



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

CENTRO MÉDICO NACIONAL DE OCCIDENTE
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE PEDIATRÍA



TÍTULO

EVOLUCIÓN CLÍNICA Y FARMACOLÓGICA DURANTE 5 AÑOS EN PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON MIASTENIA GRAVIS JUVENIL
POSTERIOR A TIMECTOMÍA EN 2012-2016 EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL.

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA SUBESPECIALIDAD DE:

“NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA”

PRESENTA:

DRA. ANAMARÍA GUTIÉRREZ MATEOS

RESIDENTE DE SEGUNDO AÑO DE NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA

DIRECTOR DE TESIS:

DR. GERARDO ENRIQUE CORDERO ROBLES

ASESOR TEÓRICO:

DRA. CARMEN LETICIA SANTANA CÁRDENAS

ASESOR METODOLÓGICO:

DRA. ROSA ORTEGA CORTÉS

GUADALAJARA, JALISCO, MÉXICO.

FEBRERO 2022



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.



GOBIERNO DE
MÉXICO



DIRECCIÓN DE OPERACIÓN Y EVALUACIÓN
Unidad de Comunicación Social

DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD

AUTORIZACIÓN

COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN Y COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

R-2021-1302-063

En virtud de haber terminado de manera satisfactoria su tesis y contar con el aval de su director de tesis para obtener el grado de especialista en:

NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA

SE AUTORIZA LA IMPRESIÓN DE TESIS DEL ALUMNO.

ANAMARÍA GUTIÉRREZ MATEOS

“EVOLUCIÓN CLÍNICA Y FARMACOLÓGICA DURANTE 5 AÑOS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON MIASTENIA GRAVIS JUVENIL POSTERIOR A TIMECTOMÍA EN 2012-2016 EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL”.

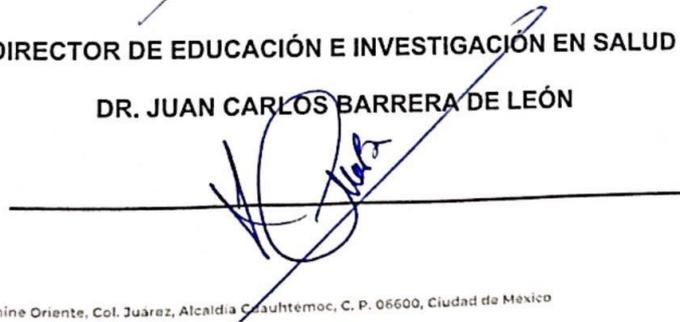
DIRECTOR DE TESIS

DR. GERARDO ENRIQUE CORDERO ROBLES


Dr. Gerardo Enrique Cordero Robles
NEURÓLOGO PEDIÁTRICO
Ced. 5907219
Mat. 99144364

DIRECTOR DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD

DR. JUAN CARLOS BARRERA DE LEÓN





Abreviaturas

ACh: Acetilcolina

AChE: Acetilcolinesterasa

AChR: Receptor de Acetilcolina

AC -AChR: Anticuerpos Anti Receptor de Acetilcolina

CBA: Ensayos celulares

ChAT: Colina - Acetiltransferasa

CHT1: Transportador de Colina de Alta Afinidad

EPP: Potencial de Placa Terminal

FAMG: Fundación Americana de Miastenia Gravis

GWAS: Genome- Wide Association Studies

IVIG: Inmunoglobulina Intravenosa

MGJ: Miastenia Gravis Juvenil

LES: Lupus Eritematoso Sistémico

LRP4: Proteína 4 Relacionada con el Receptor de Lipoproteínas de Baja Densidad

MAC: Complejo de Ataque a la Membrana.

MEPP: Potencial de Placa Terminal en Miniatura

MG: Miastenia Gravis

MuSK: Quinasa específica de músculo

OMG: Miastenia Gravis Ocular

PLEX: Plasmaféresis

RIA: Radioinmunoprecipitación

VACHT: Transportador vesicular de ACh

VATS: Cirugía Torácica Video Asistida

UMAE HP CMNO: Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría
Centro Médico Nacional de Occidente

Contenido

| | |
|---|----|
| Resumen | 6 |
| Marco teórico | 7 |
| Introducción | 7 |
| Definición y características | 7 |
| Unión neuromuscular y Transmisión neuromuscular | 7 |
| Patogenia Miastenia Gravis | 8 |
| Mecanismos de los anticuerpos MuSK | 9 |
| Grupo Seronegativo | 10 |
| Cuadro Clínico | 11 |
| Miastenia Gravis Ocular (OMG) o Forma Ocular Pura | 11 |
| Miastenia Gravis Generalizada | 12 |
| Fenotipo en serología positiva para anticuerpos MuSK | 12 |
| Diagnóstico | 13 |
| Prueba bolsa de hielo | 13 |
| "Prueba de Bienfang" o prueba de cierre forzado de párpados | 14 |
| Prueba de cloruro de edrofonio (Test de Tensilon) | 14 |
| Estudios electrofisiológicos | 16 |
| Determinación de anticuerpos | 17 |
| Coexistencia con otras enfermedades autoinmunes | 18 |
| Tratamiento | 20 |
| Concepto y evolución histórica de la timectomía | 22 |
| Timectomía y aumento del riesgo de enfermedades autoinmunes | 25 |
| Justificación | 30 |
| Planteamiento del problema | 31 |
| Objetivo general | 31 |
| Objetivos específicos | 31 |
| Material y Métodos | 32 |
| Diseño del estudio | 32 |
| Lugar dónde se realizó el estudio | 32 |
| Universo de trabajo | 32 |
| Población de estudio | 32 |
| Temporalidad | 32 |

| | |
|--|----|
| Criterios de selección | 33 |
| Inclusión | 33 |
| Exclusión | 33 |
| Cálculo del tamaño de muestra | 33 |
| Muestreo | 33 |
| Variables de estudio | 34 |
| Recolección de la muestra | 35 |
| Desarrollo Del Proyecto | 35 |
| Análisis estadístico y procesamiento de los datos | 35 |
| Aspectos éticos considerados | 36 |
| Recursos, financiamiento y factibilidad | 38 |
| Resultados | 39 |
| Discusión | 54 |
| Conclusiones | 55 |
| Referencias bibliográficas | 57 |
| Bibliografía | 64 |
| Anexos | 65 |
| Instrumento de medición protocolo MGJ (anexo 1) | 65 |
| Solicitud de Dispensa de consentimiento informado (anexo 2) | 68 |
| Carta de confidencialidad (anexo 3) | 69 |
| Dictamen de aprobado (anexo 4) | 70 |

Resumen

Título: Evolución clínica y farmacológica durante 5 años en pacientes pediátricos con miastenia gravis juvenil posterior a timectomía en 2012-2016 en un hospital de tercer nivel.

Antecedentes: La Miastenia Gravis Juvenil es un trastorno autoinmune que se manifiesta con fatiga muscular antes de los 19 años su etiología obedece a la generación de autoanticuerpos contra objetivos como el Receptor de Acetil colina (AChR) y la quinasa específica de músculo (MuSK) la proteína de membrana relacionada con el receptor 4 (LRP-4). De estos pacientes el 70% tiene hiperplasia folicular, 15% tiene timomas y el resto tiene timos histológicamente normales. La Timectomía como tratamiento definitivo encuentra su base en las células T reguladoras CD4 + CD25 + que son de origen tímico y están involucradas en enfermedades autoinmunes son particularmente abundantes en el timo, apoyando la idea de que la auto sensibilización de las células T en la MG tiene lugar en este órgano y al extraerlo puede inducir la remisión de la enfermedad o la disminución de la debilidad y uso de fármacos inmunodepresores.

Objetivo: Describir la evolución clínica y farmacológica durante 5 años en pacientes pediátricos con miastenia gravis juvenil posterior a timectomía en 2012-2016 en un hospital de tercer nivel UMAE HP CMNO

Material y Métodos: Estudio Retrospectivo

Lugar dónde se realiza el estudio: Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente IMSS, en Guadalajara, Jalisco, México.

Temporalidad: 1 de enero de 2012 a 31 de diciembre de 2016.

Variabes: Estadio en Clasificación de Osserman antes y después de la Timectomía, Clasificación FAMG Estado de tratamiento, Clasificación FAMG estado post Timectomía, Enfermedad autoinmune concomitante, datos sociodemográficos, Clasificación FAMG Timectomía.

Recursos e infraestructura: Expedientes almacenados en el archivo clínico de Centro Médico Nacional de Occidente UMAE Pediatría.

Resultados y conclusiones: Al momento del diagnóstico 60% de la muestra presento síntomas generalizados, 5 años posterior a la timectomía solo 17% de los pacientes presentaban síntomas generalizados, obteniendo una reducción de síntomas generalizados en un 43%. posterior a timectomía, el 30% de la población estudiada se mantuvo en remisión farmacológica estable, 43% de los pacientes usa inhibidores de la acetilcolinesterasa.

Palabras clave: Miastenia Gravis Juvenil, Timectomía.

Marco teórico

Introducción

El nombre miastenia es una combinación de griego y latín que significa debilidad grave, la miastenia gravis juvenil es un trastorno autoinmune que se manifiesta con fatiga muscular antes de los 19 años, aunque se puede presentar desde el año de edad, su etiología obedece a la generación de autoanticuerpos contra objetivos como el receptor de acetilcolina (AChR) y la quinasa específica de músculo (MuSK), que conducen a disminución de la actividad de AChR a través de lisis de la membrana postsináptica mediada por complemento, mayor tasa de degradación del receptor y la inhibición directa de la actividad. Otra diana es la proteína de membrana relacionada con el receptor 4 (LRP-4). **(1)**

La miastenia gravis juvenil corresponde al 15% de los casos de miastenia gravis total en caucásicos y hasta un 50% de la población total con miastenia gravis en asiáticos, su incidencia se estima en a 5 pacientes por 100000 habitantes. En México se desconoce su incidencia y prevalencia. **(2)**

Según la edad de aparición, la miastenia gravis juvenil se subdivide en: prepúber y pospúber, el grupo pospuberal comparte la epidemiología, características clínicas y de laboratorio del adulto joven, el grupo prepuberal presenta una serie de particularidades; mayor tasa de seronegativos (36-50%), mayor proporción de manifestaciones oculares, mayor tasa de remisión, especialmente para la forma ocular, igual proporción de sexos. **(3)**

Definición y características

Unión neuromuscular y Transmisión neuromuscular

Las uniones neuromusculares son sinapsis químicas altamente especializadas que permiten a los nervios motores transmitir sus señales a las fibras del músculo objetivo. El proceso de transmisión neuromuscular implica la liberación de vesículas del neurotransmisor acetilcolina (ACh) de la membrana plasmática presináptica, la unión de la ACh activa el ligando AChR en la superficie de la fibra muscular y la apertura de canales y el flujo de corriente hacia la fibra muscular lo que conduce a la despolarización y apertura de canales de sodio dependientes de voltaje, provocando el inicio de un potencial de acción y la contracción de la fibra muscular. **(4)**

La Acetilcolinesterasa (AChE) se encuentra en la porción postsináptica de la lámina basal, y rápidamente inactiva la ACh liberada de la membrana presináptica, su función es disminuir rápidamente la concentración de ACh y detener la neurotransmisión.

Estos procesos se dan cuando la integridad estructural de la unión neuromuscular se conserva, y su formación requiere la orquestación de varios niveles de organización.

Se requiere alta densidad de receptores de acetilcolina en la unión neuromuscular para iniciar un potencial de acción. Esta agrupación de AChR se encuentran controlados por proteínas postsinápticas clave: el derivado del proteoglicano agrina, el correceptor LRP4 y el músculo-receptor específico de tirosina quinasa MuSK. **(5)**

Estas proteínas interactúan con múltiples moléculas de señalización dentro del músculo, incluyendo rapsyn y Dok-7 para formar un complejo multiproteína que permite la diferenciación de la membrana postsináptica.

La arborización del terminal del axón motor en la membrana plasmática presináptica tiene sus propias familias de proteínas. El complejo SNARE y sinaptotagmina 2 asociados controlan el acoplamiento, cebado y fusión de vesículas sinápticas en la exocitosis dependiente de calcio de ACh.

Los procesos de síntesis de ACh en la membrana plasmática presináptica y su posterior concentración en vesículas sinápticas están mediadas por colina - acetiltransferasa (ChAT) y el transportador vesicular de ACh (VAChT), respectivamente. El transportador de colina de alta afinidad (CHT1) asegura que la síntesis de ACh pueda ocurrir incluso en condiciones de alta demanda. La terminal nerviosa presináptica está envuelta por la célula terminal de Schwann, que promueve desarrollo y estabilidad de la unión neuromuscular. **(6)**

Patogenia Miastenia Gravis

La miastenia gravis (MG) es un modelo de enfermedad mediada por autoanticuerpos, en el 85% de los pacientes con debilidad muscular generalizada y en el 50% de aquellos con afectación puramente ocular se encuentran anticuerpos contra el receptor de acetilcolina (AChR).

Los autoanticuerpos AChR son principalmente de los subtipos IgG1 y 3, dan como resultado la activación de la vía clásica del complemento con el ensamblaje del complejo de ataque a la membrana. (MAC) **(7)**

La entrada de calcio a través del MAC causa daño local a la membrana, con liberación de restos de membrana que contienen AChR en la hendidura sináptica. La membrana postsináptica dañada muestra una respuesta disminuida a la acetilcolina, medida electrofisiológicamente por amplitudes reducidas de Potencial de Placa Terminal (EPP) y Potencial de Placa Terminal en Miniatura (mEPP).

En menor medida, el complemento también causa una pérdida de los canales de sodio activados por voltaje, que se ubican en los pliegues secundarios, elevando el umbral que el EPP debe alcanzar para desencadenar el potencial de acción muscular.

El ataque del complemento daña tanto la membrana postsináptica que contiene el AChR (reduciendo la sensibilidad a la acetilcolina) y el número de canales de sodio dependientes de voltaje (elevando el umbral para el potencial de acción muscular). La pérdida resultante de AChR en la unión neuromuscular altera la transmisión neuromuscular lo que se traduce clínicamente en fatiga y debilidad muscular. **(8)**

El estudio Genome- Wide Association Studies (GWAS) incluye a 649 pacientes del norte de Europa que cursaron con miastenia gravis AC- AChR seropositivos y confirmaron asociaciones de AC - AChR con la región HLA clase 1 (específicamente HLA-B * 08) y con la "proteína tirosina fosfatasa receptor tipo 22" (PTPN22) gen 21. El mismo estudio identificó una asociación con el gen de la "proteína 1 que interactúa con TNFAIP3" (TNIP1).

Este estudio comparó dos grupos de miastenia gravis de inicio temprano (< 50 años) y tardío (>50 años) Ambos grupos estaban asociados con el locus HLA clase 2 (aunque con distintos haplotipos) y con el gen de la "proteína 4 asociada a linfocitos T citotóxicos" (CTLA4, una proteína de la membrana de las células T previamente implicada en enfermedades autoinmunes).

El grupo de MG de aparición tardía mostró específicamente una fuerte asociación con la superfamilia del receptor 4 del factor de necrosis tumoral, miembro 11a, activador de NF- κ B '(TNFRSF11A), que codifica una proteína involucrada en interacciones entre células dendríticas y células T. **(9)**

Mecanismos de los anticuerpos MuSK

Una minoría de pacientes, presenta autoanticuerpos contra quinasa específica de músculo (MuSK), esta es una quinasa receptora de tirosina transmembrana que es crucial para el desarrollo y mantenimiento de Grupos de AChR en la unión neuromuscular. **(10)**

La mayor parte de MuSK en el plasma de pacientes con MG es de el subtipo IgG4, con títulos relativamente bajos para IgG1, esto es interesante porque la subclase IgG4 carece de las propiedades complementarias de IgG1 y se considera funcionalmente monovalente.

