

11233

2



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, O.D.

"FRECUENCIA DE MIASTENIA GRAVIS EN EL
SERVICIO DE NEUROLOGIA DEL HOSPITAL
GENERAL DE MEXICO O. D."

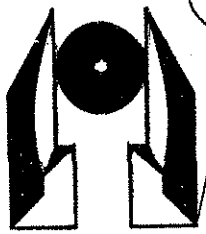
SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
ORGANISMO DESCENTRALIZADO



TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALIDAD EN NEUROLOGIA

P R E S E N T A :
DR. RAUL AMAVISCA ESPINOSA

DIRECCION DE ENSEÑANZA



HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

MEXICO, D. F.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2002



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.

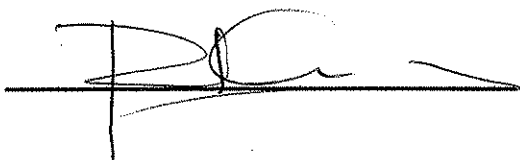
“ FRECUENCIA DE
MIASTENIA GRAVIS EN
EL SERVICIO DE
NEUROLOGÍA DEL
HOSPITAL GENERAL DE
MÉXICO O.D.”

DR. RAÚL AMAVISCA
ESPINOSA.

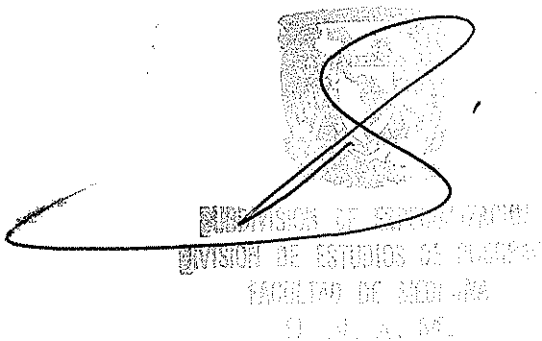
DRA ROSALÍA VÁZQUEZ ALFARO.
TUTORÍA DE TESIS.



DR. RAÚL AMAVISCA ESPINOSA
AUTOR DE TESIS.



FECHA: 17 de septiembre del 2002.

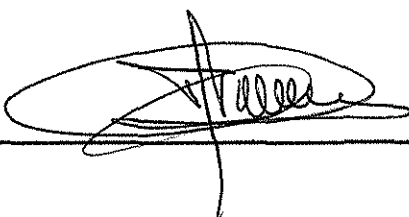


UNIVERSIDAD DE GUATEMALA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
C. A. M. C.

“El contenido y la presentación de esta tesis es responsabilidad exclusiva del autor y tutor de la misma, por lo que su reproducción parcial o total requiere la autorización por escrito de ambos”

Recibido: _____

DR. RICARDO RAMOS RAMÍREZ.



**PROFESOR TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO DEL
HOSPITAL GENRAL DE MÉXICO O.D.**

INDICE

Resumen.....	1
Definición.....	3
Historia.....	4
Epidemiología.....	5
Fisiopatología.....	6
Anatomía patológica.....	10
Cuadro clínico.....	12
Clasificación.....	15
Estudios paraclínicos.....	17
Tratamiento.....	23
Justificación.....	28
Objetivos.....	29
Materiales o métodos.....	30
Criterios de inclusión y exclusión.....	31
Procedimiento.....	33
Resultados.....	34
Discusión.....	36
Conclusiones.....	38
Bibliografía.....	39

RESUMEN ESTRUCTURADO.

La miastenia gravis (MG), es una enfermedad autoinmune que se caracteriza por la presencia de debilidad muscular fluctuante y fatiga de distintos grupos musculares. Los responsables del fallo en la transmisión sináptica que producen las manifestaciones clínicas son los anticuerpos dirigidos contra los receptores nicotínicos de acetilcolina de la membrana postsináptica en la unión neuromuscular. El defecto principal es una reducción del número de receptores de acetilcolina en la unión neuromuscular debido a los anticuerpos antirreceptor de acetilcolina (ACRA). Estos se detectan en aprox. un 75-80% de pacientes con MG. Los anticuerpos son heterogéneos y pertenecen a la clase de inmunoglobulinas G. No se conoce con exactitud los mecanismos de formación de los ACRA pero existe suficiente evidencia de que el timo, a través de sus linfocitos, desempeña un papel importante en la patogenia de esta enfermedad.

La prevalencia de MG es de aproximadamente 5 a 14 casos por 100,000 personas. Afecta a individuos de todas las edades, con una predilección máxima por mujeres de 20-40 años y varones de la sexta y séptima década de la vida. La MG neonatal afecta a un 15% de niños de madres miasténicas.

La MG se caracteriza por debilidad y fatiga muscular que afecta a distintos grupos de músculos. La debilidad muscular empeora con la actividad y mejora con el reposo. Los músculos oculares, faciales y bulbares son los más frecuentemente afectados por la enfermedad.

El diagnóstico se realiza de acuerdo al cuadro clínico, prueba farmacológica con cloruro de edrofonio, pruebas electrofisiológicas, la detección de ACRA y estudios de imagen.

El tratamiento de la MG ha avanzado de forma importante en los últimos años, sin embargo ningún tratamiento ha demostrado ser eficaz en estudios clínicos rigurosos. Los tratamientos disponibles actualmente son: los fármacos anticolinesterásicos, corticoesteroides, plasmaféresis, inmunoglobulina, inmunosupresores y la timectomía.

