual?  
Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_
12. ¿Tengo dificultad para caminar durante mi período menstrual?  
Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_
13. ¿Tengo dificultad para manejar un coche durante mi período menstrual?  
Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

14. ¿Tengo dificultad para realizar mi aseo personal durante mi período menstrual?  
Si \_\_\_\_\_ No\_\_\_\_\_
15. ¿Tengo más debilidad en mis brazos o piernas durante mi período menstrual?  
Si \_\_\_\_\_ No\_\_\_\_\_
16. ¿Falto al trabajo o actividades sociales por mis síntomas secundarios a mi enfermedad durante mi período menstrual?  
Si \_\_\_\_\_ No\_\_\_\_\_
17. ¿Prefiero no planificar actividades sociales fuera de mi período menstrual ya que por lo general me siento más fatigada?  
Si \_\_\_\_\_ No\_\_\_\_\_
18. ¿Siento que mi desempeño en el trabajo disminuye secundario a mi fatiga durante mi período menstrual?  
Si \_\_\_\_\_ No\_\_\_\_\_
19. ¿Tomo tabletas extra de piridostigmina, o aumento la dosis de piridostigmina durante mi período menstrual?  
Si \_\_\_\_\_ No\_\_\_\_\_
20. ¿Tomo tabletas extra de prednisona, o aumento la dosis de prednisona durante mi período menstrual?  
Si \_\_\_\_\_ No\_\_\_\_\_



Nombre:

Registro

No. De boleta

## Cuestionario MG-QOL15 (Anexo 2) <sup>(9)</sup>

Por favor indique qué tan cierta es la afirmación para Usted (en las últimas 4 semanas)	En absoluto	Un poco	Algo	Bastante	Muchísimo
	0	1	2	3	4
1. Estoy frustrado(a) por mi condición.					
2. Tengo problemas para usar mis ojos.					
3. Tengo problemas para comer.					
4. He limitado mi actividad social por mi condición.					
5. Mi condición limita mi capacidad para disfrutar pasatiempos y actividades divertidas.					
6. Tengo problemas para resolver las necesidades de mi familia.					
7. Debo ajustar mis planes a mi condición.					
8. Mi capacidad de trabajar y estatus laboral se han afectado negativamente.					
9. Tengo dificultades para hablar.					
10. Tengo dificultades para conducir.					
11. Estoy deprimido(a) por mi condición.					
12. Tengo problemas para caminar.					
13. Tengo problemas para asistir a lugares públicos.					
14. Estoy abrumado(a) por mi condición.					
15. Tengo problemas para realizar mis actividades de aseo personal.					
<b>Puntaje total MG-QOL15</b>					





Nombre: \_\_\_\_\_

Registro \_\_\_\_\_

No. de boleta \_\_\_\_\_

## **BOLETA DE RECOLECCIÓN DE DATOS (primera etapa)**

### **Agudización de síntomas y signos durante el período menstrual en Miastenia Gravis (Anexo 4)**

1. Edad: \_\_\_\_\_
  
2. Clasificación de Osserman: GI \_\_\_\_\_ GIIa \_\_\_\_\_ GIIb \_\_\_\_\_ GIII \_\_\_\_\_ GIV \_\_\_\_\_
  
3. Anticuerpos séricos: Positivos \_\_\_\_\_ : AChR \_\_\_\_\_ MUSK \_\_\_\_\_  
Negativos \_\_\_\_\_
  
4. Crecimiento tímico anormal : Si \_\_\_\_\_ : Timoma \_\_\_\_\_ Hiperplasia tímica \_\_\_\_\_  
Persistencia del timo \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_
  
5. Agudización de síntomas y signos durante período menstrual: Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_  
Puntaje en el cuestionario \_\_\_\_\_
  
6. Síntomas agudizados durante el período menstrual:  
Diplopía \_\_\_\_\_  
Ptosis \_\_\_\_\_  
Disfagia \_\_\_\_\_  
Disartria \_\_\_\_\_  
Debilidad fluctuante en extremidades \_\_\_\_\_
  
7. Farmacoterapia establecida:  
Prednisona \_\_\_\_\_ Azatioprina \_\_\_\_\_ piridostigmina \_\_\_\_\_
  
8. Aumento de fármacos durante agudización de síntomas:  
Prednisona \_\_\_\_\_ Azatioprina \_\_\_\_\_ piridostigmina \_\_\_\_\_
  
9. Interferencia en desempeño laboral o actividades sociales: Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_
  
10. Puntaje en MG-QOL15: \_\_\_\_\_