El daño de la placa terminal por el anticuerpo MuSK no parecen depender de la inmunopatología clásica ni, a los mecanismos de modulación antigénica que impulsan los AC -AChR. En la miastenia gravis debida a MuSK no hubo un aumento adaptativo en el número de acetilcolina liberada por la terminal nerviosa. La falla de la compensación presináptica explica por qué MG MuSK+ causa mayor debilidad en comparación con los pacientes con MG AC – AChR +. **(11)**

MuSK se encuentra en la membrana postsináptica de la unión neuromuscular, junto con AChR. La función de la proteína tirosina quinasa de MuSK se activa

cuando la agrina, un proteoglicano de la terminal nerviosa, se une a MuSK a través del correceptor "proteína 4 relacionada con el receptor de lipoproteínas de baja densidad" (LRP4). **(12)**

Anticuerpos MuSK de pacientes con MG se unen a las regiones similares a Ig en el dominio MuSK, bloqueando así el ensamblaje y la activación del complejo agrina-LRP4-MuSK que culmina en la falla de la transmisión neuromuscular. **(13)**

Los autoanticuerpos, que son principalmente del tipo IgG4, bloquean la activación natural de MuSK, lo que lleva a la pérdida progresiva de AChR de la placa terminal del motor y falla sináptica. **(14)**

La proteína intracelular Dok7 se une y estabiliza el dímero MuSK, mejorando así la actividad tirosina quinasa de MuSK. **(15)**

Los anticuerpos IgG1-3 MuSK también podrían activar el complemento y afectar selectivamente a ciertos grupos de músculos, por ejemplo, aquellos con una expresión especialmente alta de MuSK, o donde los reguladores del complemento tisular son deficientes. **(16)**

Esto tiene implicaciones clínicas. Los inhibidores de la colinesterasa, como la piridostigmina, son un tratamiento de primera línea para la MG. Prolongan la activación de los AChR de la placa terminal y, por lo tanto, restauran la amplitud de EPP. **(17)**

Sin embargo, en pacientes con MG MuSK, no son útiles o no son tolerados. En el modelo de transferencia de IgG pasiva de ratón de MuSK MG (donde se inhibe la señalización de MuSK), se encontró que la piridostigmina favorece la pérdida de AChR de la placa terminal y la falla de la unión neuromuscular, probablemente por aumento y acción desmanteladora de la acetilcolina en AChR. **(18)**

Grupo Seronegativo

Los autoanticuerpos dirigidos al AChR se detectan usando un ensayo de radioinmunoprecipitación (RAI) o ensayo de ligado a enzimas con técnicas de inmunoabsorbente. **(19)**

En los estudios de cohortes de miastenia gravis juvenil, la frecuencia de los anticuerpos AChR puede variar del 70 al 80%, siendo más probable encontrarlos en miastenia generalizada que en la forma ocular, y dada la mayor prevalencia de MG ocular en cohortes de miastenia gravis juvenil, se explica la mayor tasa de casos seronegativos. **(20)**

Es importante repetir la prueba a los pacientes seronegativos a intervalos de 6 meses, debido a que la seroconversión puede observarse hasta 5 años después del inicio de los síntomas, particularmente en niños prepúber. **(21)**

Los ensayos basados en células de baja afinidad que detectan AChR no están disponibles comercialmente, pero puede aumentar el rendimiento de diagnóstico

en casos de anticuerpos negativos. Se estima que el 50% de los casos seronegativos tienen anticuerpos de baja afinidad en pruebas posteriores. **(22-23)**

El 5-8% de los pacientes con miastenia gravis presenta anticuerpos contra MuSK. Los autoanticuerpos contra lipoproteínas de baja densidad 4 (LRP4), agrina y ColQ se han descrito en asociación con MG, sin embargo, su especificidad queda por determinar, los mecanismos patógenos no se han dilucidado por completo, y no ha habido modelos animales que muestren enfermedad en respuesta a transferencia pasiva de anticuerpos, que es un criterio esencial en determinar si los anticuerpos son realmente patógenos. **(24)**

Las hormonas esteroideas también influyen en la patogenia de la miastenia gravis, la testosterona juega un rol en la regulación de la respuesta inmune inhibiendo la producción de citoquinas proinflamatorias, la diferenciación TH1, la producción de inmunoglobulinas y aumentando la expresión de citoquinas antiinflamatorias. La disminución de los niveles de testosterona con la edad justificaría el aumento de la prevalencia de la MG en hombres de edad avanzada. El papel de los estrógenos en la patogénesis de la MG es conocido y se fundamenta en un aumento en la expresión del receptor de estrógenos (ER α) en timocitos y de ER α y ER β en células T circulantes. **(25)**

Cuadro Clínico

Miastenia Gravis Ocular (OMG) o Forma Ocular Pura

Es una forma localizada de miastenia gravis en la que sólo músculos extraoculares, elevador palpebral y orbicular de los párpados se ven afectados, produciendo síntomas tales como: ptosis, diplopía y limitación en la motilidad extraocular, que a su vez puede causar estrabismo y ambliopía, paresia aislada de pares craneales, oftalmoplejía internuclear y parálisis de la mirada conjugada.

En OMG es típico que la debilidad sea fluctuante a lo largo del día, empeora con el uso repetitivo de los músculos afectados, y mejora con el descanso, el sueño, y frío. **(26)**

De los casos anuales de MG, el 10-15% de estos son pacientes pediátricos, de los cuales 10-15% son diagnosticados con OMG.

La mayoría de los pacientes pediátricos con OMG se presentan con ptosis y / o estrabismo, siendo la exotropía la forma más común de desalineación.

La OMG pediátrica es más común en inicio prepuberal / preadolescente y tiene un alto porcentaje de pacientes seronegativos (especialmente aquellos que son prepúber). **(27)**

Miastenia Gravis Generalizada

La forma generalizada de miastenia gravis juvenil (MGJ) puede poner en peligro la vida, ya que cualquier músculo esquelético puede estar involucrado, incluidos los músculos respiratorios

Si esto ocurre, los pacientes pueden desarrollar insuficiencia respiratoria y requerir intubación endotraqueal, la presentación clínica pueden incluir las anomalías de la motilidad ocular y la ptosis descritas antes, pero debe incluir afectación a otra extremidad o debilidad facial, dificultad para respirar o tragar y asfixia.

El habla puede verse afectado provocando un cambio en las características de la voz. **(28)**

Fenotipo en serología positiva para anticuerpos MuSK

La miastenia gravis por Ac MuSK tiene prevalencia en mujeres, el fenotipo distintivo es predominancia de debilidad craneal y bulbar, ausencia de alteraciones significativas del timo, y asociación con alelos HLA clase II DQ5. **(29)**

La edad de inicio muestra un rango amplio, con un pico a finales de los 30 años la aparición de la enfermedad en mayores de 50 es poco común.

Progresión subaguda a la debilidad bulbar severa y la atrofia frecuente de los músculos faciales y de la lengua. Las manifestaciones oculares son menos frecuentes, sobre todo la variante ocular pura, la ptosis y la diplopía, aunque muy frecuentes, causan menos deterioro funcional en MuSK + MG que en otros subtipos de MG. **(30)**

Una pequeña proporción de pacientes desarrollaron, en las primeras etapas de su enfermedad, oftalmoparesia simétrica de la mirada lateral y, más raramente, de mirada vertical con remisión rápida de diplopía.

Esta presentación no es característica de MG y puede pasar desapercibida si es leve, o puede sugerir un diagnóstico erróneo de enfermedad de sistema nervioso central o miopatía mitocondrial.

Los síntomas oculares eventualmente progresaron a una enfermedad generalizada, pero, en algunos casos, el cambio ocurrió muchos años después del diagnóstico. **(31)**

Diagnóstico

Prueba bolsa de hielo

El efecto de la temperatura se ha estudiado ampliamente en pacientes con MG. La exacerbación de los síntomas miasténicos por el calor es un fenómeno bien conocido.

La ptosis, es el síntoma más común de la miastenia gravis (MG), se puede mejorar mediante el enfriamiento local del párpado.

Este fenómeno se ha utilizado en la "prueba bolsa de hielo" para diagnosticar MG en pacientes ancianos o médicamente inestables para la prueba de edrofonio o bien si las pruebas de edrofonio no están disponibles.

Esta prueba es comúnmente realizada por oftalmólogos y generalmente se cree que tiene buena sensibilidad y especificidad, sin embargo, presenta más falsos positivos y falsos negativos que la prueba de cloruro de edrofonio. **(32)**

Método: Se aplica una compresa fría, un guante desechable o una bolsa llena de hielo en los ojos afectados con Ptosis durante 2 minutos. La mejoría de la ptosis poco después de la aplicación de hielo indica un resultado positivo.

Los mecanismos fisiopatológicos por los que actúa son los siguientes:

1. Aumento de la sensibilidad del receptor postsináptico a la acetilcolina (ACh).
2. Reemplazo del transmisor facilitado en la terminal presináptica.
3. Utilización eficiente de ACh.
4. Disminución de la hidrólisis de ACh por acetilcolina esterasa (AChE) permitiendo la acción sostenida del transmisor ya liberado del terminal del axón.
5. Tasa reducida de eliminación de iones de calcio de la terminal nerviosa perpetuando la estimulación.
6. El enfriamiento del músculo esquelético también induce respuestas contráctiles, causadas por la liberación de Ca^{2+} del retículo sarcoplásmico

La liberación de Ca^{2+} juega un papel importante en los eventos que vinculan el estímulo eléctrico a la respuesta mecánica, que es acoplamiento excitación-contracción (E-C). Por lo tanto, la prueba del paquete de hielo aumenta la respuesta contráctil mejorando el acoplamiento E-C en el músculo miasténico. **(33)**

"Prueba de Bienfang" o prueba de cierre forzado de párpados

Los pacientes con miastenia gravis ocular (OMG) suelen presentar síntomas clínicos de fatiga ptosis y / o diplopía binocular. En general, las pruebas clínicas no invasivas como la fatiga de los párpados, la prueba de hielo, la prueba de reposo y la prueba de cierre forzado de párpados son herramientas de detección útiles para guiar más pruebas de diagnóstico para OMG.

Singman et al mostraron una sensibilidad del 75% y una especificidad del 99% en la prueba de cierre forzado de párpados.

Método:

1. El examinador debe asegurarse de que el paciente esté sentado cómodamente con la cabeza y los ojos en mirada primaria central.
2. El examinador se coloca de 2 a 3 pies delante de la cara del paciente para permitir una observación clara de los ojos del paciente.
3. Se indica al paciente que apriete los párpados con fuerza durante cinco a diez segundos. Esto no solo relaja el elevador palpebral superior, sino que lo inhibe activamente. Simultáneamente, fatiga el orbicular de los ojos.
4. El paciente abre los ojos y los fija en un objetivo que se encuentra directamente delante, manteniendo la mirada primaria central. Por lo tanto, el equilibrio entre estos dos músculos opuestos puede desplazarse a una posición superior del párpado.

Una prueba positiva se define por una excursión excesiva hacia arriba seguida de una desviación hacia abajo del párpado superior inmediatamente después de que se abre el ojo

La prueba es negativa si la posición del párpado superior permanece estable cuando se abre el ojo. La prueba debe ser negativa en pacientes con ptosis o diplopía de otras etiologías. **(34)**

Prueba de cloruro de edrofonio (Test de Tensilon)

El cloruro de edrofonio es un inhibidor de la acetilcolinesterasa reversible de acción corta. Inhibe la descomposición de la acetilcolina, en la unión sináptica, aumentando así la disponibilidad de acetilcolina en la placa motora, lo que conduce a un aumento de la unión de acetilcolina a los receptores postsinápticos, provocando una alteración en los canales iónicos generando el potencial de acción.

Las pruebas de edrofonio se introdujeron en la década de 1950. Antes de eso, las pruebas de diagnóstico para MG se realizaban con fisostigmina y neostigmina (prostigmina).

La prueba de edrofonio es una prueba de diagnóstico útil para la miastenia gravis; pero no para el ajuste de tratamiento médico.

Antes de realizar la prueba debe existir ptosis. Es una prueba simple que se puede realizar fácilmente en un entorno ambulatorio.

Método:

1. Se indica a los pacientes la suspensión de determinados medicamentos, como bromuro de piridostigmina, al menos 12 horas antes de la prueba.

2. Se identifica la ptosis y se obtienen medidas de referencia, por ejemplo, medir la longitud del centro de la apertura palpebral con el paciente mirando al frente.

4. Se toma edrofonio (10 mg / ml) en una jeringa de tuberculina de 1 ml y se inyectan 0,2 ml. inicialmente. Espere de 30 a 60 segundos; si no hay efectos secundarios (fasciculaciones, sudoración, náuseas), se inyecta el resto de los 0,8 ml.

Otro método utilizado por algunos médicos incluye inyectar 0.2 mL, espere 5 minutos y luego administre 0.3 mL; después de 5 minutos, si no hay efectos secundarios, se administran los 0.5 mL restantes.

6. La presión arterial y la frecuencia cardíaca deben controlarse de cerca cada 2 minutos durante el procedimiento y 10 minutos después del procedimiento.

7. Las mediciones del parámetro objetivo identificado y medido se repite inmediatamente después de la inyección.

Una prueba es positiva cuando hay un aumento significativo en la apertura de la fisura palpebral o la apertura de un ojo completamente cerrado. Mejora significativa en la disartria o la deglución es otra indicación de una prueba de edrofonio positiva.

Esta prueba ha sido remplazada por la detección de anticuerpos.

La prueba de edrofonio puede tener varios inconvenientes. El error más común es que el médico que realiza la prueba no tiene un parámetro de referencia.

Los efectos secundarios graves incluyen bradicardia, dolor de pecho, pulso débil, sudoración, mareos, respiración débil o superficial, convulsiones y dificultad para tragar.

Los efectos secundarios de menor gravedad incluyen ojos llorosos, problemas de visión, náuseas leves, vómitos, diarrea, dolor de estómago, debilidad o espasmos musculares.

Si se obtiene una respuesta positiva, no se debe administrar más edrofonio. Se debe estar preparado con atropina si la bradicardia es significativa.

En bebés y niños pequeños que no cooperan y son difíciles de controlar, se puede preferir la neostigmina intramuscular. La dosis es de 0,15 mg / kg,

mientras que la dosis intravenosa es de 0,05 mg / kg. El uso intravenoso puede ser peligroso debido a los efectos secundarios muscarínicos graves.

Una respuesta positiva es generalmente evidente en 15 minutos con un pico máximo de efectos positivos después de 30 minutos. **(35)**

Estudios electrofisiológicos

Estimulación repetitiva del nervio

La prueba de estimulación nerviosa repetitiva es esencial para evaluar pacientes con alteraciones en el potencial de acción neuromuscular.

El factor de seguridad representa el grado en que el potencial de la placa terminal (EPP) supera el umbral de potencial de acción generado por la fibra muscular.

En enfermedad presináptica, el factor de seguridad se reduce debido a disminución de la liberación de ACh, mientras que, en la enfermedad postsináptica, el factor de seguridad se reduce porque la placa terminal responde menos a la ACh.

En la estimulación repetitiva del nervio se hace una estimulación supra máxima en un nervio motor a una baja frecuencia, en promedio de 3 Hz. La respuesta normal del potencial de acción compuesto manifestado en el músculo es una disminución en un 8% desde la primera a quinta estimulación, un decremento igual o mayor a un 10% es un diagnóstico positivo para la enfermedad. La prueba tiene una sensibilidad del 90% para MG generalizada y del 60% para MG ocular. **(36)**

Electromiografía de fibra única

Este estudio es útil sobre todo cuando el paciente es seronegativo. Se emplea un electrodo de 25 μm de diámetro, capaz de identificar el potencial de acción en una fibra muscular, para llevar a cabo la prueba se estudian dos fibras musculares activadas por una unidad motora. El criterio usado para evaluar al paciente es el "Jitter" término inglés para fluctuación. Éste mide el tiempo que tarda el potencial de placa para llegar al umbral, en variación de intervalos de tiempo entre la primera fibra y la segunda. El jitter es una medición del factor de seguridad de la función neuromuscular, cuando está incrementado se considera la presencia de MG.

Generalmente el músculo elegido tiende a ser el extensor común de los dedos en MG generalizada y el occipitofrontal u orbicular de los párpados en MG ocular. Sin embargo, dependiendo de las manifestaciones clínicas se pueden elegir otros más convenientes. Se ha demostrado que el masetero puede contribuir

efectivamente al diagnóstico de la enfermedad, sobre todo cuando existe compromiso bulbar. Es la prueba de mayor sensibilidad, de 95 a 99%, sobre todo si es MG generalizada, pero su especificidad es muy baja debido a que puede detectar cualquier anomalía neuromuscular. **(37)**

Determinación de anticuerpos

Hasta hace poco se consideraban los radioinmunoensayos (RIA) como las pruebas más sensibles para detección de AC-AChR. Las mediciones y detecciones de rutina de los anticuerpos de la AC-AChR en suero están basadas en una mezcla casi igual de receptores fetales y adultos a partir de células TE671.

Aunque las pruebas de radioinmunoprecipitación para la detección de anticuerpos contra los receptores de la ACh son ampliamente utilizadas, el uso de la radioactividad supone limitaciones técnicas y logísticas. Por lo tanto, algunas pruebas alternativas también han tomado fuerza. Por ejemplo, la prueba de ELISA para AC-AChR, aunque no mostró superioridad en la capacidad diagnóstica con respecto a la prueba de radioinmunoprecipitación. **(38)**

Desde 1976 un grupo de investigación de la Universidad de Oxford implementó los ensayos celulares (CBA) para comparar su rendimiento con la prueba convencional de RIA en la detección de AC-AChR en pacientes dobles seronegativos (sin expresión anti-AChR ni anti-MuSK).

La prueba consiste en la transfección de células embrionarias humanas de riñón (HKC) con genes complementarios que codifican la expresión de receptores de acetilcolina en su superficie y la proteína de anclaje, rapsyn. Los anti-AChR en el suero del paciente con sospecha de MG se unen a los receptores de acetilcolina de las células renales embrionarias y esta unión puede ser visualizada a través de inmunofluorescencia indirecta.

Esta metodología permite la detección de anti-AChR en un ambiente de membrana celular natural y en bajas concentraciones. Como resultado, la prueba muestra una seropositividad del 38 % de los pacientes que fueron inicialmente seronegativos por RIA, con 100 % de especificidad, evidenciando la superioridad de la prueba para la confirmación diagnóstica de la miastenia gravis. El grupo liderado por Chang T. apoya los resultados anteriores: encontró que el CBA mejora la capacidad diagnóstica del RIA para anti-AChR en un 21 % y de anti-MuSK en un 77 %. Tsonis AI et al evidenciaron detección del 13 % de anti-MuSK en pacientes inicialmente triple seronegativos (AChR/MuSK/LRP4) por RIPA. En Francia, Devic P et al mostraron mediante ensayos celulares mayor detección de anti-AChR agrupados en un grupo de pacientes con MG seronegativa. Los autoanticuerpos detectados por CBA tienen mecanismos patogénicos consistentes en lisis mediada por complemento como sucede con los anti-AChR. El grupo de investigadores planteó la posibilidad de que ese 38 % de los

pacientes diagnosticados inicialmente con MG seronegativa por radioinmunoanálisis, son en realidad pacientes con expresión anti-AChR, sólo que en menor concentración o bien, con menor afinidad por los receptores de acetilcolina. El estudio también mostró que esa población seropositiva por CBA posee características particulares como: un patrón de inicio de enfermedad a edad temprana (edad prepuberal y peri puberal), síntomas oculares, remisión completa de los síntomas con terapia farmacológica y mejor pronóstico.