Utilizando el sistema Med-Line de 1980-2002 hemos encontrado escasa literatura con respecto a la frecuencia de MG y manifestaciones clínicas, por lo que consideramos importante realizar un estudio que permita establecer estas características en los pacientes con MG que acuden al HGM. ya que es un hospital de concentración a nivel

nacional y puede considerarse como una muestra importante del padecimiento en nuestro país.

Se realizó un estudio descriptivo a través de revisión de expedientes de enero de 1996 a marzo del 2002, para conocer la incidencia de la miastenia gravis en pacientes que acudieron al HGM, así como las características demográficas y manifestaciones clínicas de la enfermedad a su ingreso, métodos diagnósticos, terapéutica empleada y manifestaciones clínicas al egreso del hospital.

DEFINICIÓN.

La Miastenia gravis (MG) es una enfermedad autoinmune causada por la producción de anticuerpos contra el receptor nicotínico de acetilcolina de la membrana postsináptica, cuyas características fundamentales son la fatigabilidad precoz de músculos esqueléticos voluntarios durante el esfuerzo y la recuperación después del reposo. De inicio agudo o subagudo, a veces viene precedida por determinadas situaciones (infecciones, embarazo, parto, intervenciones quirúrgicas, estrés etc.) Los músculos más sensibles son los de la región ocular (forma de inicio en un 64%), con diplopia y ptosis palpebral, seguidos de los bulbares, con trastornos de la fonación, deglución y masticación. La enfermedad puede generalizarse (extremidades, tronco, musculatura respiratoria). Pueden diferenciarse 3 fases evolutivas: fase inicial (5-7 años) muy variable, en la que se produce el mayor número de remisiones espontáneas y complicaciones fatales; segunda fase (10 años) relativamente estable y la tercera fase (a partir de los 10-15 años) con debilidad persistente y atrofiás musculares, por degeneración de la placa motora. El diagnóstico principalmente es clínico y se confirma por medio de diversas pruebas: test farmacológico, electrofisiológico de estimulación repetitiva y/o EMG con fibra única, así como estudios serológicos para la confirmación de anticuerpos antirreceptor de acetilcolina. El tratamiento de la enfermedad se compone de medidas sintomáticas (fármacos anticolinesterásicos), y patogénicas (corticoesteroides, otros inmunosupresores, inmunoglobulina endovenosa, plasmaféresis y timectomía, la cual puede inducir la remisión).^{1,2}

HISTORIA.

La primera descripción de un paciente con probable MG de la que se tiene conocimiento data de 1672, ³ cuando Thomas Willis publicó una descripción de una “prudente y honesta mujer” con una debilidad que se exacerbaba con la actividad repetitiva y que se comprometía particularmente con las funciones bulbares. Según la descripción de Willis, la paciente se quedaba “muda como un pescado” después de conservar durante un rato y recuperaba el habla tras un periodo de descanso de una a dos horas.

Sin embargo, el verdadero reconocimiento del carácter distintivo de la enfermedad ha sido atribuido a Erb (1873),⁴ Goldflam (1893)⁵ y Jolly (1844-1904); este último fue el que propuso el nombre de *mistenia gravis pseudoparalítica* para una nueva enfermedad de la que solo se habían descrito 15 casos.⁶

En 1934 se comprobó el efecto beneficioso de la neostigmina en estos pacientes y se consideró por primera vez que el mecanismo fisiopatológico de la MG estaba centrado en un defecto de la transmisión neuromuscular. Esto fue confirmado en 1942 por la observación de que los pacientes con MG presentaban hipersensibilidad a la d-tubocurarina.⁷ Harvey y Masland describieron la disminución en la estimulación repetitiva del nervio.

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

En 1973 Fambrough y col.⁸ demostrarían mediante la combinación de déficits morfológicos y fisiológicos que el número de receptores de acetilcolina presentes en la membrana postsináptica se hallaba considerablemente reducido. Tres años más tarde Lindstrom y col. demostraron la presencia de anticuerpos antirreceptores de acetilcolina (ACRA) en pacientes con MG y en 1977 Engels y col. comprobaron que había complejos inmunes en la membrana postsináptica.^{9,10}

EPIDEMIOLOGIA.

Actualmente la MG es la más frecuente de las enfermedades por trastornos de la transmisión neuromuscular. Se estima una incidencia anual de 3 a 6 por millón y que su prevalencia es de 14 por 100,000 hab. En Norteamérica. ¹¹

No se observa predominio racial, la enfermedad casi siempre es esporádica y los casos familiares son muy infrecuentes. La MG puede iniciarse a cualquier edad pero la tasa de comienzo en la primera década de la vida apenas llega al 10%. En las mujeres es más frecuente el comienzo entre los 20 y los 30 años mientras que la edad de comienzo entre los hombres suele ser entre los 50 y los 60 años. ¹²

En las mujeres menores de 40 años la enfermedad es dos o tres veces más frecuente que en los hombres de la misma edad dado que en éstos la incidencia es mayor en edades avanzadas. Sin embargo, Poulas y col. reportan, que al menos en Grecia la incidencia hombre-mujer es de 1:1. ¹³ La mayoría de los pacientes que también presentan tímomas son hombres de entre 70 y 80 años. La MG se limita a los músculos extraoculares (MG ocular) en aproximadamente el 15% de los casos y su incidencia es mayor en hombres, especialmente de más de 40 años.

FISIOPATOLOGÍA.