La CBA está intentando implementarse como método diagnóstico para diferentes tipos de enfermedades de origen autoinmune, dado su gran éxito en la detección de autoanticuerpos. Sin embargo, tiene limitaciones debido a su elevado costo y a la difícil consecución de cepas celulares. **(39)**

Coexistencia con otras enfermedades autoinmunes

Las enfermedades autoinmunes son causadas por una desregulación en la inmunidad perdiendo la tolerancia a sus antígenos, dando como resultado un espectro de síndromes que se dirigen a órganos específicos o al cuerpo entero. En muchos casos se ha informado de la coexistencia de enfermedades autoinmunes. La prevalencia de una segunda enfermedad autoinmune es mayor entre los pacientes con un diagnóstico primario de enfermedad autoinmune sobre la población general. Los pacientes con miastenia gravis tienen un aumento en la incidencia de otras enfermedades autoinmunes como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Graves y anemia perniciosa la frecuencia varía ampliamente: de 8,7 a 25%, 13 a 22%, mientras que las tasas de asociación en estudios noruegos y daneses son el 22,9% **(40)**

Se considera que la hiperplasia del timo está en mayor riesgo de desarrollar enfermedad autoinmune y los tipos de AC – AchR, titina, receptor de rianodina se asocian con un menor riesgo. La miastenia gravis está presente en el 0,2% de los pacientes con diagnóstico de enfermedad tiroidea autoinmune, en el hipotiroidismo se asocia con tiroiditis de Hashimoto en el hipertiroidismo con enfermedad de Graves.

La enfermedad aguda y el uso de corticosteroides afectan la función tiroidea, pero al mismo tiempo los corticosteroides tienen un efecto positivo debido a su función inmunoreguladora asociada con la proliferación de AChR. **(41)**

A veces, el diagnóstico de MG se pasa por alto en la práctica clínica habitual debido a sus sutiles manifestaciones. Las similitudes de las manifestaciones oculares dificultan a los médicos los diagnósticos diferenciales; por lo tanto, se necesita una alta vigilancia para realizar el diagnóstico. Tratar ambas patologías se convertiría en un desafío, ya que el tratamiento de una patología puede empeorar la otra. La miastenia gravis empeora con el uso de fármacos antitiroideos a través de efectos inmunomoduladores. Los betabloqueantes y los

corticosteroides provocan un empeoramiento de la debilidad en pacientes con miastenia **(42 - 43)**.

La prevalencia de LES en pacientes con MG o viceversa es mayor que la población general, la tasa de prevalencia de coexistencia de LES y MG en estudios publicados suele rondar el 2,6%, pero en el estudio de Sthoeger Z. et al. en 78 pacientes la tasa se eleva al 7,7%, con mayor prevalencia de mujeres.

La miastenia gravis actúa en la membrana postsináptica de la unión neuromuscular, mientras que el Lupus Eritematoso Sistémico es una enfermedad autoinmune sistémica que afecta múltiples órganos, produciendo un amplio espectro de anticuerpos (dirigidos principalmente a antígenos nucleares y - ADN) y deterioro de la función de las células T y B. Los autoanticuerpos son la base de la inmunopatogenia para ambas enfermedades y mimetismo molecular, como un mecanismo potencial para iniciar y / o mantener la producción de autoanticuerpos. Además, existe una similitud entre los segmentos de AChR para U1 y la ribonucleoproteína que es un marcador de autoantígeno para LES y enfermedad mixta del tejido conectivo.

La mayoría de los anticuerpos en MG se dirigen a una pequeña región de la subunidad alfa del AChR, llamada la principal región inmunogénica. Varias enfermedades autoinmunes comienzan con una amplia gama de reactividad hacia múltiples autoantígenos, y en MG, de acuerdo con tales estructuras similares, la respuesta a la principal región inmunitaria del receptor de acetilcolina es polirreactivo. **(44)**

En la mayoría de los casos el diagnóstico de lupus precede a la timectomía por lo que surge la hipótesis del rol de la timectomía en el Lupus Eritematoso Sistémico, la asociación ha sido hipotetizada para muchos mecanismos: timectomía que resulta en la pérdida de la tolerancia central y la generación de autoanticuerpos, disfunción reguladora de las células T, función desregulada del receptor Fas (CD95).

Fármacos antipalúdicos que afectan directamente a la unión neuromuscular, el papel de las quimiocinas. CXCL13 y GM-CSF en la patogenia. La asociación es rara y la presencia de uno debe seguirse de cerca para una mayor progresión a otras enfermedades. Más trabajo de investigación debe hacerse para una conclusión clara. **(45)**

Se considera que en la cardiomiocitis grave, el músculo cardíaco puede ser el objetivo de inflamación autoinmune en miastenia gravis (anticuerpos contra titina, músculos estriados, receptores de rianodina que son detectados en timoma). **(46)**

La prevalencia de Diabetes Mellitus varía del 2-3% al 20% en diferentes estudios en estos pacientes, la aparición de diabetes mellitus puede ocurrir durante la administración de corticosteroides. Dosis de prednisolona más de 30 mg / día aumentan el nivel de glucemia en pacientes que ya tienen DM y pueden causar intolerancia a la glucosa y diabetes en sujetos normoglucémicos. **(47)** Por lo

tanto, no está claro si la terapia con corticosteroides induce directamente diabetes mellitus, o solo acelera la manifestación de la enfermedad. **(48)**

Tratamiento

El tratamiento de la miastenia gravis juvenil puede tener distintos enfoques: Sintomático; Tratamiento de primera línea: piridostigmina, un inhibidor de la acetilcolinesterasa no selectivo interfiere con la descomposición catalítica de acetilcolina, prolongando su disponibilidad. Pudiéndose presentar efectos secundarios colinérgicos que incluyen diarrea, hipersalivación, lagrimeo, broncoconstricción y bradicardia, puede ocurrir incluso en dosis medias y puede tratarse con fármacos anticolinérgicos que no afectan los receptores nicotínicos (glicopirrolato, propantelina), debe mencionarse la posibilidad de una crisis colinérgica, que requiere la retirada de la medicación y la necesidad de ventilación asistida y atropina para hipotensión y bradicardia, incluso a dosis estándar puede inducir efectos secundarios como calambres, fasciculaciones y resultar en un deterioro clínico. Las medidas de apoyo incluyen consejos dietéticos, vitamina D suplementación, evaluación especializada de la deglución y dificultades del habla, así como recomendaciones a la escuela para realizar actividades de la vida cotidiana. Se pueden llevar a cabo programas de ejercicios graduados, evitando la fatiga excesiva.

Inmunosupresión se utiliza cuando la piridostigmina fracasa, siendo de primera elección la prednisona, ésta se debe mantener de 3 a 6 meses después de lograr objetivos de tratamiento, luego gradualmente disminuirla en un tiempo no mayor de tres meses. Los efectos adversos más frecuentes son: retraso en el crecimiento, aumento de peso, hipertensión, cataratas, glaucoma, hiperinsulinemia, cambios de comportamiento, osteoporosis.

En pacientes que no se logran las metas en el tratamiento con dosis bajas de esteroide, está indicada la azatioprina, se debe de realizar el Test de la Actividad de la tiopurina metiltransferasa (TPMT) antes de iniciar la terapia, debido a la asociación entre la deficiencia de enzimas y mielosupresión. Los efectos secundarios incluyen hipersensibilidad, hepatotoxicidad y pancreatitis que requieren un recuento sanguíneo regular y monitorización de la función hepática. Si el niño logra la remisión estable, la disminución de la dosis de AZT debe ser muy lenta, con el objetivo de interrumpir si es posible después de 1 a 2 años.

El posible efecto teratogénico y cancerígeno del uso prolongado son difíciles de cuantificar en vista de la evidencia limitada. **(49)**

Los inmunosupresores convencionales a largo plazo pueden estar asociados con el riesgo de intolerancia, inicio de acción retardada y toxicidad sistémica. Un tercio de los pacientes puede verse afectado por “MG refractaria”

Las evaluaciones preclínicas han confirmado que la inhibición del complemento sería un enfoque terapéutico viable. El eculizumab es un anticuerpo monoclonal

recombinante humanizado que, al unirse al fragmento C5, evita su escisión, formación del complejo terminal del complemento (MAC) y subsiguiente daño dirigido contra la unión neuromuscular, se demostró que es eficaz en un ensayo de Fase 3 con la aprobación posterior de la Administración Federal de Drogas de los Estados Unidos y otras agencias reguladoras mundiales para su uso en MG con anticuerpos contra el receptor de acetilcolina con MG generalizada y para MG refractaria. También ha demostrado eficacia en pacientes en Japón que no muestran ningún beneficio con la inmunoglobulina intravenosa y el recambio plasmático. **(50)**

Se recomienda la vacunación contra *Neisseria meningitidis* al menos 2 semanas antes de la primera dosis de eculizumab. Otro efecto adverso incluye cefalea y nasofaringitis. **(51)**

La plasmaféresis (PLEX) se considera terapia de primera línea para el tratamiento de la crisis miasténica aguda, PLEX e inmunoglobulina intravenosa (IVIG) tienen una eficacia y duración de efecto comparables en pacientes con MG, aunque se ha demostrado que PLEX funciona más rápidamente y ha sido aprobada por la FDA de EE. UU. Dado que la MG es un trastorno mediado por anticuerpos que conduce a activación de células B y por lo tanto la activación del complemento, su tratamiento se centra principalmente en eliminar estos autoanticuerpos e inhibición del complemento.

Tiene tres modalidades: recambio plasmático, doble filtración plasmaféresis e inmunoadsorción. Los primeros estudios que establecieron el papel de PLEX en MG mostraron disminución de los títulos de AC - AChR junto con una mejoría rápida de la fuerza muscular, incluida la función respiratoria y la discapacidad. PLEX también puede beneficiar a pacientes con MG a través de un efecto inmunomodulador, eliminando citocinas responsables de la activación de los linfocitos. Muchos pacientes con MG requieren PLEX de mantenimiento crónico a largo plazo junto con administración de medicamentos. En la actualidad, hay escasez de datos para indicar qué los pacientes con MG tendrán la resolución de los síntomas con PLEX y que requerirá una terapia de mantenimiento crónica. **(52)**

Debido a los avances en las intervenciones para el manejo de la MG, la tasa de mortalidad ha disminuido en décadas pasadas. En los últimos dos o tres años, la terapia estándar para la MG ha cambiado mucho. **(53)**

La Inmunoglobulina intravenosa representa un inmunomodulador a corto plazo, alternativa en pacientes que no son candidatos para PLEX, se ha demostrado que es beneficioso para controlar la crisis miasténica, un pequeño ensayo controlado aleatorizado de IgIV 1,2 y 2,0 g / kg durante 2 a 5 días comparado con PLEX en pacientes con MG con exacerbaciones o crisis mostró una eficacia comparable entre los dos grupos de tratamiento. Otros estudios tampoco lograron mostrar diferencias significativas en experiencia con el uso de Inmunoglobulina intravenosa como preparación antes de la cirugía para controlar las complicaciones perioperatorias y posoperatorias en pacientes con MG.

La efectividad de la inmunoglobulina en pacientes con MG es atribuible a una variedad de mecanismos inmunomoduladores que incluyen: competencia por reconocimiento de antígenos, regulación a la baja de la producción de anticuerpos, inhibición de la unión del complemento, supresión de citocinas, alteración de la afinidad del receptor Fc y modulación e inhibición de la función de las células T. **(54)**

El factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF), que se encuentra tanto de forma endógena como exógenamente, es un factor común entre las enfermedades autoinmunes. Se puede producir endógenamente por varios tipos de células, por ejemplo, células T, células B, monocitos, macrófagos, mastocitos células, fibroblastos, células endoteliales vasculares. **(55)**

Al mismo tiempo, se utiliza GM-CSF exógeno como tratamiento para ayudar a sintetizar macrófagos y granulocitos derivados de la médula ósea **(56)**. En un estudio de Sheng et al., la administración de GM-CSF redujo el número de anticuerpos contra AChR y proliferación de células T. El mismo estudio también muestra GM- LCR para reducir la apoptosis de los neutrófilos mejorando su función general, lo que impone su administración como una opción de tratamiento en pacientes con LES y MG. Según este estudio (un estudio experimental realizado en ratones), El GM-CSF tiene algunas funciones protectoras prevención y tratamiento. Esto aún no ha sido respaldado por trabajos de investigación adicionales. **(57)**

Concepto y evolución histórica de la timectomía

El timo es una glándula situada en la línea media del mediastino anterosuperior, embriológicamente, procede del endodermo de la tercera bolsa faríngea del tubo digestivo y aparece en la sexta semana de gestación a partir de una evaginación ventral de la misma. Hacia la octava semana, ambos primordios tímicos migran caudalmente hacia la línea media hasta contactar el uno con el otro, pero sin llegar a fusionarse, de tal forma que permanecen dos lóbulos separados, aunque conectados entre sí. La glándula queda situada retroesternal y por delante de los grandes vasos, contactando con la parte superior de la cara ventral del pericardio. Al final de la octava semana de gestación, desaparece su conexión con la faringe. La glándula tímica alcanza su máximo tamaño durante la infancia, llegando a pesar una media de 30-40 gramos al inicio de la pubertad. Posteriormente, sufre un proceso de involución durante la edad adulta hasta pesar una media de 20 a 28 gramos, la mayoría del tejido tímico ectópico es microscópico. En consecuencia, éste podría pasar inadvertido durante la timectomía, incluso durante el procedimiento radical. **(58)**

En 1901 el neurólogo alemán Hermann Oppenheim propuso que el origen de la respuesta autoinmune se origina en el timo, en el mismo año el patólogo alemán Carl Weigert describe el vínculo entre la miastenia gravis y los tumores mediastinales, especialmente timomas. Una gran proporción de pacientes con

miastenia gravis presenta anormalidades en el timo; en general, 70% tiene hiperplasia folicular, 15% tiene timomas y el resto tiene timos histológicamente normales. **(59)**

En 1911 Ernest Ferdinand Sauerbruch reseca un timo hiperplásico por vía transcervical al mismo tiempo que realiza tiroidectomía en un paciente que tenía hipertiroidismo y miastenia gravis.

En 1936 Alfred Blalock efectúa la escisión de un quiste tímico remanente en un timoma que había sido radiado previamente, por vía transesternal, con lo cual logra la remisión casi completa por más de 20 años. Esto marca el inicio del abordaje quirúrgico de la miastenia gravis en forma sistemática.

En los siguientes años florecieron los centros en donde se concentraba a los pacientes con miastenia para ser sometidos a timectomía.

En las últimas décadas del siglo XX han surgido modificaciones a la técnica quirúrgica original como las propuestas por Josef E. Fischer y P. Hatton et al.; Alfred Jaretzki y Joel Cooper.

Por lo que respecta a nuestro país, aparentemente la primera timectomía la realizó Darío Fernández Fierro en 1937 en el Hospital General de México y en 1961 Fernando Quijano Pitman en el Hospital de Enfermedades de la Nutrición extirpó un timoma quístico en un paciente con miastenia. **(60)**

La anomalía tímica juega un papel clave en la patogenia de la miastenia gravis los anticuerpos varían según la histología del timo. La presencia de timoma ha sido frecuentemente considerado un marcador de mal pronóstico para el curso de la enfermedad después de la timectomía. Por el contrario, la hiperplasia linfoide tímica, incluyendo hiperplasia folicular y difusa, generalmente se considera como indicador de pronóstico favorable. **(61)**

La Timectomía como tratamiento encuentra su base en las células T reguladoras CD4 + CD25 + que son de origen tímico y están involucradas en enfermedades autoinmunes, los clones reactivos de células T CD4 + motivan a los linfocitos B a producir anticuerpos anti-AChR, las células T CD4 + específicas de AChR están presentes en la sangre de los pacientes con miastenia gravis pero son particularmente abundantes en el timo, apoyando la idea de que la auto sensibilización de las células T en la MG tiene lugar en este órgano. **(62)**

El estándar de oro para la timectomía es una esternotomía media o un abordaje transesternal, en los últimos años ha evolucionado a técnicas menos invasivas como la esternotomía parcial superior, la timectomía transcervical, cirugía torácica video asistida y los abordajes asistidos por robot, éstas últimas han demostrado ser superiores a los abordajes abiertos tradicionales (transesternal o transcervical) para promover una estadía hospitalaria más corta y una menor morbilidad y mortalidad. **(63)**

Si se realiza timectomía por miastenia gravis subyacente, es necesaria una estabilización preoperatoria adecuada para evitar una crisis miasténica. Esta

preparación debe abordar incluir el estado funcional y las pruebas de función pulmonar, uso de inhibidores de acetilcolinesterasa, inmunoglobulina intravenosa y/o plasmaféresis, estudios de imagen como tomografía computarizada con contraste intravenoso para evaluar la participación de las estructuras cercanas, incluidos los vasos sanguíneos (vena innominada).

Las complicaciones que pueden surgir durante una timectomía incluyen: sangrado y daño a las estructuras circundantes. Esto puede requerir la conversión de un abordaje mínimamente invasivo a un abordaje de esternotomía media abierta. Puede apreciarse neumotórax o fuga de aire persistente durante el período posoperatorio. El quilotórax es otra complicación que puede surgir debido al daño al tejido linfático subyacente, especialmente a lo largo de los polos del timo. Es posible que la timectomía no resuelva completamente los síntomas del paciente o podría ocurrir una recurrencia del timoma si se realiza una resección incompleta. Lesión pericárdica, lesión del corazón o del nervio frénico esto podría provocar una disfunción del diafragma en el posoperatorio, timectomía incompleta para la miastenia gravis. **(64)**

En la literatura pediátrica, múltiples estudios retrospectivos han apoyado timectomía peri-pubertad y post- puberal, revisiones sistémicas han demostrado hasta un 70% de mejoría en la sintomatología y hasta 29% con remisión completa sostenida. Otros beneficios incluyen minimizar los efectos adversos de la inmunosupresión como retraso del crecimiento y devolver a los pacientes a la función neurológica basal para prevenir posibles retrasos en el desarrollo. **(65)**

El mecanismo exacto para la producción de anticuerpos reducida después de la Timectomía es en gran parte desconocida, pero puede ser secundaria a la eliminación de la estimulación antigénica y eliminar las células B. **(66)**

Jaretzki en 1997, en una serie de casos analizó las controversias en relación a las técnicas descritas y sus resultados. Describió los distintos abordajes estimando los porcentajes de tejido tímico resecado: timectomía transcervical-transesternal máxima (98- 100%), transesternal extendida (85-95%), VATS (80-85%), transcervical extendida (75-80%), transesternal clásica (70-75%) y transcervical básica (40-50%), concluyendo que la evidencia indicaba una relación directa entre la extensión del tejido tímico y los resultados en cuanto a remisión y tiempo de seguimiento.

La timectomía transcervical-transesternal “máxima” ha sido descrita como la técnica contra la cual los otros procedimientos deben ser medidos.

La timectomía radical transesternal o timectomía extendida consiste en un abordaje quirúrgico agresivo mediante esternotomía media, esta técnica permite la timectomía y resección del tejido graso de la porción inferior del cuello y del mediastino y al abrir ambas pleuras permite inspeccionar ambos hilios pulmonares para detectar presencia de timo oculto, al no realizar incisión cervical puede dejar tejido tímico residual hasta en un 32% de los pacientes. La presencia de restos de tejido tímico por fuera de la cápsula podría estar relacionada con

una evolución menos satisfactoria de los pacientes y tasas menores de remisión. **(67)**

Las técnicas mínimamente invasivas son variadas, e incluyen la VATS (de las siglas en inglés de Cirugía Torácica Video Asistida (Video-Assisted Thoracic Surgery) unilateral derecha o izquierda, la VATS bilateral, asociado o no con cervicotomía o exposición subxifoidea. **(68)**

Goldstein realiza un estudio retrospectivo de 1990 a 2013 donde compara a los pacientes que recibieron toracoscopia derecha frente a timentomía abierta, concluyendo que un enfoque mínimamente invasivo puede ofrecerse de manera segura, así como menos morbilidad y no es inferior a la esternotomía media en términos de control de la enfermedad, por el contrario la baja morbilidad perioperatoria y la reducción de la estancia hospitalaria convierten a la timentomía toracoscopia en una opción atractiva. **(69)**

Vázquez Roque en 2015 demuestra que los resultados son independientes de la vía de abordaje, siempre que se logre reseca el timo y toda la grasa que lo acompaña. Los resultados de la cirugía pueden estar latentes hasta 5 años después de la realización de la timentomía ampliada y que los porcentajes de remisión estuvieron relacionados significativamente con el tiempo que media entre la aparición de los síntomas miasténicos y la realización de la cirugía. **(70)**

Timectomía y aumento del riesgo de enfermedades autoinmunes

El timo es el sitio para la maduración de las células T, los procesos patológicos en el timo causan disfunción y activación de linfocitos T CD4 + autorreactivos que conduce a producción de autoanticuerpos. **(71)**

Los linfocitos T reguladores son responsables de detener el proceso autoinmune inhibiendo la actividad de los linfocitos T CD4 +. La deficiencia o disfunción de linfocitos T reguladores CD4 + CD25 + se considera un factor para el desarrollo de enfermedades del tejido conectivo y, por lo tanto, el desarrollo de MG y LES **(72)**.

Se han notificado casos que indican la aparición de trastornos autoinmunitarios sistémicos en pacientes que se sometieron a timentomía como tratamiento para la MG.

La timentomía da como resultado la pérdida de la tolerancia central a su antígeno y la generación excesiva de autoanticuerpos **(73)**.

La presentación más habitual en el caso de los casos de LES post timentomía fue la poliartritis y poliartralgia con hallazgos de laboratorio que muestran linfopenia leve de células T, hipergammaglobulinemia e hiperreactividad de las células B.

La timentomía puede desencadenar muchas enfermedades autoinmunes como LES, enfermedad de Hashimoto, síndromes antifosfolípidos, hipertensión portal idiopática, vasculitis de pequeños vasos. **(74)**

El papel de la timentomía en el desarrollo del LES en pacientes con MG es controvertido. Leite et al., encontraron que en 16 casos de MG de inicio temprano la mayoría se sometieron a timentomía y desarrollaron neuromielitis óptica, pero, inesperadamente, la MG fue inusualmente leve y había entrado en remisión años antes. **(75)**

Un estudio anterior reveló que el tratamiento inmunomodulador (esteroides, azatioprina y plasmaféresis) proporcionado a pacientes con MG durante el período de seguimiento pudo haber suprimido la generación de autoanticuerpos relacionados con el lupus y manifestaciones clínicas en aquellos pacientes con MG que de otra manera han desarrollado un LES. **(76)**

También existe el “ Kaleidoscope of Autoimmunity: phenomenon of switching from one disease to another” ha sido descrito por diferentes autores y se presenta cuando, los medicamentos que se utilizan para una indicación conducen al desarrollo de otra enfermedad autoinmune; por ejemplo: La D-penicilamina, que se ha utilizado en el pasado como terapia para la esclerodermia, la artritis reumatoide y la enfermedad de Wilson, se ha asociado con la inducción de síntomas similares al lupus, por lo tanto, neutralizar un órgano relacionado con el sistema inmunológico condujo a la cura de una enfermedad autoinmune, pero a la aparición de una segunda enfermedad autoinmune. **(77)**

La introducción de biológicos como tratamiento para muchas de las enfermedades autoinmunes en los últimos 20 años ha desencadenado inmunidad de novo, por ejemplo, los inhibidores de TNF en la artritis reumatoide han estado involucrados con nuevos casos de lupus eritematoso sistémico, psoriasis, uveítis incluso sarcoidosis. **(78)**

Instrumento de medición y su validación

Osserman y Genkins describieron en 1971 una clasificación clínica en el estudio de 1,200 pacientes miasténicos y tiene vigencia en la actualidad.

En su clasificación proponen 4 grupos de severidad, basados en la rapidez de instauración de los síntomas, el grado de severidad y el patrón de distribución de los grupos musculares. **(79)**

| GRADO | TIPO | SINTOMAS |
|-------|-----------------------------|---|
| I | Ocular | Afectación exclusivamente ocular |
| IIa | Generalizada leve | Comienzo lento Afectación generalizada leve Sin alteración respiratoria |
| IIb | Generalizada moderada grave | Comienzo gradual Afectación generalizada moderada grave con alteración de la musculatura bulbar Sin afectación respiratoria |
| III | Aguda Fulminante | Debilidad general aguda o subaguda y en menos de 6 meses afectación de la musculatura bulbar o respiratoria Pronóstico grave |
| IV | Grave tardía | Afectación generalizada Grave Tardía tras años de miastenia en fases I o II |

La Fundación Americana de Miastenia Gravis propone las siguientes clasificaciones del estado terapéutico:

| | | |
|---|---|---|
| Sin terapia | Estado post timectomía | Inhibidores de colinesterasa |
| Prednisona | Inmunosupresión distinta a prednisona | Plasmaféresis aguda (para exacerbaciones o preoperatoria) |
| Plasmaféresis crónica (Usada de manera regular) | Inmunoglobulina aguda (para exacerbaciones o preoperatoria) | Inmunoglobulina crónica (Usada de manera regular) |
| Otras terapias. | | |

En cuanto al estado post – timectomía lo clasifica de la siguiente manera.

| | |
|-----|--|
| T-1 | Timectomía Transcervical |
| A | Básica |
| B | Extendida |
| T-2 | Timectomía Videoasistida |
| A | Clásica |
| B | VATET |
| T-3 | Timectomía Trans - esternal |
| A | Estándar |
| B | Extendida |
| T-4 | Transcervical y trans – esternal Timectomía |

La Fundación Americana de MG valida la siguiente clasificación para la respuesta a la Tímectomía:

| | |
|-------------------------------|---|
| Remisión completa estable RCE | Ausencia de síntomas por al menos un año No ha recibido tratamiento durante un año No hay debilidad en ningún músculo durante el examen Debilidad aislada al cerrar los ojos |
| Remisión farmacológica RF | Ausencia de síntomas por al menos un año con el uso de algún tipo de terapia farmacológica Pacientes con terapia con inhibidores de la colinesterasa son excluidos de esta categoría porque supone la presencia de debilidad |
| Manifestaciones mínimas | El paciente no tiene síntomas de MG, pero tiene debilidad en algunos músculos |
| MM -0 | El paciente no ha recibido tratamiento por un periodo > de un año |
| MM -1 | El paciente continúa recibiendo terapia inmunosupresora Pero no inhibidores de la colinesterasa u otra terapia sintomática |
| MM – 2 | El paciente recibe bajas dosis de inhibidores de la colinesterasa (<120 mg piridostigmina /día) en el último año |
| MM – 3 | El paciente recibe inhibidores de la colinesterasa u otra terapia sintomática y alguna forma de inmunosupresión durante el último año. |

Justificación

- Conveniencia: La miastenia gravis juvenil se diagnóstica en menores de 19 años produciendo un decremento paulatino en la calidad de vida, con una disminución de las funciones en las diferentes esferas física, social, laboral y emocional.

- Magnitud: La miastenia gravis es una enfermedad autoinmune con una prevalencia mundial de 777/100000. Su incidencia es de 5.3/100000 habitantes al año. El timo en miastenia gravis contiene células inmunes activadas, suficientes para montar una respuesta inmune contra la unión neuromuscular, por lo tanto, la timectomía podría producir una remisión farmacológica a largo plazo.

- Vulnerabilidad: La indicación de timectomía en pacientes con tumor tímico es clara, actualmente no hay certeza de los beneficios de la timectomía en pacientes que cursan con miastenia gravis juvenil con ausencia de timoma, es necesario saber si la timectomía hace una diferencia significativa en la clínica de estos pacientes para estandarizar protocolos quirúrgicos de manejo.

- Valor Teórico: Existen pocas cohortes europeas y ninguna en México sobre el curso clínico, paraclínico y relacionadas con el seguimiento del tratamiento farmacológico, así como de la calidad de vida de los pacientes que recibieron timectomía en ausencia de timoma.

- Utilidad: Si se reúne suficiente evidencia para respaldar un beneficio a largo plazo de la timectomía en esta población de pacientes se reducirían costos ocasionados por el tratamiento farmacológico, así como una mejora en la calidad de vida, función física, rol físico, rol emocional, dolor corporal, salud general, vitalidad, función social y salud mental.

Planteamiento del problema

¿Cuál es la evolución clínica y farmacológica durante 5 años en pacientes pediátricos con miastenia gravis juvenil posterior a timectomía en 2012-2016 en un hospital de tercer nivel?

Objetivo general

Describir la evolución clínica y farmacológica durante 5 años en pacientes pediátricos con miastenia gravis juvenil posterior a timectomía en 2012-2016 en un hospital de tercer nivel UMAE HP CMNO

Objetivos específicos

1. Mostrar en porcentaje las características demográficas de la población pediátrica afectada con miastenia gravis juvenil a los que se les realizó timectomía en 2012-2016 en UMAE HP CMNO
2. Categorizar el Fenotipo predominante: forma ocular pura o generalizada de miastenia gravis juvenil en la población pediátrica afectada en UMAE HP CMNO 2012-2016.
3. Determinar en porcentaje el tipo de tratamiento previo a la timectomía usando la escala de la Fundación Americana de Miastenia Gravis en la población pediátrica en UMAE HP CMNO afectada con miastenia gravis juvenil en 2012-2016.
4. Estimar el tiempo promedio transcurrido desde el diagnóstico de miastenia gravis juvenil hasta la realización de timectomía en 2012-2016 UMAE HP CMNO.
5. Describir el tratamiento farmacológico a largo plazo posterior a timectomía usando la escala de la Fundación americana de Miastenia Gravis en pacientes con miastenia gravis juvenil posterior a timectomía en 2012-2016 en UMAE HP CMNO.
6. Registrar la presencia de otra enfermedad autoinmune en los 5 años siguientes a la timectomía en pacientes con miastenia gravis juvenil en 2012-2016 en UMAE HP CMNO.

7. Identificar los subtipos histopatológicos de timo en la población pediátrica de UMAE HP CMNO afectada con miastenia gravis juvenil que se sometió a timectomía en el periodo 2012-2016.

Material y Métodos

Diseño del estudio

Estudio retrospectivo

Lugar dónde se realizó el estudio

Unidad de Alta Especialidad Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente IMSS, en Guadalajara, Jalisco, México.

Universo de trabajo

Todos los expedientes de pacientes pediátricos atendidos en el área de consulta externa de neurología y cirugía pediátrica con diagnóstico de miastenia gravis juvenil a los que se les realizó timectomía en el periodo del 2012 al 2016.

Población de estudio

Se selecciono todos los expedientes de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional de Occidente menores de 19 años que se diagnosticaron con miastenia gravis juvenil y se les realizó resección del timo.

Temporalidad

Del 1 de enero 2012 al 31 de diciembre 2016

Criterios de selección

Inclusión

- Expedientes de pacientes pediátricos atendidos en CMNO con diagnóstico de miastenia gravis juvenil por serología positiva, Test Tensilon positivo o Electromiografía.
- Expedientes de pacientes a los que se les realizó timentomía en el año 2012 - 2016.

Exclusión

- Expedientes de pacientes con miastenia gravis neonatal transitoria, síndromes miasténicos congénitos.
- Expedientes de pacientes con miastenia gravis juvenil con seguimiento post-timentomía inferior a 5 años.

Cálculo del tamaño de muestra

Se realizó un muestreo por conveniencia incluyendo los expedientes clínicos de los pacientes pediátricos de UMAE HP CMNO, durante el periodo 2012 -2016 que fueron diagnosticados con miastenia gravis juvenil y fueron sometidos a timentomía y cumplieron los criterios de inclusión.

Muestreo

No probabilístico de casos consecutivos.

VARIABLES DE ESTUDIO

| Variable | Definición teórica | Definición operacional | I Según su naturaleza* | II Según su asociación** | III Según el nivel de medición*** | Prueba estadística |
|---|--|---|------------------------|--------------------------|-----------------------------------|-----------------------------|
| Genero | Sexo biológico a la exploración física | Femenino Masculino | Cualitativa | Independiente | Nominal | Frecuencias, porcentajes |
| Edad | Edad cronológica medida en años desde el nacimiento | Medido en años | Cuantitativa | Independiente | Discreta | Media y desviación estándar |
| Edad de presentación | Edad cronológica al momento del diagnóstico. | Medido en años | Cuantitativa | Independiente | Discreta | Media y desviación estándar |
| Años de evolución al momento de la Timectomía | Años transcurridos desde el diagnóstico a la realización de la intervención quirúrgica | Medido en años | Cuantitativa | Independiente | Discreta | Media y desviación estándar |
| Comórbido de enfermedad autoinmune | Presencia de enfermedades producidas por anticuerpos presentes antes o concomitante con Miastenia Gravis | Artritis reumatoide Hipo/Hipertiroidismo lupus eritematoso sistémico | Cualitativa | Independiente | Nominal | Frecuencias, porcentajes |
| Síntomas generalizados | Debilidad ligera en músculos distintos a los oculares, puede existir afectación menor de los músculos orofaríngeos | Positivo/ Negativo Se considerarán dos mediciones antes y después de la intervención quirúrgica. | Cualitativa | Dependiente | Nominal | Frecuencias, porcentajes |
| Síntomas oculares | Miastenia ocular pura limitada a los músculos externos del ojo y el párpado. | Positivo/Negativo Se considerarán dos mediciones antes y después de la intervención quirúrgica. | Cualitativa | Dependiente | Nominal | Frecuencias, porcentajes |
| Tratamiento inmunosupresor | Corticosteroides, Azatioprina Ciclofosfamida | Positivo/Negativo | Cualitativa | Dependiente | Nominal | Frecuencias, porcentajes |
| Tratamiento inmunomodulador | Inmunoglobulina I.V., Plasmaféresis | Positivo/Negativo | Cualitativa | Dependiente | Nominal | Frecuencias, porcentajes |
| Inhibidores de la acetilcolinesterasa | Piridostigmina | Positivo/Negativo | Cualitativa | Dependiente | Nominal | Frecuencias, porcentajes |
| Número de recaídas del 6o mes al 2o año | Agudización de la sintomatología después de un periodo de estabilidad | Numeración de los eventos reportados en un seguimiento de 2 años | Cuantitativa | Dependiente | Ordinal | Media y desviación estándar |
| Estadio de Osserman | Determina la afectación clínica de los pacientes con diagnóstico de miastenia Gravis | I, II, III, IV A o B Se considerarán dos mediciones antes y después de la intervención quirúrgica. | Cualitativa | Dependiente | Nominal | Frecuencias, porcentajes |
| Clasificación de FAMG post -Timectomía | Define el estado clínico del paciente posterior a la Timectomía | Remisión completa estable RCE, Remisión farmacológica RF, Manifestaciones mínimas: MM0, MM-1, MM-2, MM-3. | Cualitativa | Dependiente | Nominal | Frecuencias, porcentajes |
| Clasificación FAMG Timectomía | Define el tipo de cirugía realizada | T-1 a, b, T-2, a, b, T,3 a, b y T-4 | Cualitativa | Independiente | Nominal | Frecuencias, porcentajes |
| Reporte Histopatológico | Describe el tipo de histología presente en la muestra obtenida de la timectomía | Hiperplasia folicular Timoma Timo sano | Cualitativa | Independiente | Nominal | Frecuencias, porcentajes |
| Complicaciones de la Cirugía: | Lesiones secundarias al evento quirúrgico | Sangrado Quilotórax Lesión N. frénico Neumotórax | Cualitativa | Dependiente | Nominal | Frecuencias, porcentajes |

Recolección de la muestra

Se seleccionaron los expedientes de consulta externa de neurología pediátrica y cirugía pediátrica en los años comprendidos de 2012-2016. Los expedientes que cumplieron criterios de inclusión se les realizó la escala Osserman para valoración de estadio clínico en el momento del diagnóstico y 5 años después de la timectomía, se tipificó el fenotipo clínico de miastenia gravis juvenil, se así como el tipo de tratamiento previo a la timectomía, sintomático, inmunomodulador o inmunosupresor, todos los timos extraídos se analizaron en patología y se reportaron los subtipos histológicos, se registró la coexistencia de otra enfermedad autoinmune, se aplicaron las escalas validadas por la Fundación Americana de Miastenia Gravis para el seguimiento post timectomía.