Los receptores de acetilcolina del músculo esquelético con el órgano blanco de la respuesta autoinmune en la MG. Este es una glucoproteína con un peso molecular aproximado de 250,000 que se proyecta a través de la membrana muscular y está compuesto por 5 subunidades, dispuestos como barrera en torno a un canal central. Cada molécula de receptor consiste en 2 subunidades alfa, una subunidad beta, una subunidad delta y una subunidad gamma o epsilon. Cada una de las subunidades alfa tiene un sitio de unión con la acetilcolina localizado extracelularmente. Funcionalmente este canal iónico del receptor de acetilcolina está cerrado en el estado de reposo. Cuando el sitio de unión de ambas subunidades alfa son ocupadas por acetilcolina, los canales se abren transitoriamente permitiendo el rápido paso de cationes.^{14,15}

Es ampliamente aceptado que la anormalidad neuromuscular en la MG es debida a un proceso mediado por anticuerpos. Las evidencias que lo sustentan satisfacen una serie de cinco criterios que definen la patogénesis de los procesos mediados por anticuerpos: primero, los anticuerpos están presentes (alrededor de un 80-90% de los pacientes con MG los presentan), segundo, los anticuerpos interactúan con los antígenos blanco que son los receptores de acetilcolina, tercero, la transferencia pasiva reproduce los hallazgos de la enfermedad, cuarto, la inmunización con el antígeno produce un modelo de la enfermedad y, quinto, una reducción de los niveles de anticuerpos aminora la enfermedad.^{16,17,18}

Los anticuerpos reducen el número de los receptores de acetilcolina por medio de 3 mecanismos, por lo menos: aceleran la endocitosis y la degradación de los receptores, bloqueo funcional de los sitios de unión de acetilcolina y un daño mediado por el complemento en los receptores de acetilcolina.

La capacidad de los anticuerpos del paciente con MG para acelerar la degradación de los receptores de acetilcolina ha sido demostrada en el cultivo de fibra muscular usando alfa bungarotoxina como una prueba para seguir el porcentaje de degradación de receptores.¹⁹ La IgG sérica de los pacientes induce un aumento del 2 al 3% en el porcentaje de degradación. Esta habilidad de las IgG de los pacientes para acelerar la degradación de los receptores de acetilcolina, dependen de su capacidad de reacción cruzada.²⁰

Las IgG séricas en un 55 a 88% de pacientes con MG se ha demostrado que bloquean los sitios de unión de acetilcolina en los receptores de acetilcolina, en cultivos de células musculares de mamíferos.²¹

Varias líneas de evidencia apoyan el papel de el daño mediado por el complemento en la patogénesis de la MG. La microscopía electrónica de la unión neuromuscular de pacientes con MG revelaron los cambios morfológicos y la simplificación de la membrana postsináptica. Los métodos de inmunihistoquímica han demostrado la presencia en la membrana del complejo de ataque del complemento en la unión neuromuscular.²²

El gran tamaño de la compleja estructura de los receptores de acetilcolina sugiere que los anticuerpos se unen a muchos diferentes epítopes que podrían existir. Los receptores de acetilcolina generalmente reconocen epítopes que se determinan por su conformación tridimensional. Los anticuerpos se unen a los dominios extracelulares de la molécula del receptor de Ach. La mayoría de los receptores se unen a la subunidad alfa, posiblemente porque cada molécula tiene dos subunidades alfa y constituye el principal sitio inmunogénico.²³

Paradójicamente, cerca de un 10 a 20% de pacientes con MG adquirida no tienen ACRA detectables por pruebas de radioinmunoensayo. La incapacidad para detectar los ACRA por esta prueba sugiere que los anticuerpos podrían estar en epítopes no presentes en el extracto soluble acetilcolina-receptor o que podría haber una baja afinidad para su detección en el sistema de prueba soluble.

Los pacientes con MG frecuentemente tienen otros autoanticuerpos además de los ACRA. Se ha sugerido que la detección de anticuerpos contra la proteína muscular titina pudiera ser diagnóstica de timoma. También se han encontrado anticuerpos contra ciertas citocinas en pacientes con MG y timoma pero aún no está claro si la presencia de estos autoanticuerpos pudiera tener alguna utilidad clínica. Recientemente se ha identificado otro autoanticuerpo que es el anti Musk, en pacientes seronegativos para ACRA. MuSK es una cinasa específica del músculo que se expresa en la unión neuromuscular y su detección podría ser en un futuro importante para el diagnóstico de esta enfermedad.²⁴

Aunque la producción de los ACRA se atribuye directamente a los linfocitos B, hay evidencia que apoya el papel clave de los linfocitos T en la respuesta de los ACRA responsables de la MG en humanos y animales.²⁵ Líneas de células T o clonas reactivas a los receptores de acetilcolina se han aislado de la sangre o del timo de pacientes con

MG. Las células T responden al estímulo con receptores de acetilcolina y aumentan la producción de ACRA in vitro.²⁶ En general, las células T cooperadoras (CD4+) responden al antígeno que ha sido enzimáticamente degradado o procesado por las células presentadoras del antígeno y están asociados con el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) clase II. Los receptores de las células T reconocen los péptidos solo en asociación con las moléculas clase II del MHC.²⁷

Uno de los problemas sin resolver en la MG y en otras enfermedades autoinmunes se refiere al origen de la respuesta autoinmune. El timo se ha implicado como el posible sitio de origen ya que aproximadamente el 75% de los pacientes tienen anomalías tímicas. De estos, el 85% tienen hiperplasia (formación germinal-central) y 15% tienen timomas. La timectomía produce una mejoría en la mayoría de los pacientes. Tanto las células T como las B procedentes de esta glándula son más reactivas contra los receptores de acetilcolina que las células T y B de la sangre periférica. Tanto el timo normal como miasténico tiene células miodes, que presentan receptores de acetilcolina en su superficie. Estas células son probablemente la fuente de receptores de acetilcolina y de RNAm para la unidad alfa del receptor. Dada su localización dentro del timo, rodeadas de células presentadoras del antígeno y de células T cooperadoras, los receptores de acetilcolina de las células miodes son particularmente vulnerables al ataque inmune. Alguna alteración de las células miodes o de los linfocitos o de la regulación inmune, puede interferir en la tolerancia y llevar a una respuesta inmune. La posibilidad de que una infección viral del timo pudiera actuar como detonante en este proceso se ha sugerido, pero los estudios realizados al respecto han fallado.^{28,29}