Desarrollo Del Proyecto

- 1) Aprobación del protocolo de investigación por el comité de ética y comité de investigación.
- 2) Obtener el permiso para acceder a los expedientes de pacientes valorados en esta unidad en el periodo de 2012 a 2016.
- 3) Impresión del instrumento.
- 4) Llenado del instrumento con la información obtenida de los expedientes clínicos que cumplen los criterios de inclusión en la temporalidad antes mencionada.
- 5) Con los datos obtenidos se realizó una base de datos en SPSS 23 para análisis estadístico.

Análisis estadístico y procesamiento de los datos

Se realizó con el programa SPSS versión 23 evaluación para variables cualitativas con estadísticas descriptivas con frecuencias y porcentajes, para variables cuantitativas de acuerdo con la distribución de los datos se analizaron con medias y desviación estándar en caso de curva simétrica o medianas y rangos en caso de curva no simétrica. Los resultados se reportaron con gráficas y tablas con el programa de Excel.

Aspectos éticos considerados

El presente protocolo fue sometido a revisión al Comité de Ética y Comité local de Investigación en Salud (1302) del Hospital de Pediatría UMAE CMNO IMSS. Se apego al reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud (última reforma DOF 02-04-2014):

Título segundo, de los aspectos éticos de investigación en seres humanos:

Capítulo I (Disposiciones comunes)

a.- Del respeto a la dignidad y la protección de los derecho y bienestar de los seres humanos sujetos de estudio (Artículo 13); de las bases conforme a las cuales deberá desarrollarse la investigación realizada en seres humanos (artículo 14); y de la protección de la privacidad del individuo en las investigaciones en seres humanos (artículo 16).

b.- En lo que respecta al riesgo de investigación (artículo 17, de acuerdo con el reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación), el presente estudio se clasifica en la categoría sin riesgo, ya que se realizará revisión de expedientes clínicos en los que no se identifica ni trata aspectos sensibles de su conducta, ni se realiza intervención o modificación intencionada en las variables de los individuos que participan en el estudio.

Título sexto. De la ejecución de la Investigación en las instituciones de atención a la salud.

Capitulo único:

La conducción de la investigación estará a cargo de un investigador principal

(artículo 113), que desarrollará la investigación de conformidad con un protocolo (artículo 115), estando encargado de la dirección técnica del estudio y con las atribuciones señaladas (artículo 116), siendo él quién seleccione a los investigadores asociados (artículo 117), así como al personal técnico y de apoyo (artículo 118), teniendo la responsabilidad, al término de la ejecución de la investigación, de presentar al comité de investigación de la institución de atención a la salud un informe técnico (artículo 119), pudiendo publicar informes parciales y finales del estudio (artículo 120)

La información de los derechohabientes contenida en el anexo 1 será manejada con confidencialidad, se asignará un número de folio, sin colocar nombre o número de seguridad social y resguardada en una base de datos en computadora y en un folder en las oficinas de la Coordinación de Educación de la unidad hasta por 5 años, únicamente tendrán acceso a esta información el médico tesista y el tutor del presente trabajo, pasado este plazo se eliminará la información recolectada.

Debido a la naturaleza del estudio (retrospectivo) y a la complejidad que implica obtener el consentimiento informado al universo de pacientes por encontrarse en

otro estado, cambio de residencia o de número telefónico, se solicitará dispensa del consentimiento informado acorde a lo establecido en las pautas internacionales para la investigación relacionada con la salud en seres humanos descrita por el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias médicas en colaboración con la Organización Mundial de la Salud en Ginebra 2016, la cual señala en la Pauta 10:

Modificaciones y dispensa del consentimiento informado lo siguiente:

-Un comité de ética de la investigación puede conceder una exención del requisito de consentimiento informado si está convencido de que la investigación:

- a) No sería factible o viable sin dicha exención
- b) Tiene un valor social importante
- c) Entraña apenas riesgos mínimos a los participantes.

Estas tres condiciones se cumplen en este estudio, requisito solicitado en el mismo documento al incluir datos identificables, muestras biológicas, datos existentes en registros de salud y cuando los participantes son niños, adolescentes o personas que no tienen capacidad de dar consentimiento informado acorde a la pauta 17.

Recursos, financiamiento y factibilidad

- A. Recursos Humanos: Investigadores participantes en la elaboración del protocolo, recolección y análisis de la información.
- B. Recursos Materiales: Expedientes almacenados en el archivo clínico de Centro Médico Nacional de Occidente UMAE Pediatría.
- C. No se requiere financiamiento externo, todo el material requerido será proporcionado por los investigadores participantes y encargados del mismo.

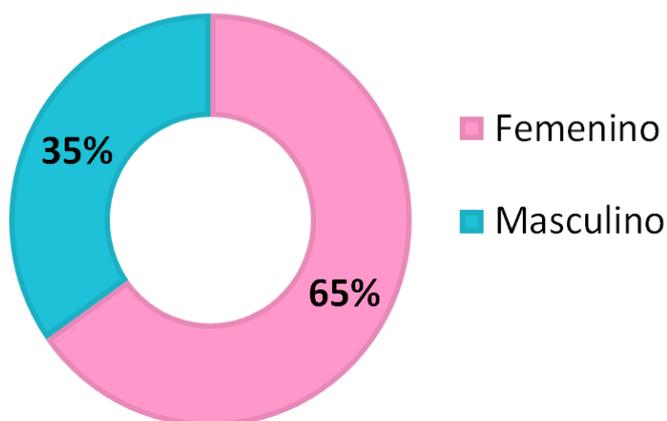
Resultados

Se consultó el archivo clínico del periodo comprendido entre el 1 de enero 2012 al 31 de diciembre 2016 se registraron 33 expedientes con el código CIE 10 correspondiente a Miastenia Gravis.

- 3 expedientes fueron inconclusos porque el paciente no acudió a seguimiento
- 4 expedientes no se encontraron
- 1 expediente se descartó porque el paciente falleció durante el seguimiento por causas no relacionadas con la timectomía
- 23 expedientes cumplieron los criterios de inclusión, los datos obtenidos se recolectaron en los siguientes cuadros y gráficas.

Género

Sexo biológico a la exploración física



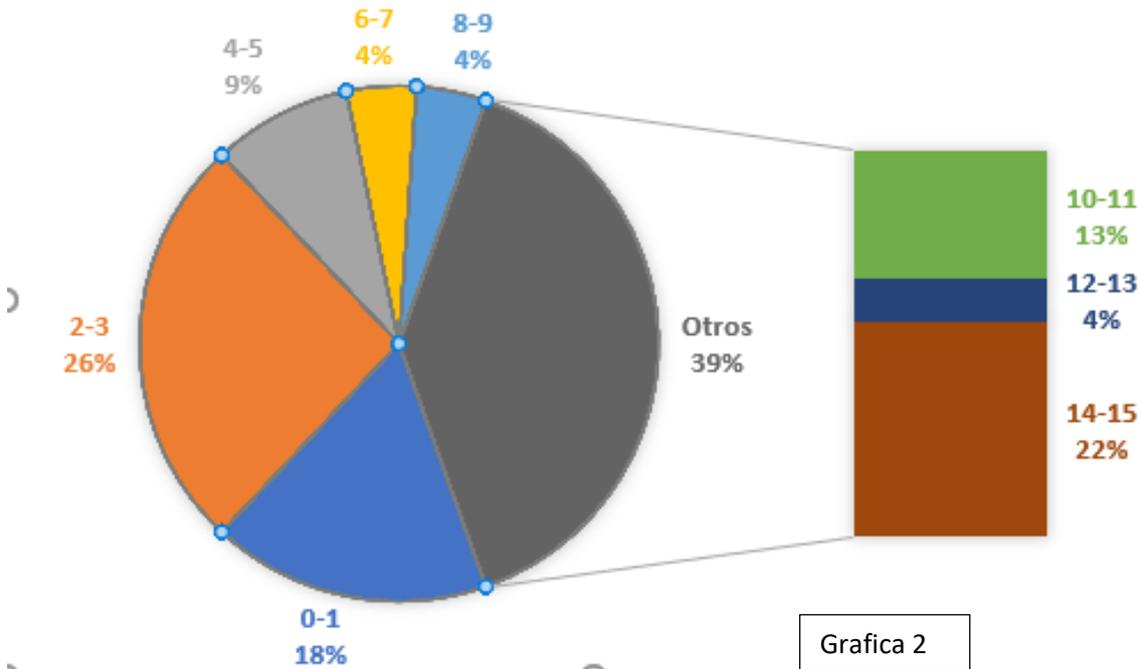
Grafica 1.

| Género | Frecuencia absoluta | Porcentaje |
|-----------|---------------------|------------|
| Femenino | 15 | 65% |
| Masculino | 8 | 35% |
| Total | 23 | 100% |

Tabla 1.

Edad

Edad cronológica medida en años desde el nacimiento al momento del diagnóstico



| Edad | Frecuencia absoluta | Porcentaje |
|--------------|---------------------|------------|
| 0-1 | 4 | 17.3 |
| 2-3 | 6 | 26 |
| 4-5 | 2 | 8.7 |
| 6-7 | 1 | 4.34 |
| 8-9 | 1 | 4.34 |
| 10-11 | 3 | 13 |
| 12-13 | 1 | 4.34 |
| 14-15 | 5 | 21.7 |
| Total | 23 | 100 |

Tabla 2

Años de evolución al momento de la Timectomía

Tiempo transcurrido del diagnóstico a la realización de la timectomía medido en años.

| Tiempo transcurrido del diagnóstico a la realización de la timectomía | Número de pacientes | Porcentaje |
|--|----------------------------|-------------------|
| 1 año | 14 | 60% |
| 2 años | 1 | 4.3% |
| 3 años | 4 | 17% |
| 4 años | 1 | 4.3% |
| 5 años | 1 | 4.3% |
| 11 años | 1 | 4.3% |
| 13 años | 1 | 4.3% |

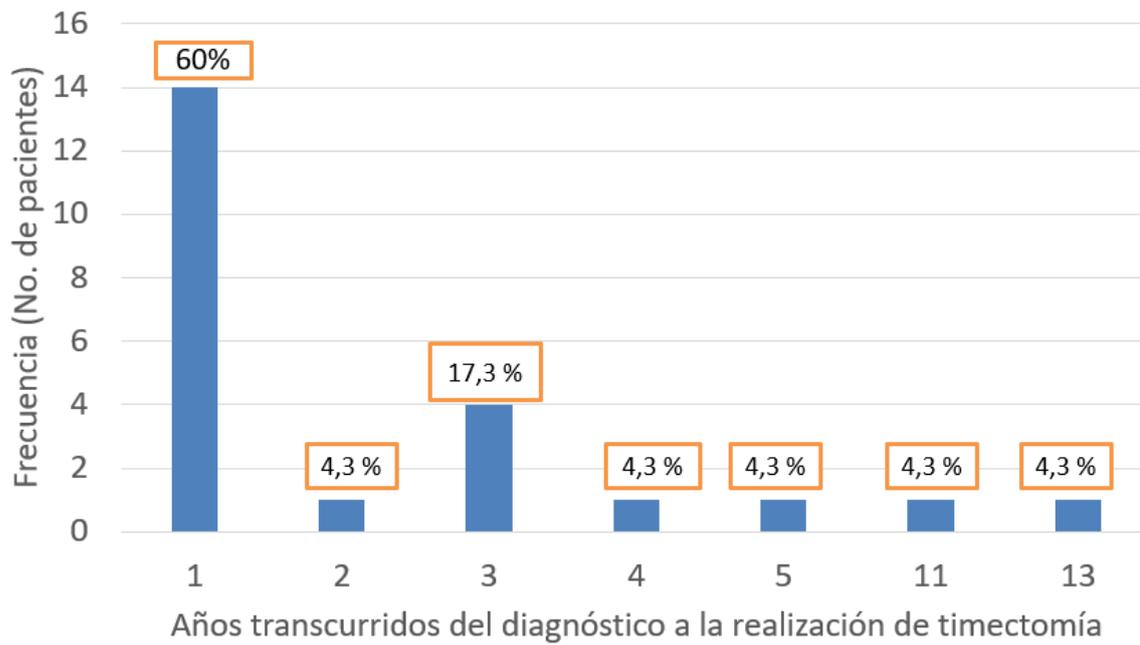
Mediana 1 año

Mínimo 1 año

Máximo 13 años

Tabla 3

Tiempo transcurrido del diagnóstico a la realización de la timectomía (en años)



Grafica 3

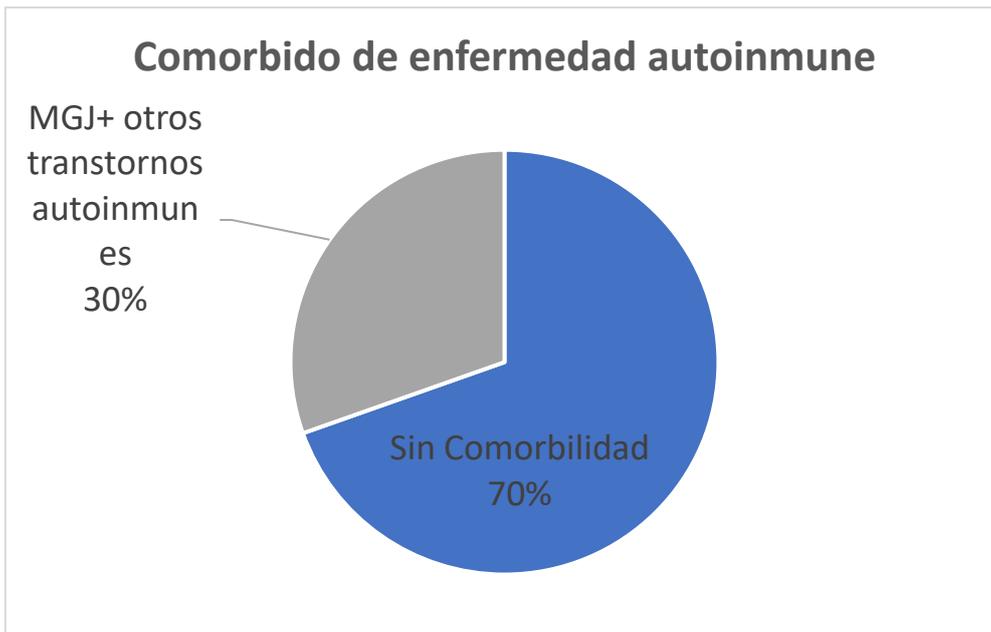
Comórbido de enfermedad autoinmune

Presencia de enfermedades producidas por anticuerpos presentes antes o concomitante con Miastenia Gravis