La hipótesis de que la MG puede ser desencadenada por mimetismo molecular (es decir, una respuesta inmune al agente infeccioso que mimetiza al receptor de acetilcolina) ha tomado cierta importancia. Los anticuerpos tomados en 6 de 40 paciente con MG presentan una secuencia peptídica de herpes simplex virus que es homóloga a la secuencia de la subunidad alfa del receptor de acetilcolina. La reacción cruzada entre bacterias y receptor de acetilcolina también se ha reportado.³⁰

En esta enfermedad la liberación cuántica de acetilcolina por las terminaciones presinápticas es normal, lo mismo que el número de moléculas que tiene el cuanto. La liberación espontánea de cuantos de acetilcolina a partir de la interacción con su receptor a nivel postsináptico genera un potencial denominado potencial de placa en miniatura (PPM). En los pacientes con MG este potencial tiene una frecuencia normal

pero una amplitud disminuida debido a la disminución del número de receptores de la acetilcolina en la membrana postsináptica.

La amplitud reducida de los potenciales de placa determina que la despolarización postsináptica no siempre alcance el umbral necesario para generar un potencial de acción en la fibra muscular y que a causa de ello se produzca una falla en la transmisión neuromuscular.

La asociación de la MG con otras enfermedades autoinmunes ha sido informada en muchos trabajos con una frecuencia que ha variado entre 2.3 y el 24%. La más común se da con las enfermedades tiroideas y la artritis reumatoide y la menos común con el lupus eritematoso sistémico, la sarcoidosis, la enfermedad de Sjögren y la esclerodermia.

Aunque no se considera una enfermedad hereditaria, se han comunicado casos familiares en el 1-4% de varias series. También existe una asociación entre MG y los antígenos de histocompatibilidad HLA-A1, B8 y DRw3 en mujeres menores de 40 años y HLA-A3, B7 y DRw2 en hombres mayores de esa edad, hecho que sugiere cierta predisposición genética. 30.31

ANATOMIA PATOLÓGICA.

Los órganos en los que se centran las alteraciones anatomopatológicas en esta enfermedad son el timo y el músculoesquelético.

La histopatología del timo se puede resumir en tres grupos: en un 80% de los pacientes se halla una hiperplasia linfoide. En un 10% se encuentran timomas, que generalmente son localizados, habiéndose descrito 3 tipos en función de su celularidad predominante: epitelial, linfocitario y mixto; aproximadamente un tercio de éstos son capaces de tener un comportamiento invasivo con infiltración hacia la pleura, mediastino etc. Los timomas suelen aparecer con más frecuencia en pacientes mayores de 40 años. En el 10% restante el timo es normal o está involucionado.

El músculo esquelético presenta en el estudio de microscopía óptica pocos rasgos peculiares y se limitan al hallazgo de algunas fibras atróficas y a acúmulos de infiltrados linfocitarios en el intersticio. Los datos más interesantes los proporciona el estudio de la placa neuromuscular, donde se constata un aplanamiento y/o desaparición de las crestas en la membrana postsináptica, un ensachamiento de la hendidura sináptica y una destrucción de la membrana muscular.³²

La anomalía básica en la MG es una disminución en el número de receptores de acetilcolina en la unión neuromuscular.³³ Los estudios de biopsia muscular mostraron que la unión neuromuscular de pacientes con MG solo tenía una tercera parte de receptores de acetilcolina en comparación con controles sanos. En general, el grado de reducción de los receptores de acetilcolina se correlaciona con la severidad de la miastenia. Sin embargo algunos pacientes con miastenia ocular tienen reducido el número de receptores en los músculos de las extremidades, clínicamente normales.

Engel y col. demostraron que existe una reducción en el área de la terminación nerviosa, una simplificación de la región postsináptica (surcos sinápticos secundarios escasos, superficiales, anormalmente amplios o ausentes) y ensanchamiento del surco sináptico primario. El número y tamaño de las vesículas presinápticas así como sus cuantas de acetilcolina se encuentran dentro de límites normales. La observación de axones que se regeneran cerca de la unión, las numerosas uniones simplificadas y la ausencia de terminaciones nerviosas en estas regiones postsinápticas sugirieron a Engel y col. que había un proceso activo de degeneración y reparación de la unión neuromuscular en caso de MG.

En lo que respecta al sistema nervioso central, todos los estudios actuales confirman que la miastenia gravis es una enfermedad sin lesión del sistema nervioso central. El encéfalo y la médula espinal son normales, a menos que los haya lesionado la hipoxia y la hipotensión a causa de la insuficiencia cardiorrespiratoria. Por lo general las fibras musculares están intactas, aunque en los casos mortales con parálisis extensas de fibras aisladas de los músculos esofágicos, diafragmáticos y oculares pueden experimentar necrosis con regeneración variable y se observan agregados diseminados de linfocitos.³⁴

CUADRO CLÍNICO.

La miastenia gravis como su nombre lo indica es una debilidad muscular fluctuante. La actividad repetida o persistente de un grupo muscular agota su fuerza contráctil y conduce a paresia progresiva y el reposo restaura la fuerza al menos en parte.

El inicio suele ser insidioso, pero hay casos de desarrollo bastante rápido que a veces comienzan por una alteración emocional o infección (casi siempre respiratoria). Los síntomas pueden aparecer por primera vez durante el embarazo o, en el puerperio o como respuesta a los fármacos que se emplean durante la anestesia; una vez que el trastorno inicia, su progreso es lento.³⁵

La manifestación inicial de la enfermedad en cerca de la mitad de los casos es la debilidad de los elevadores de los párpados o de los músculos extraoculares y estos músculos se afectan en más del 90% de los casos. Por lo general, la mirada sostenida hacia arriba induce ptosis exagerada. Los movimientos oculares de versión repetidos que se inducen al perseguir un objeto o mediante un estímulo optocinético causan paresia progresiva de los músculos que se utilizan en estos movimientos. Se ha visto que la luz del sol agrava los signos oculares y que el frío los mejora.

Los músculos de la expresión facial, la masticación, la deglución y el habla se afectan con frecuencia (80%), pero en solo el 5-10% de los casos son los primeros o los únicos músculos comprometidos. Aún menos común es la afección inicial de los músculos flexores y extensores del cuello, los rotadores del hombro y los flexores de la cadera. De los músculos del tronco, los erectores de la columna vertebral son los que se afectan más a menudo. En los casos más avanzados todos los músculos están debilitados, incluso los diafragmáticos, los abdominales y los intercostales y aún los esfínteres externos de vejiga y el intestino. En los pacientes con debilidad del tronco y extremidades la regla clínica consiste en que los músculos proximales son más vulnerables que los distales, como en casi todas las formas de miopatía.³⁶

Para reiterar los atributos topográficos de la enfermedad, la caída de los párpados y la diplopía intermitente son las quejas más frecuentes. De hecho, la observación de respuestas pupilares a la luz y a la acomodación normales en presencia de debilidad de los músculos extraoculares elevadores y orbicular del ojo es casi diagnóstica de miastenia, en especial si la fuerza se restaura después de un periodo de descanso. La movilidad y la expresión facial se alteran. La sonrisa natural se transforma en una mueca. La mandíbula puede colgar, por lo que es necesario que el paciente se la levante

con la mano. También es posible que la masticación adecuada de los alimentos se dificulte y que la comida tenga que interrumpirse a causa de la incapacidad para masticar y deglutir. La voz se desvanece y se vuelve nasal después de una conversación sostenida.

La debilidad de los músculos del cuello ocasiona fatiga al sostener la cabeza erguida. Otro rasgo característico de la debilidad miasténica es su tendencia a incrementarse conforme avanza el día o con el uso repetido de un grupo muscular afectado, pero los pacientes rara vez proporcionan de manera voluntaria esta información. Algunos están peor al despertar sobre todo si no recibieron medicación durante la noche. Se informa incremento temporal de la debilidad después de vacunación, menstruación y exposición a temperaturas extremas. Una peculiaridad de la contracción muscular miasténica es el lapso repentino de la postura sostenida o la interrupción de los movimientos que resulta en cierta clase de temblor irregular, semejante al músculo normal cerca del punto de agotamiento. El dinamómetro demuestra rápido desvanecimiento de la fuerza de contracción de una serie de prensiones manuales y la estimulación repetida de un nervio motor a tasas bajas mientras se registran los potenciales de acción musculares refleja el mismo trastorno de decremento de una manera más cuantitativa.

Los músculos debilitados en caso de miastenia gravis solo experimentan atrofia en grado mínimo o no total. Rara vez se alteran los reflejos tendinosos. Incluso el golpeteo repetido de un tendón no suele poner a prueba los músculos hasta el punto en que la contracción fracasa. Los músculos liso y cardíaco no se comprometen.

Se preservan otras funciones nerviosas. Los músculos debilitados, en especial los de los ojos y el dorso del cuello, pueden doler, pero el dolor rara vez es queja importante. Las parestesias en la cara, manos y muslos se informan con muy poca frecuencia y no se acompaña de pérdida demostrable de la sensibilidad. La anosmia y la ageusia se mencionan como datos raros, pero aún no se decide si son coincidentes.^{1,32,37}

La crisis miasténica es un deterioro rápido de la propia miastenia. Puede llevar al paciente hasta la insuficiencia respiratoria y a la cuadriparesia en cuestión de horas. Una infección respiratoria o el consumo excesivo de fármacos sedantes o de fármacos con capacidad de bloqueo de la transmisión neuromuscular puede preceder a la crisis miasténica. Se han descrito numerosos casos en los que la debilidad bucofaringea ocasionó neumonía por aspiración y precipitó el deterioro rápido de la fuerza de las extremidades y el diafragma. Con la misma frecuencia el acontecimiento precipitante no es evidente. Rara vez el paro respiratorio es la primera manifestación de la crisis. Estos

sucesos pueden ocurrir en cualquier momento después del diagnóstico de la miastenia, pero la mitad de ellos se manifiesta en los primeros 18 meses. También se ha observado que la neumonía se asocia frecuentemente como desencadenante del cuadro.