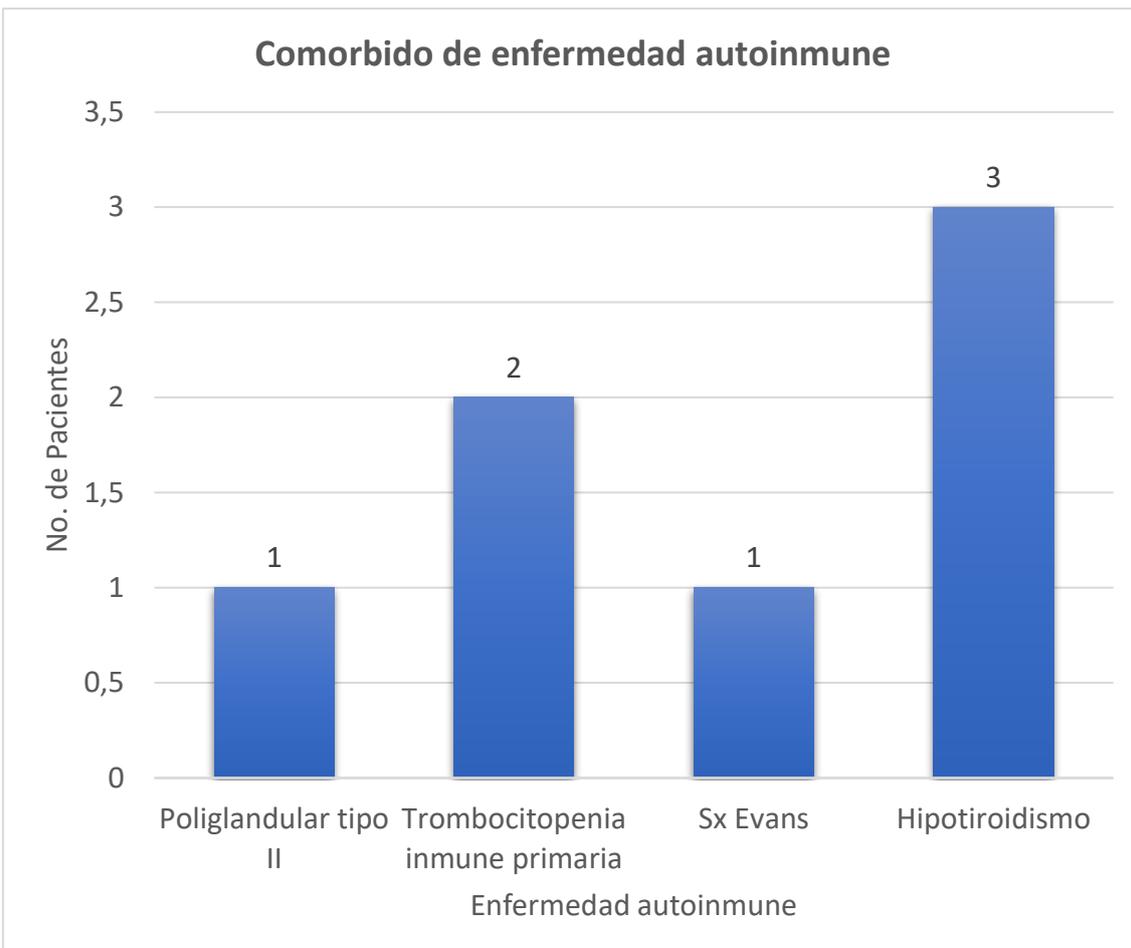
Las siguientes son las enfermedades autoinmunes encontradas en nuestra población con miastenia gravis.

| Comórbido de enfermedad autoinmune | Frecuencia absoluta | Porcentaje de la población n=23 afectada |
|---|----------------------------|---|
| Poliglandular tipo II | 1 | 4.3% |
| Trombocitopenia inmune primaria | 2 | 8.6% |
| Síndrome de Evans | 1 | 4.3% |
| Hipotiroidismo | 3 | 14% |
| Total | 7 | 30% |

Tabla 4



Grafica 4.



Grafica 5

Síntomas generalizados

Debilidad ligera en músculos distintos a los oculares, puede existir afectación menor de los músculos orofaríngeos.

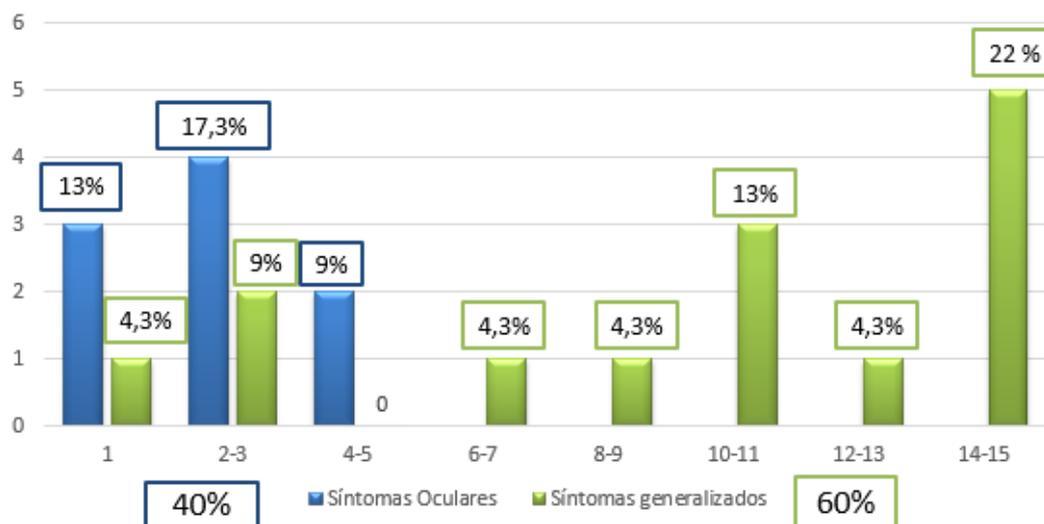
Síntomas oculares

Miastenia ocular pura limitada a los músculos externos del ojo y el párpado.

| Edad años | Síntomas Oculares | Síntomas Generalizados |
|------------------|--------------------------|-------------------------------|
| <1 | 3 (12.9%) | 1 (4.3%) |
| 2 -3 | 4 (17.2%) | 2 (8.6%) |
| 4-5 | 2 (8.6%) | 0 (0%) |
| 6-7 | 0 (0%) | 1 (4.3%) |
| 8-9 | 0 (0%) | 1 (4.3%) |
| 10- 11 | 0 (0%) | 3 (12.9%) |
| 12-13 | 0 (0%) | 1 (4.3%) |
| 14-15 | 0 (0%) | 5 (22%) |
| Total | 9 (40%) | 14 (60%) |

Tabla 5

Clasificación por síntomas y edad

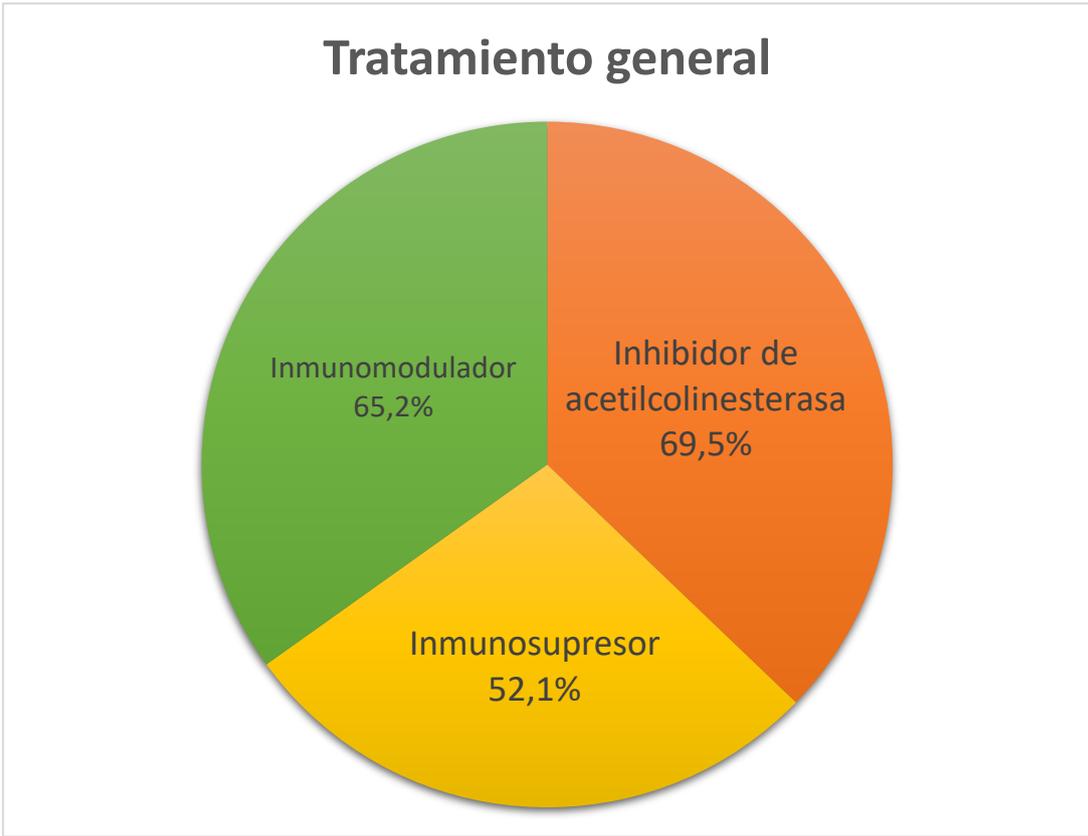


Grafica 6

Tratamiento en general

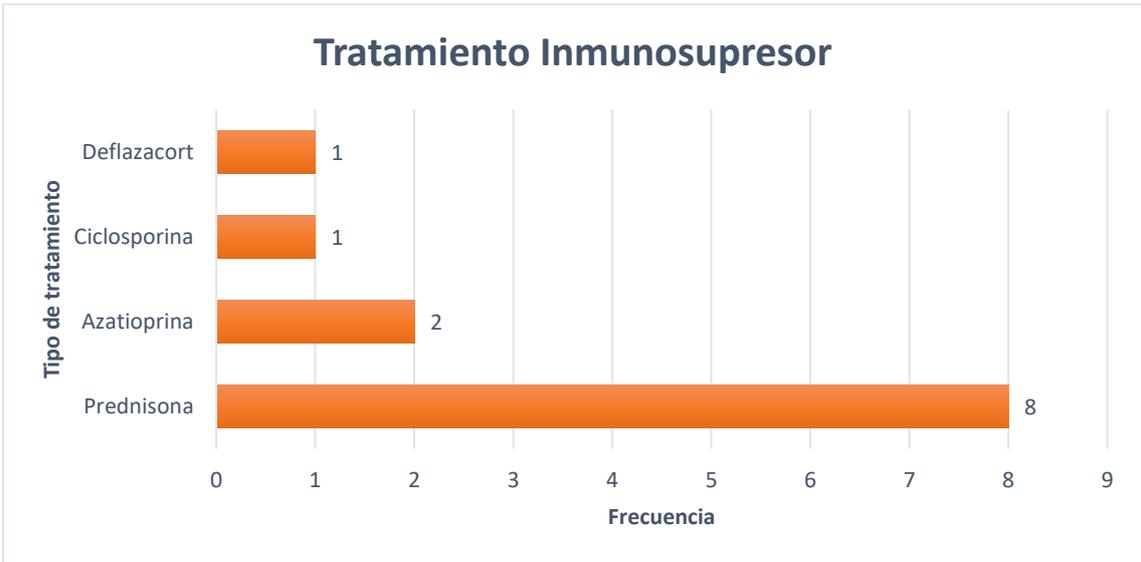
| Inhibidor de acetilcolinesterasa | Inmunosupresor | Inmunomodulador |
|----------------------------------|-----------------------|----------------------------------|
| 16(68.8%) Piridostigmina | 8 (34.4%) prednisona | 4 (17.2%) plasma agudo |
| | 2 (8.6%) azatioprina | 0 plasma crónico |
| | 1 (4.3%) ciclosporina | 8(34.4%) inmunoglobulina aguda |
| | 1 (4.3%) deflazacort | 3(13.2%) inmunoglobulina crónica |

Tabla 6



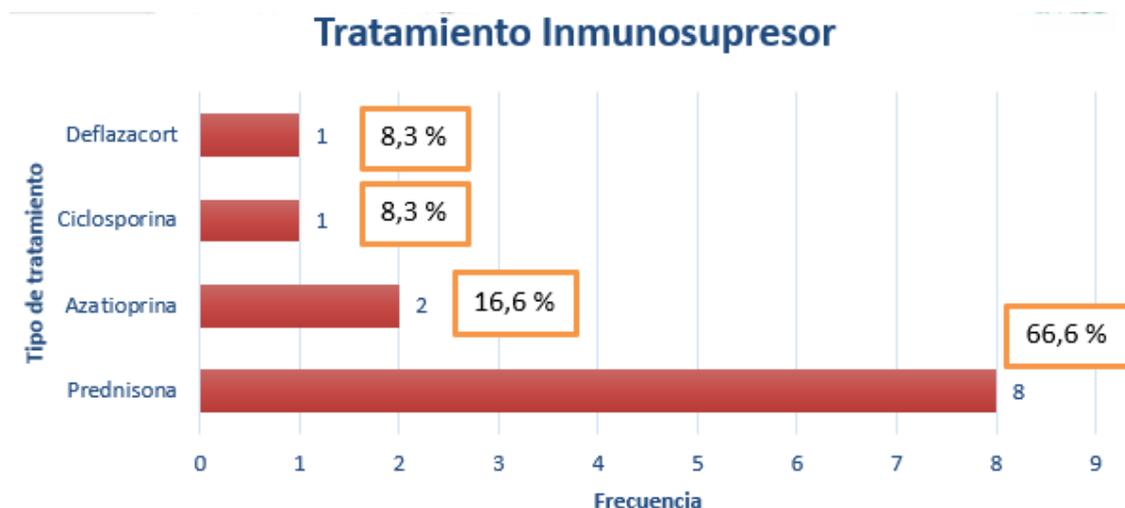
Grafica 7

El 52% de la población estudiada recibió tratamiento inmunosupresor Corticosteroides, Azatioprina Ciclofosfamida



Grafica 8

El 65 % de la población recibió durante algún momento del seguimiento tratamiento inmunomodulador



Grafica 9.

| Tratamiento inmunomodulador | Frecuencia absoluta | Porcentaje |
|-----------------------------|---------------------|------------|
| Inmunoglobulina aguda | 8 | 34% |
| Inmunoglobulina crónica | 3 | 13% |
| Plasmaféresis de rescate | 4 | 17% |
| Total | 15 | 65% |

Tabla 7

El 69% de los pacientes recibieron Inhibidores de la acetilcolinesterasa de los cuales, solo 10 pacientes como monoterapia.

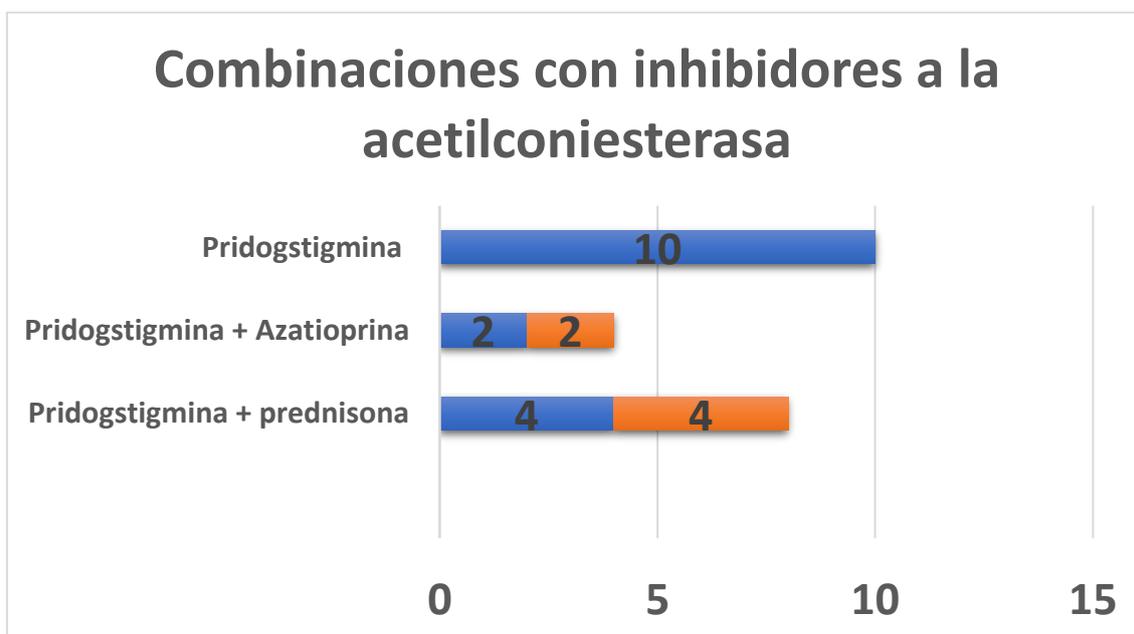
| Inhibidores de la colinesterasa | Frecuencia absoluta |
|---------------------------------|---------------------|
| Piridostigmina monoterapia | 10 (43%) |
| Prednisona + Piridostigmina | 4 (17.2%) |
| Azatioprina + Piridostigmina | 2 (8.6%) |
| Total | 16 (68.8%) |

Tabla 8

Número de recaídas

Del 6o mes al 2o año Agudización de la sintomatología después de un periodo de estabilidad

Solo 1 paciente presento recaída



Grafica 10

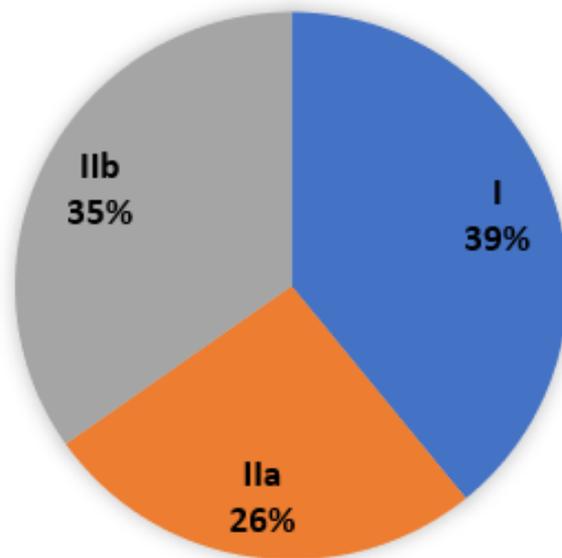
Estadio de Osseman

Determina la afectación clínica de los pacientes con diagnóstico de miastenia Gravis

| Osseman | Inicio | 5 años posterior de Timectomía |
|---------|-------------|--------------------------------|
| I | 9 ((38.7%)) | 19 (81.7%) |
| Ila | 6 (25.8%) | 4 (17.2%) |
| Ilb | 8 (34.4%) | 0 |
| III | 0 | 0 |
| IV | 0 | 0 |
| Total | 23 (100%) | 23 (100%) |

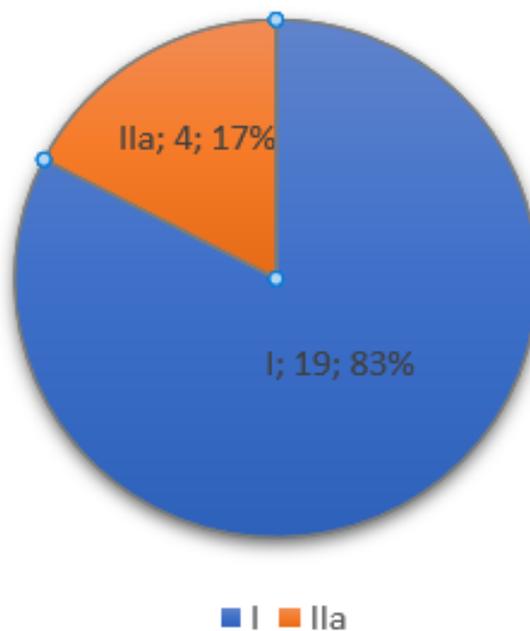
Tabla 9

GRADO OSSERMAN AL INICIO DEL DIAGNÓSTICO



Grafica 11

GRADO OSSERMAN 5 AÑOS POSTERIOR A LA TIMECTOMÍA



Grafica 12

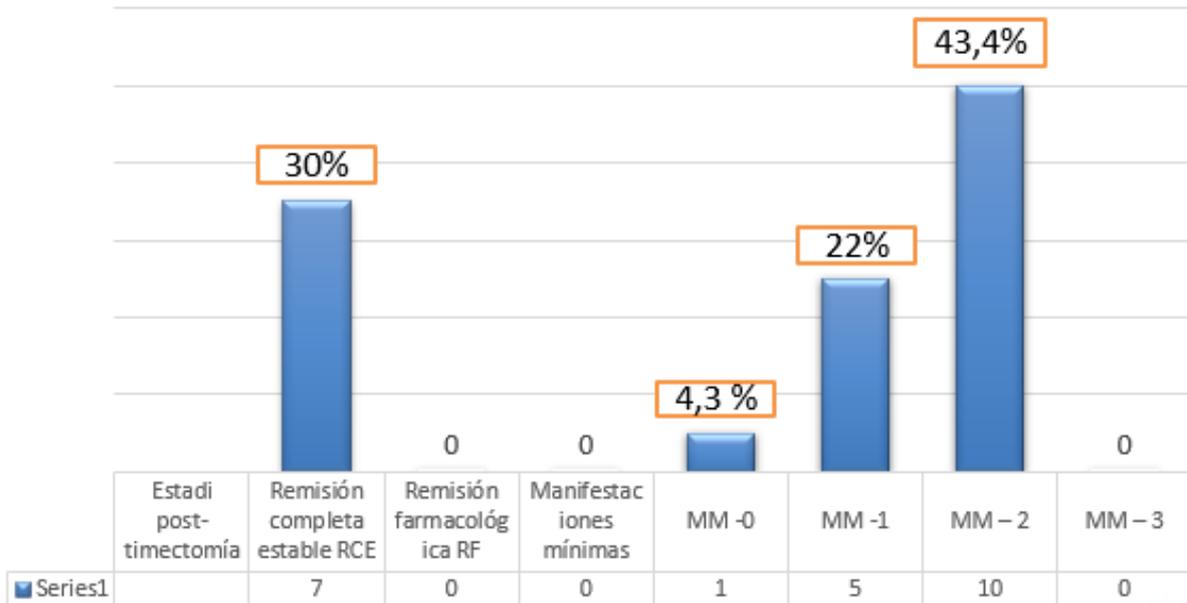
Clasificación de Fundación americana de miastenia gravis estado post - Tímectomía.

Se aplicó la encuesta 5 años posteriores a la tímectomía

| | |
|-----|-----------|
| RCE | 7 (30.1%) |
| MM1 | 1 (4.3%) |
| MM2 | 5 (21.5%) |
| MM3 | 10 (43%) |

Tabla 10

Estado post-tímectomía



Grafica 13

Clasificación FAMG Timectomía Define el tipo de cirugía realizada

| T-1 Timectomía Transcervical | Número de pacientes | Porcentaje |
|---|---------------------|------------|
| a Básica | 1 | 4.3% |
| b Extendida | 17 | 73.1% |
| T-2 Timectomía Videoscópica | | |
| a Clásica | 1 | 4.3% |
| b VATET | 0 | |
| T-3 Timectomía Trans – esternal | | |
| a Estándar | 0 | |
| b Extendida | 2 | 8.6% |
| T-4 Transcervical y trans – esternal Timectomía | 2 | 8.6% |

Tabla 11

Reporte Histopatológico Describe el tipo de histología presente en la muestra obtenida de la timectomía

| Tipo histológico en biopsia de timo | Numero de Biopsias | Porcentaje |
|-------------------------------------|--------------------|------------|
| Congestión vascular | 5 | 21.5% |
| Hiperplasia folicular | 17 | 73.1% |
| Sin alteraciones | 1 | 4.3% |

Tabla 12

Complicaciones de la Cirugía

No se reportó ninguna complicación durante la cirugía

Discusión

En nuestra población de pacientes con Miastenia Gravis Juvenil los aspectos demográficos muestran un predominio del sexo femenino, en un estudio del 2019 escrito por Asmail A, se relaciona este hecho a un factor hormonal. La testosterona juega un rol en la regulación de la respuesta inmune inhibiendo la producción de citoquinas proinflamatorias, la diferenciación a TH1, la producción de inmunoglobulinas y aumentando la expresión de citoquinas antiinflamatorias. La disminución de los niveles de testosterona con la edad justificaría el aumento de la prevalencia de la MG en hombres de edad avanzada. El papel de los estrógenos en la patogénesis de la MG es conocido y se fundamenta en un aumento en la expresión del receptor de estrógenos (ER α) en timocitos y de ER α y ER β en células T circulantes.

En cuanto a la edad tenemos una distribución bimodal, el primer pico corresponde a menores de 3 años en los cuales predomina la miastenia gravis ocular y en pacientes de 14 -15 años predomina la miastenia gravis generalizada, en cuanto a la literatura consultada hay poca información al respecto debido a que la MGJ representa solo el 15% de los casos de MG en América y Europa, en Asia donde la MGJ asciende al 50% en menores de 15 años las series reportadas encontraron un franco predominio por el fenotipo ocular. El predominio del fenotipo generalizado en adolescentes podría ser característica propia de nuestra población. Futuros estudios locales permitirán aclarar estos aspectos.

La evolución clínica y farmacológica 5 años posterior a la timectomía 7 pacientes se mantuvieron en remisión farmacológica estable, lo que representa el 30% de la población estudiada, lo cual coincide con la literatura actual.

Referente al Caleidoscopio de enfermedades autoinmunes, en nuestra población se reportó un 30%, predominando el hipotiroidismo con un 42% del total de enfermedades autoinmunes reportadas, concordando con la bibliografía consultada.

En los resultados de biopsias histológicas, ningún paciente presento timoma, la hiperplasia folicular predomino con un 73%, la literatura a nivel mundial reporta 70% de hiperplasia folicular, 15% timoma, 15% timo histológicamente sano.

Conclusiones

1. Al momento del diagnóstico los síntomas generalizados se encontraban en un 60% de la muestra, 5 años posterior a la timectomía solo 17% de los pacientes presentaban síntomas generalizados, obteniendo una reducción de síntomas generalizados en un 43%.

La encuesta de la FAMG se usó para medir la evolución farmacológica 5 años posterior a timectomía, el 30% de la población estudiada se mantuvo en remisión farmacológica estable, 4.3% MM – 0, 22 % MM – 1 y 43% MM 2.

2. Características demográficas, en este estudio predominó el sexo femenino con 65.22 % sobre el sexo masculino 34.78%

Al momento del diagnóstico el promedio de edad fue de 6 años, la moda 14 años, la mediana 4 años, el mínimo 1 año, el máximo 15 años.

Se presentaron dos picos de incidencia, en el rango de edad de 2-3 años (26%), el segundo pico de incidencia 14 -15 años (22%).

3. El fenotipo predominante fue la sintomatología generalizada 14 (60%), sintomatología ocular 9 (40%).

Al distribuirse los pacientes por edad el predominio de la sintomatología cambia según el grupo de edad, el fenotipo ocular es más frecuente en los pacientes menores de 6 años

En el segundo pico de incidencia 14 -15 años predomina el fenotipo generalizado.

4. Fármacos administrados, 69% de los pacientes recibieron inhibidores de la colinesterasa (piridostigmina), 43% en mono terapia y 26% en esquema combinado con esteroide, 65% de pacientes requirieron algún tipo de tratamiento Inmunomodulador de los cuales 17% fue plasmaféresis de rescate, 34% inmunoglobulina en episodio agudo previo a la realización de la timectomía y 17% inmunoglobulina administrada cada mes de forma crónica, 52% de los pacientes recibían tratamiento inmunodepresor.

5. El tiempo promedio transcurrido desde el diagnóstico de miastenia gravis juvenil hasta la realización de timectomía fue en promedio de 2 años con una mediana de 1 año, mínimo 1 año, máximo 13 años.

6. El tratamiento farmacológico a largo plazo que predominó posterior a timectomía fue inhibidores de la acetilcolinesterasa.

7. Enfermedades autoinmunes, se reportó un 30%, predominando el hipotiroidismo con un 42% del total de enfermedades autoinmunes reportadas, 4% síndrome poliglandular II, 4% síndrome de Evans 8.5% trombocitopenia autoinmune primaria.

8. En los subtipos histológicos reportados por patología se identificó Hiperplasia folicular en un 73% de la muestra, 21% congestión vascular 4% el resultado de biopsia fue normal.

Referencias bibliográficas

1. Peragallo JH. Pediatric Myasthenia Gravis. *Semin Pediatr Neurol*. 2017 May;24(2):116-121.
2. Jastrzębska A, Jastrzębski M, Ryniewicz B. Treatment outcome in juvenile-onset myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2019 May;59(5):549-554.
3. Ionita CM, Acsadi G. Management of juvenile myasthenia gravis. *Pediatr Neurol*. 2013 feb;48(2):95-104.
4. Slater CR. The Structure of Human Neuromuscular Junctions: Some Unanswered Molecular Questions. *Int J Mol Sci*. 2017 Oct 19;18(10):2183
5. Nishimune H, Shigemoto K. Practical Anatomy of the Neuromuscular Junction in Health and Disease. *Neurol Clin*. 2018 May;36(2):231-240.
6. McMacken G, Abicht A, Evangelista T, Spendiff S, Lochmüller H. The Increasing Genetic and Phenotypical Diversity of Congenital Myasthenic Syndromes. *Neuropediatrics*. 2017 Aug;48(4):294-308.
7. Spendiff S, Howarth R, McMacken G, Davey T, Quinlan K, O'Connor E, Modulation of the Acetylcholine Receptor Clustering Pathway Improves Neuromuscular Junction Structure and Muscle Strength in a Mouse Model of Congenital Myasthenic Syndrome. *Front Mol Neurosci*. 2020 Dec 17; 13:594220.
8. Plomp JJ, Morsch M, Phillips WD, et al.: Electrophysiological analysis of neuromuscular synaptic function in myasthenia gravis patients and animal models. *Exp Neurol*. 2015; 270: 41–54.
9. Renton AE, Pliner HA, Provenzano C, et al.: A genome-wide association study of myasthenia gravis. *JAMA Neurol*. 2015; 72(4): 396–404.
10. Cao M, Koneczny I, Vincent A. Myasthenia Gravis With Antibodies Against Muscle Specific Kinase: An Update on Clinical Features, Pathophysiology and Treatment. *Front Mol Neurosci*. 2020 Sep 2; 13:159.
11. Ghazanfari N, Linsao EL, Trajanovska S. Forced expression of muscle specific kinase slows postsynaptic acetylcholine receptor loss in a mouse model of MuSK myasthenia gravis. *Physiol Rep*. 2015 Dec;3(12): e12658
12. Otsuka K, Ito M, Ohkawara B. Collagen Q and anti-MuSK autoantibody competitively suppress agrin/LRP4/MuSK signaling. *Sci Rep*. 2015 Sep 10;5:13928

13. Rodolico C, Bonanno C, Toscano A, Vita G. MuSK-Associated Myasthenia Gravis: Clinical Features and Management. *Front Neurol.* 2020 Jul 23; 11:660.
14. Herbst R. MuSk function during health and disease. *Neurosci Lett.* 2020 Jan 18; 716:1346-76.
15. Ueta R, Sugita S, Minegishi Y, Shimotoyodome. DOK7 Gene Therapy Enhances Neuromuscular Junction Innervation and Motor Function in Aged Mice. *iScience.* 2020 Aug 21;23(8):101385.
16. Morren J, Li Y. Myasthenia gravis with muscle-specific tyrosine kinase antibodies: a narrative review. *Muscle Nerve.* (2018) 58:344–58.
17. Evoli A, Alboini PE, Damato V. Myasthenia gravis with antibodies to MuSK: an update. *Ann N Y Acad Sci.* 2018 Jan;1412(1):82-89.
18. Topakian R, Zimprich F, Iglseder S, et al.. High efficacy of rituximab for myasthenia gravis: a comprehensive nationwide study in Austria. *J Neurol.* (2019) 266:699–706.
19. Huda S, Waters P, De Rosa A, et al. IgG-specific cell-based assay detects potentially pathogenic MuSKAbs in seronegative MG. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* (2017) 4: e357.
20. Yan C, Li W, Song J, Feng X, et al. Cell-based versus enzymelinked immunosorbent assay for the detection of acetylcholine receptor antibodies in Chinese juvenile myasthenia gravis. *Pediatr Neurol.* (2019) 98:74–79.
21. Anlar B, Senbil N, Kose G, Degerliyurt A. Serological follow-up in juvenile myasthenia: clinical and acetylcholine receptor antibody status of patients followed for at least 2 years. *Neuromuscul Disord.* (2005) 15:355– 7.
22. Rodriguez Cruz PM, Huda S. Use of cell-based assays in myasthenia gravis and other antibody-mediated diseases. *Exp Neurol.* (2015) 270:66–71.
23. Koneczny I, Herbst R. Myasthenia gravis: pathogenic effects of autoantibodies on neuromuscular architecture. *Cells.* (2019) 8:671.
24. Huijbers MG, Zhang W, Klooster R, et al. MuSK IgG4 autoantibodies cause myasthenia gravis by inhibiting binding between MuSK and Lrp4. *Proc Natl Acad Sci USA.* (2013) 110:20783– 8.

25. Asmail A, Kesler A, Kolb H. A tri-modal distribution of age-of-onset in female patients with myasthenia gravis is associated with the gender-related clinical differences. *Int J Neurosci* 2019; 129: 313-9.
26. Fisher KS, Gill J, Todd HF, Pediatric Autoimmune Ocular Myasthenia Gravis: Evaluation of Presentation and Treatment Outcomes in a Large Cohort. *Pediatr Neurol*. 2021 May;118:12-19.
27. Fisher K, Shah V. Pediatric Ocular Myasthenia Gravis. *Curr Treat Options Neurol*. 2019 Sep 26;21(10):46.
28. Martínez Torre S, Gómez Molinero I. Puesta al día en la miastenia gravis [An update on myasthenia gravis]. *Semergen*. 2018 Jul-Aug;44(5):351-354
29. Binks S, Vincent A, Palace J. Myasthenia gravis: a clinical-immunological update. *J Neurol*. 2016 Apr;263(4):826-34.
30. Skjei KL, Lennon VA, Kuntz NL. Muscle specific kinase autoimmune myasthenia gravis in children: a case series. *Neuromuscul Disord*. 2013 Nov;23(11):874-82
31. Kirzinger L, Khomenko A, Schulte-Mattler W, Backhaus R, Platen S, Schalke B. Myopathy in Childhood Muscle-Specific Kinase Myasthenia Gravis. *Pediatr Neurol*. 2016 Dec;65:90-92
32. Pasnoor M, Dimachkie MM, Farmakidis C. Diagnosis of Myasthenia Gravis. *Neurol Clin*. 2018 May;36(2):261-274.
33. Yamamoto D, Imai T, Tsuda E. Effect of local cooling on excitation-contraction coupling in myasthenic muscle: Another mechanism of ice-pack test in myasthenia gravis. *Clin Neurophysiol*. 2017Nov;128(11):2309-2317
34. Apinyawasisuk S, Zhou X, Tian JJ. Validity of Forced Eyelid Closure Test: A Novel Clinical Screening Test for Ocular Myasthenia Gravis. *J Neuroophthalmol*. 2017 Sep;37(3):253-257.
35. Matsuura H, Sogabe Y, Matsuura H. Tensilon test: myasthenia gravis. *QJM*. 2019 Jan 1;112(1):49
36. Juel VC. Repetitive nerve stimulation testing in myasthenic crisis. *Muscle Nerve*. 2019 May;59(5):528-530.