La insuficiencia respiratoria incipiente suele estar señalada por una reducción de la capacidad vital, a menudo acompañada por inquietud, ansiedad, diaforesis o temblor. Una vez que la deficiencia del diafragma se presenta, los movimientos de la pared torácica y el abdomen comienzan a ser paradójicos (el abdomen se mueve hacia adentro durante la inspiración) o se observan excursiones superficiales del tórax, que alternan con movimientos paradójicos.³⁸

CLASIFICACIÓN CLÍNICA DE LA MIASTENIA GRAVIS.**Criterios de Osserman.³⁹**

- I. Miastenia Ocular (15-20%)
- II A. Miastenia leve generalizada con progreso lento; no hay crisis, reacciona a Fármacos (30%).
B. Miastenia moderadamente grave generalizada; afección esquelética y bulbar Grave, pero sin crisis; reacción a fármacos poco satisfactoria (25%)
- III Miastenia fulminante aguda, progreso rápido de los síntomas graves con crisis Respiratoria y mala respuesta a fármacos, alta incidencia de timoma. (15%).
- IV Miastenia tardía grave; mismos síntomas que en III, pero como resultado del progreso firme durante dos años de la clase I a la clase II (10%).

Clasificación clínica de la Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA).⁴⁰

- Clase I Debilidad en cualquier músculo ocular.
Puede haber debilidad para el cierre palpebral.
El resto de los músculos conservan la fuerza normal.
- Clase II. Debilidad leve que afecta a otros músculos además de los oculares.
- IIa Afección predominante de miembros, músculos axiales o ambos.
Puede existir compromiso de la musculatura orofaríngea.
- IIb Afección predominante de musculatura orofaríngea, respiratoria o ambas.
- Clase III Debilidad moderada que afecta a otros músculos además de los oculares.
Puede haber debilidad de los músculos oculares de cualquier intensidad.
- IIIa Afección predominante de miembros, músculos axiales o ambos.
Puede existir compromiso de la musculatura orofaríngea.
- IIIb Afección predominante de musculatura orofaríngea, respiratoria o ambas.
Puede haber afección menor o igual de miembros, músculos axiales o ambos.
- Clase IV Debilidad severa que afecta a otros músculos además de los oculares.
Puede haber debilidad de los músculos oculares de cualquier intensidad.
- IVa Afección predominante de miembros, musculatura axial o ambos.
Puede existir compromiso de la musculatura orofaríngea.
- IVb Afección predominante de musc. orofaríngea, respiratoria o ambas.
Puede haber afección menor o igual de miembros, músculos axiales o ambos.
- Clase V Definida por la intubación con o sin apoyo mecánico ventilatorio.

ESTUDIOS PARACLÍNICOS.

Una anamnesis y exploración neurológica bien recogidas nos proporcionan la primera y tal vez la más valiosa pista diagnóstica. Posiblemente el dato que da la clave sea la presencia de fatigabilidad, es decir la debilidad muscular fluctuante y relacionada con la ejecución de una actividad motora. Sin embargo, en ocasiones este síntoma puede ser más impreciso y pueden surgir problemas de diagnóstico, por lo nos apoyaremos en los siguientes estudios paraclínicos:

Prueba farmacológica:

Esta prueba consiste en la inyección de cloruro de edrofonio (Tensilón), un anticolinesterásico de acción rápida; es más confiable y objetiva cuando hay compromiso de los músculos oculares u orofaríngeos. Después de estimar la fuerza de algunos músculos, idealmente de los oculomotores craneanos, se inyecta por vía intravenosa 10 mg de cloruro de edrofonio diluidos en 10 ml de solución salina. Al principio se inyectan 3 ml y si esta dosis es bien tolerada 60 segundos después, se inyectan otros 3 ml y los otros 5 ml en inyecciones posteriores. Si se observa una mejoría importante luego de cualquier dosis no es preciso inyectar dosis adicionales. En general la prueba es bien tolerada y solo en algunos casos ocasiona un leve malestar gástrico y un aumento transitorio de la secreción lagrimal. Dado que existe el riesgo de administrar una sobredosis que desencadene una crisis colinérgica asociada con graves trastornos respiratorios esta prueba debe realizarse en un medio hospitalario y se debe disponer de un ambú. Conviene estar preparado para una eventual complicación y contar con una vía intravenosa permanente durante el estudio y sulfato de atropina.

Algunas veces se observan falsos negativos en estadios tempranos de la enfermedad. En pacientes con polimiositis, enfermedad de motoneurona, botulismo, síndrome de Guillain-Barré, síndrome de Lambert-Eaton, tumores de órbita o de la región paraselar y miopatías mitocondriales se han informado resultados positivos.

En los niños se utiliza una dosis de 0.15 mg/kg que se administra frecionada en varias inyecciones y puede usarse la vía subcutánea, sobre todo en recién nacidos. Los pacientes con una respuesta negativa al Tensilón pueden responder a la inyección intramuscular de neostigmina (prostigmin) debido a su mayor duración.⁴¹

Determinación de los niveles de anticuerpos antirreceptor de acetilcolina (ACRA)

Esta es una prueba útil y sencilla. La presencia de estos anticuerpos prácticamente confirma el diagnóstico de MG si el paciente tiene un cuadro compatible con la enfermedad. También pueden encontrarse niveles elevados de ACRA en el lupus eritematoso generalizado, en las neuropatías inflamatorias, en la esclerosis lateral amiotrófica, en pacientes con artritis reumatoide tratados con penicilamina y en pacientes con timoma no miasténicos. Cuando se utilizan antígenos humanos esta prueba tiene una sensibilidad del 76 al 94% en las formas clínicas generalizadas y del 36 al 54% en la forma ocular pura. Se recomienda que se realicen estudios repetidos porque la concentración de ACRA puede ser normal al principio y aumentar con el tiempo. No se ha podido correlacionar el nivel de anticuerpos circulantes con la severidad clínica de la enfermedad. El título de ACRA sigue elevado en la mayoría de los pacientes con remisión clínica completa.⁴²

Estimulación repetitiva.