37. Rakocevic G, Moster M, Floeter MK. Single-fiber electromyography in the orbicularis oculi muscle in patients with ocular myasthenia gravis symptoms: ¿does abnormal jitter predict response to treatment? *BMC Neurol.* 2017 Jun 7;17(1):108.
38. Pérez AV, Prieto LC, Ramírez S, Utilidad de la identificación de los anticuerpos contra receptores de acetil colina para el diagnóstico de Miastenia Gravis. Reporte N° 142. Bogotá, D.C: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud-IETS y Ministerio de Salud y Protección Social; 2014: 2-43
39. Pretelt F, Millán S. Miastenia gravis seronegativa: revisión de la literatura *Acta Neurol Colomb.* 2017; 33(1): 46-51
40. Nacu A, Andersen JB, Lisnic V. Complicating autoimmune diseases in myasthenia gravis: a review. *Autoimmunity.* 2015;48(6):362-8
41. Cacho-Díaz B, Salmerón-Moreno K, Lorenzana-Mendoza NA, Texcocano J, Arrieta O. Miastenia gravis como marcador pronóstico en pacientes con timoma. *J Thorac Dis.* 2018 May; 10 (5): 2842-2848.
42. Mangaraj S, Choudhury AK. Neurological manifestations of Graves' disease: A case report and review of the literature. *J Neurosci Rural Pract.* 2016 Jan-Mar;7(1):153-6.
43. Mallikarjuna SK, Velayutham SS, Sowmini PR Relationship and its Reversal after Immunotherapy in a Case of Graves' Disease with Coexisting Myasthenia Gravis. *J Neurosci Rural Pract.* 2019 Jan-Mar;10(1):136-138.
44. Shivamurthy P, Parker MW. Cardiac manifestations of myasthenia gravis: A systematic review. *IJC Metab Endocr.* 2014; 5:3-6.
45. Raut S, Reddy I, Sahi FM. Association Between Systemic Lupus Erythematosus and Myasthenia Gravis: ¿Coincidence or Sequelae? *Cureus.* 2020 Jun 3;12(6): e8422.
46. Limaye K, Vallurupalli S, Lee RW. Myasthenia of the Heart. *Am J Med.* 2016; 129(6):10-21.
47. Tanovska et al. Myasthenia gravis and associated diseases Open Access *Maced J Med Sci.* 2018 Mar 15; 6(3):472-478.
48. Munot P, Robb SA, Niks EH. ENMC workshop study group. 242nd ENMC International Workshop: Diagnosis and management of juvenile myasthenia gravis Hoofddorp, the Netherlands, 1-3 March 2019. *Neuromuscul Disord.* 2020 Mar;30(3):254-264.

49. Farmakidis C, Pasnoor M. Treatment of myasthenia gravis . *Neurol Clin.* 2018, 36:311-337.
50. Albazli K, Kaminski HJ, Howard JF Jr. Complement Inhibitor Therapy for Myasthenia Gravis. *Front Immunol.* 2020 Jun 3; 11:917
51. Dhillon S. Eculizumab: a review in generalized myasthenia gravis. *Drugs.* 2018, 78:367-376.
52. Muppidi S, Utsugisawa K, Benatar M. Long-term safety and efficacy of eculizumab in generalized myasthenia gravis. *Muscle Nerve.* 2019 Jul;60(1):14-24.
53. Usmani A, Kwan L, Wahib-Khalil D. Excellent response to therapeutic plasma exchange in myasthenia gravis patients irrespective of antibody status. *J Clin Apher.* 2019 Aug;34(4):416-422.
54. Gamez J, Salvadó M, Carmona F. Intravenous immunoglobulin to prevent myasthenic crisis after thymectomy and other procedures can be omitted in patients with well-controlled myasthenia gravis. *Ther Adv Neurol Disord.* 2019 Jul 17; 12:1-13.
55. Wang S, Breskovska I, Gandhi S. Advances in autoimmune myasthenia gravis management. *Expert Rev Neurother.* 2018, 18:573-588.
56. Lotfi N, Thome R, Rezaei N, Zhang GX. Roles of GM-CSF in the pathogenesis of autoimmune diseases: an update. *Front Immunol.* 2019, 10:1265.
57. Sheng JR, Li L, Ganesh BB, Vasu C. Suppression of experimental autoimmune myasthenia gravis by granulocyte-macrophage colony-stimulating factor is associated with an expansion of FoxP3+ regulatory T cells. *J Immunol.* 2006, 177:5296-5306.
58. Tapias-Vargas. Miastenia gravis y el timo: pasado, presente y futuro. *Rev Colomb Cir.* 2009; 24:269-82.
59. E .T.M. Nguyen-Cao, et al Myasthenia gravis: Historical achievements and the “golden age” of clinical trials *Journal of the Neurological Sciences* 406 (2019) 116428
60. Albisu S. Higgle J. Timectomía en pacientes portadores de Miastenia Gravis no timomatosa Revisión sistemática de la literatura *Arch Med Interna* 2015; 37(2):87-93
61. Zheng Y, Cai YZ, Shi ZY. Different neurologic outcomes of myasthenia gravis with thymic hyperplasia and thymoma after extended thymectomy: A single center experience. *J Neurol Sci.* 2017 Dec 15; 383:93-98.

62. Miskovic R, Plavsic A, Peric-Popadic A. Systemic Lupus Erythematosus and Secondary Antiphospholipid Syndrome after Thymectomy for Myasthenia Gravis - A Case Report. *Open Access Maced J Med Sci*. 2015 Sep 15;3(3):439-42.
63. M. Jakubíková, et al., Two-year outcome of thymectomy with or without immunosuppressive treatment in nonthymomatous myasthenia gravis and its effect on regulatory T cells. *J Neurol Sci* 2015 Nov (358):101-106.
64. Sholtis C, Teymourtash M, Berry M. Transcervical Thymectomy Is the Most Cost-Effective Surgical Approach in Myasthenia Gravis. *Ann Thorac Surg*. 2020 Jun;109(6):1705-1712
65. Catalano MA, Mullan CW, Rich BS, Glick RD. Pediatric thymectomy: a study of national trends in demographics, short-term outcomes, and cost. *Pediatr Surg Int*. 2019 Jul;35(7):749-757.
66. Kim AG, Upah SA, Brandsema JF. Thoracoscopic thymectomy for juvenile myasthenia gravis. *Pediatr Surg Int*. 2019 May;35(5):603-610.
67. Triviño A. Congregado M. Loscertales J. Análisis comparativo del abordaje para el tratamiento del timoma estadio I-II: VATS versus abordaje convencional *Cir Esp*. 2015 Aug-Sep;93(7):466-71.
68. Martín M., Fuentes E. Timectomía videotoroscópica en la miastenia gravis. *Rev Cubana Cir* 2012;51(1): 59-64.
69. Ashfaq A, Bernes SM, Weidler EM. Outcomes of thoracoscopic thymectomy in patients with juvenile myasthenia gravis. *J Pediatr Surg*. 2016 Jul;51(7):1078-83.
70. Goldstein SD, Culbertson NT, Garrett D. Thymectomy for myasthenia gravis in children: a comparison of open and thoracoscopic approaches. *J Pediatr Surg*. 2015 Jan;50(1):92-7.
71. Vázquez-Roque FJ, Hernández-Oliver MO. Results of surgical treatment for juvenile myasthenia gravis. *Neurologia*. 2017 Apr;32(3):137-142.
72. Minchenberg SB, Chaparala G. Systemic lupus erythematosus/myasthenia gravis overlap syndrome: presentation and treatment depend on prior thymectomy. *Clin Immunol*. 2018, 194:100-104.
73. Jallouli M, Saadoun D, Eymard B, et al.: The association of systemic lupus erythematosus and myasthenia gravis: a series of 17 cases, with a special focus on hydroxychloroquine use and a review of the literature. *J Neurol*. 2012, 259:1290-1297.

74. Leite MI, Coutinho E, Lana-Peixoto M et al. Myasthenia gravis and neuromyelitis optica spectrum disorder: a multicenter study of 16 patients Neurology 78 (20), 1601-1607
75. Gilhus NE, Nacu A, Andersen JB. Miastenia gravis y riesgos de comorbilidad. Eur J Neurol 2015; 22: 17–23
76. Ehrenfeld M, Shoenfeld Y. Comment on: Thymectomy in patients with myasthenia gravis increases the risk of autoimmune rheumatic diseases: a nationwide cohort study. Rheumatology (Oxford). 2020 feb 1;59(2):451-452.
77. Shovman O, Shalev T. Diversos patrones de lupus inducido por anti-TNF- α : serie de casos y revisión de la literatura. Clin Rheumatol 2018; 37: 563–8
78. Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary. Neurology. 2016 Jul 26;87(4):419-25.
79. Catalano MA, Mullan CW. Pediatric thymectomy: a study of national trends in demographics, short-term outcomes, and cost. Pediatr Surg Int. 2019 Jul;35(7):749-757.

Bibliografía

1. Renton AE, Pliner HA, et al. A genome-wide association study of myasthenia gravis. *JAMA Neurol.* 2015;72(4):396-404.
2. Harrison TR. Trastornos neurológicos. In: Harrison Principios de Medicina Interna. New York: McGraw-Hill Interamericana; 2006. p. 678-83.
3. Benatar M, Burns T, Swan AV. Serological, pharmacological and electrophysiological tests for the diagnosis of myasthenia gravis. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2010 (12): 1-10.
4. Wolfe GI, Benatar M. Orientación consenso internacional para la gestión de la miastenia gravis. *Neurología.* 2016 ; 87: 419.

Anexos

Instrumento de medición protocolo MGJ (anexo 1)

Variables sociodemográficas

| | | |
|-----------------------|-------------|-----------------|
| 1. Sexo: | a) Hombre | b) Mujer |
| 2. Serología: | a) Positivo | b) Negativo |
| 3. Tipo de Miastenia: | a) Ocular | b) Generalizada |

4. Edad al momento de presentar la enfermedad:

5. Edad del paciente al realizar la Timectomía:

6. Años de evolución al momento de la Timectomía:

7. Clasificación estado terapéutico Fundación Americana de Miastenia Gravis

| Sin terapia | Estado post timectomía | Inhibidores de colinesterasa |
|---|--|---|
| Prednisona | Inmunosupresión distinta a prednisona Azatioprina, Micofenolato, Ciclofosfamida | Plasmaféresis aguda (para exacerbaciones o preoperatoria) |
| Plasmaféresis crónica (Usada de manera regular) | Inmunoglobulina aguda (para exacerbaciones o preoperatoria) | Inmunoglobulina crónica (Usada de manera regular) |
| Otras terapias. | | |

8. Comórbido de enfermedad autoinmune:

9. Clasificación en Escala Osseman antes de la Tímectomía:

| GRADO | TIPO | SINTOMAS |
|-------|-----------------------------|---|
| I | Ocular | Afectación exclusivamente ocular |
| IIa | Generalizada leve | Comienzo lento Afectación generalizada leve Sin alteración respiratoria |
| IIb | Generalizada moderada grave | Comienzo gradual Afectación generalizada moderada grave con alteración de la musculatura bulbar Sin afectación respiratoria |
| III | Aguda Fulminante | Debilidad general aguda o subaguda y en menos de 6 meses afectación de la musculatura bulbar o respiratoria Pronóstico grave |
| IV | Grave tardía | Afectación generalizada Grave tras años de miastenia en fases I o II |

10. Escala Osseman post -Tímectomía:

| | | | | |
|---|-----|-----|-----|----|
| I | IIa | IIb | III | IV |
|---|-----|-----|-----|----|

11. Numero de recaídas por año: _____

12. Clasificación timectomía.

| | |
|-----|---|
| T-1 | Timectomía Transcervical |
| A | Básica |
| B | Extendida |
| T-2 | Timectomía Videoscópica |
| A | Clásica |
| B | VATET |
| T-3 | Timectomía Trans - esternal |
| A | Estándar |
| B | Extendida |
| T-4 | Transcervical y trans – esternal Timectomía |

13. Clasificación de la Fundación Americana de MG para la respuesta a la Timectomía:

| | |
|-------------------------------|---|
| Remisión completa estable RCE | Ausencia de síntomas por al menos un año No ha recibido tratamiento durante un año No hay debilidad en ningún músculo durante el examen Debilidad aislada al cerrar los ojos |
| Remisión farmacológica RF | Ausencia de síntomas por al menos un año con el uso de algún tipo de terapia farmacológica Pacientes con terapia con inhibidores de la colinesterasa son excluidos de esta categoría porque supone la presencia de debilidad |
| Manifestaciones mínimas | El paciente no tiene síntomas de MG, pero tiene debilidad en algunos músculos |
| MM -0 | El paciente no ha recibido tratamiento por un periodo > de un año |
| MM -1 | El paciente continúa recibiendo terapia inmunosupresora Pero no inhibidores de la colinesterasa u otra terapia sintomática |
| MM - 2 | El paciente recibe bajas dosis de inhibidores de la colinesterasa (<120 mg piridostigmina /día) en el último año |
| MM - 3 | El paciente recibe inhibidores de la colinesterasa u otra terapia sintomática y alguna forma de inmunosupresión durante el último año. |

Solicitud de Dispensa de consentimiento informado (anexo 2)

Solicitud de dispensa de consentimiento informado (anexo 2)

I. Identificación del Estudio

Título del Estudio: Evolución clínica y farmacológica durante 5 años en pacientes pediátricos con Miastenia Gravis Juvenil posterior a timectomía en 2012-2016 en un hospital de tercer nivel.

Investigador Responsable: Dr. Gerardo Cordero Robles

Tesista: Dra. Anamaria Gutiérrez Mateos

Unidad/Departamento/Servicio: UMAE Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional de Occidente, Servicio de Neurología pediátrica.

II. Justificación de la dispensa

1. De acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud (ARTICULO 17) esta investigación se clasifica dentro de la categoría sin riesgo.
2. Debido a que se trata de un estudio retrospectivo y abarca un periodo de 5 años (2010 a 2015) resulta prácticamente imposible recoger los consentimientos informados de todos los sujetos del estudio; por lo que el requisito de consentimiento individual haría impracticable la realización del estudio.
3. El estudio apunta a un beneficio de salud pública y no es posible ubicar a los participantes, por ejemplo, investigaciones por correo, teléfono, Internet o encuestas masivas.
4. El estudio va a realizarse utilizando una base de datos existente en UMAE Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional de Occidente, Servicio de Neurología pediátrica que NO contiene datos de carácter personal que permita identificar a los pacientes.


Investigador responsable
Dr. Gerardo Cordero Robles


Tesista
Dra. Anamaria Gutiérrez Mateos

Carta de confidencialidad (anexo 3)

Guadalajara, Jalisco a 27 de Julio de 2021

CARTA DE CONFIDENCIALIDAD

El Dr. Gerardo Enrique Cordero Robles (Investigador responsable) del proyecto titulado: "Evolución clínica y farmacológica durante 5 años en pacientes pediátricos con Miastenia Gravis Juvenil posterior a timectomía en 2012-2016 en un hospital de tercer nivel", con domicilio ubicado en Av. Belisario Domínguez No. 735, Colonia Independencia. C. P 44340. Guadalajara, Jalisco; me comprometo a resguardar, mantener la confidencialidad y no hacer mal uso de los documentos, expedientes, reportes, estudios, actas, resoluciones, oficios, correspondencia, acuerdos, directivas, directrices, circulares, contratos, convenios, instructivos, notas, memorandos, archivos físicos y/o electrónicos, estadísticas o bien, cualquier otro registro o información que documente el ejercicio de las facultades para la evaluación de los protocolos de investigación, a que tenga acceso en mi carácter investigador responsable, así como a no difundir, distribuir o comercializar con los datos personales contenidos en los sistemas de información, desarrollados en el ejercicio de mis funciones como investigador responsable.

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se estará acorde a la sanción civiles, penales o administrativas que procedan de conformidad con lo dispuesto en la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública Gubernamental, la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares y el Código Penal del Estado de Jalisco, a la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares, y demás disposiciones aplicables en la materia.



Investigador responsable

Dr. Gerardo Cordero Robles

Dictamen de aprobado (anexo 4)

SIRELCIS



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 1302.

HOSPITAL DE PEDIATRÍA, CENTRO MÉDICO NACIONAL DE OCCIDENTE LIC. IGNACIO GARCÍA TELLEZ, GUADALAJARA, MEXICO

Registro COFEPRIS 17 CI 14 039 045

Registro COMBIOÉTICA CONBIOÉTICA 14 CEI 001 2018022

FECHA Lunes, 30 de agosto de 2021

Mtro. Gerardo Enrique Cordero Robles

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Evolución clínica y farmacológica durante 5 años en pacientes pediátricos con miastenia gravis juvenil posterior a timectomía en 2012-2016 en un hospital de tercer nivel**, que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A.P.R.O.B.A.D.O.**

Número de Registro Institucional

R-2021-1302-063

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

M.E. Ruth Alejandrina Castillo Sánchez

Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 1302

Impreso

IMSS