La característica prominente de la debilidad por miastenia es su incremento durante el esfuerzo; este fenómeno es la base de la prueba que utiliza estimulación supramáxima a una frecuencia de 2 o 3 Hz sobre un nervio periférico y registra el potencial de acción muscular (PAM) evocado en el músculo.

El patrón típico de la MG consiste en una disminución de la amplitud del PAM mayor del 10% respecto de la primera respuesta, y en el registro de la amplitud más baja en el cuarto o el quinto PAM. La estimulación se lleva a cabo en condiciones de reposo muscular, inmediatamente después del esfuerzo y durante 5 minutos siguientes, mediante el empleo de diferentes protocolos.

Si bien habitualmente se usan músculos intrínsecos de la mano, en caso de negatividad es posible utilizar otros (p. ej. el antecodo, el deltoides, el bíceps, los músculos faciales) porque la sensibilidad del método es mayor en estos músculos. Pueden existir falsos positivos en la esclerosis lateral amiotrófica, y en la distrofia miotónica. La sensibilidad global del método se aproxima al 60%.⁴³

Electromiografía de fibra única. (EFU)

Con la EFU es posible registrar el potencial de acción de una fibra muscular. Para ello se utiliza una aguja especial con un área de captación de 25 micras, que permite captar pares de potenciales de acción de 2 fibras musculares pertenecientes a una misma

unidad motora y analizar el intervalo entre dos potenciales, el que en condiciones normales presenta una variabilidad intersináptica no mayor de 50 miliseg. Denominada "jitter". Si la transmisión neuromuscular empeora el valor medio del jitter se incrementa, con fallas intermitentes de la transmisión o bloqueos lo que causa la disminución del PAM durante la estimulación repetitiva.

La EFU tiene una alta sensibilidad y es el examen complementario más sensible para demostrar un defecto de la placa neuromuscular de cualquier etiología pero que no es específico de la miastenia. En la forma generalizada moderada, se han comunicado hallazgos anormales en el 84 al 96% de los casos explorando sólo el músculo extensor común de los dedos de la mano; en las formas severas se citan anomalías en el 100% de los pacientes. La sensibilidad del método es menor en la miastenia ocular (70%), en la que el aumento del jitter puede limitarse a los músculos faciales. Es posible ver falsos positivos en procesos neurogénicos o neuropáticos en los que pueda haber placas neuromusculares inestables o inmaduras.⁴⁴

Otro aspecto importante dentro del diagnóstico de la enfermedad es el estudio de la situación respiratoria. Para ello es menester realizar un exhaustivo análisis de la función respiratoria mediante pruebas funcionales, gasometrías y el estudio de las máximas presiones respiratorias (expiratoria, PEM e inspiratoria, PIM) que se han revelado como una técnica útil y sencilla para valorar la fuerza de los músculos respiratorios.

También es importante investigar la posible presencia de otros anticuerpos, tales como anti músculo estriado, antitiroideos, anti células parietales gástricas, antinucleares, etc. Lo que nos facilitará la detección de enfermedades asociadas.

El estudio radiológico del tórax y mediastino mediante radiología simple y TC nos ayudará a descartar o confirmar la presencia de alteraciones tímicas aunque, por otra parte, existen timomas nodulares e, incluso, microscópicos que pueden pasar desapercibidos radiológicamente.

Dada la frecuente asociación de la MG con enfermedad de tiroides hay que solicitar perfil tiroideo para identificar la presencia de esta.³²

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.

Otras condiciones que causan debilidad en la musculatura craneal y somática deben considerarse en el diagnóstico diferencial de la miastenia gravis, incluyendo síndromes congénitos miasténicos, miastenia inducida por fármacos, hipertiroidismo, enfermedad de Graves, síndrome miasténico de Lambert-Eaton, botulismo, oftalmoplejia externa progresiva y lesiones intracraneales con efecto de masa.^{1,45}

Los síndromes miasténicos congénitos son raros, generalmente inician en la niñez y requieren pruebas inmunocitoquímicas y electrofisiológicas muy sofisticadas para identificar el defecto preciso.

El síndrome de Lambert-Eaton presenta debilidad y en ocasiones síntomas sensitivos y autonómicos.

Los pacientes con miastenia gravis deben ser sometidos a pruebas de función tiroidea por la frecuente asociación de estas entidades.

Cuando los signos de la enfermedad están limitados a la musculatura ocular o craneal, está indicada la realización de tomografía computada o imagen de resonancia magnética de la cabeza y las orbitas para descartar lesiones que produzcan efecto de masa y compriman los nervios craneales.⁴⁶

CURSO Y PRONÓSTICO.

En el curso evolutivo natural de la enfermedad se pueden distinguir tres fases. La primera comprende los primeros cinco a siete años desde el inicio y se caracteriza por ser la más labil, ya que se pueden producirse tanto el mayor número de remisiones espontáneas, como de muertes. Las remisiones espontaneas ocurren en cerca de una cuarta parte de los pacientes; un 77% de estas tiene lugar durante el primer año y un 13% durante el segundo; su duración oscila entre 1 y 6 meses (en un 30% de los casos) hasta más de 2 años (en otro 30%) o incluso pueden ser difinitivas. La segunda etapa tiene una duración de unos 10 años y en ella se produce una tendencia estabilizadora. A partir de los 10-15 años se puede considerar a la enfermedad en su tercera fase, caracterizada por la presencia de una debilidad persistente y de atrofiás musculares.^{2,32}

La tasa de mortalidad durante los primeros años de la enfermedad, que antes excedía 30%, ahora es menor del 5% y con el tratamiento apropiado casi todos los pacientes pueden llevar una vida productiva. La evolución se altera cuando se efectúa timectomía. El pronóstico y la respuesta al tratamiento varían con el patrón de afección muscular y su gravedad. Bever y col. han observado que la duración creciente de la miastenia ocular pura se acompaña de disminución del riesgo de generalización tardía de la debilidad. También notaron que una edad mayor en el momento de inicio se acompañaba de una incidencia más elevada de crisis respiratorias mortales; Grob y col. quienes observaron la evolución de 1036 pacientes durante un promedio de 12 años, encontraron que las manifestaciones clínicas se confinaban a los músculos extraoculares y orbiculares de los ojos en el 16% de los casos. La probabilidad de que la debilidad se generalizara era de apenas un 16% cuando la miastenia se mantenía localizada durante un año. Estos autores notaron que la enfermedad alcanzó gravedad máxima en un plazo de un año tras el inicio en dos terceras partes de 750 pacientes con MG y que esto ocurría en el 83% de los pacientes a los tres años.^{36,47}

El pronóstico a largo plazo de los niños miasténicos es bueno en general y su esperanza de vida sólo se reduce un poco. Rodríguez y col. vigilaron a un grupo de 149 niños durante un promedio de 17 años; 85 de ellos se sometieron a timectomía. Cerca del 30% de los pacientes no timectomizados y de 40% de los timectomizados tuvieron remisiones y estuvieron libres de síntomas. Por lo general la remisión ocurrió en los

primeros 3 años. Los pacientes con síntomas bulbares y sin debilidad ocular o generalizada tuvieron el pronóstico más favorable.⁴⁸

TRATAMIENTO.

La terapia de los pacientes con miastenia gravis incluye 1. Tratamiento sintomático constituido por inhibidores de la colinesterasa y plasmaféresis y 2. Inmunoterapia constituida por drogas inmunosupresoras, terapia de inmunomodulación, como la inmunoglobulina G y la timentomía.

Terapia sintomática.

Los inhibidores de la colinesterasa proporcionan mejoría sintomática por corto tiempo a los músculos débiles. No tienen influencia en el sistema inmune y no alteran la historia natural de la enfermedad. Estos medicamentos actúan en terapia conjunta y pueden causar efectos adversos potencialmente controlables.

Los inhibidores de la colinesterasa se pueden clasificar en 3 categorías dependiendo de la duración de su acción: el cloruro de edrofonio es un potente inhibidor de la colinesterasa pero su acción es muy corta y se usa principalmente en prueba diagnóstica. El bromuro de piridostigmina es el inhibidor más ampliamente utilizado, con una vida media intermedia (4 a 6 horas). Se recomiendan iniciar a dosis de 30-60 mg cada 4-6 hrs hasta dosis máximas de 120 mg cada 3 hrs. El bromuro de neostigmina es un agente de acción larga para administración intramuscular.

La dosis de los inhibidores de la colinesterasa debe ajustarse de acuerdo a la respuesta del paciente. Idealmente se debe de usar la mínima dosis que produzca la mayor mejoría. Un método racional es tomar la dosis y el intervalo con el cual logremos la máxima mejoría de los síntomas en un lapso de 30-45 minutos después de la dosis y los efectos colaterales de cada dosis y con esto hacer los ajustes pertinentes.

Los efectos adversos de los inhibidores de la colinesterasa incluyen hiperactividad gastrointestinal produciendo cólicos abdominales, diarrea y aumento de las secreciones orales. La náusea y el vómito rara vez pueden ocurrir. Puede haber bradicardia después de la inyección con edrofonio. Estos efectos son el resultado de la acumulación de acetilcolina en los receptores muscarínicos del músculo liso, las glándulas y el sistema nervioso central. Los efectos adversos se pueden controlar con agentes colinérgicos como el sulfato de hiosciamina y los inhibidores deben ser descontinuados. Una vez controlados los efectos, se pueden aumentar nuevamente.

La plasmaféresis se utiliza frecuentemente como terapia a corto plazo en pacientes con afección importante de rápida progresión y debida a cualquier causa, sin embargo puede ser usada para mejorar la sintomatología antes de una cirugía electiva y ocasionalmente debe ser usada por largo tiempo en pacientes que no responden a otra forma de terapia. Típicamente la plasmaféresis se realiza 3 a 5 veces por semana con recambio de 2 a 3 litros por sesión. Cada sesión remueve del 60 al 80% de los anticuerpos circulantes y puede tener otros efectos. Rara vez existe mejoría durante o después del primer recambio, pero es máxima, generalmente, a los 5 a 10 días. La mejoría es rápida pero desafortunadamente, por corto tiempo aproximadamente de 6 a 8 semanas en promedio. Los problemas con la plasmaféresis incluyen hipotensión, sangrado por alteración de los factores de coagulación, disminución de proteínas y anormalidades electrolíticas particularmente hipocalcemia. Estas complicaciones conllevan una alta morbimortalidad en los pacientes.^{49,50}

Inmunoterapia.

El primer agente inmunosupresor utilizado en el tratamiento de la miastenia gravis fue la corticotropina (ACTH). La prednisona actualmente es el esteroide más empleado. Al menos el 70% de los pacientes responden clínicamente. Aunque la prednisona no es muy costosa tiene muchos efectos adversos que incluyen aumento de peso, apariencia cushinoide, necrosis aséptica de la cabeza femoral, fracturas debido a osteoporosis, diabetes, cataratas y un aumento de susceptibilidad a las infecciones. Todos los pacientes desarrollan efectos adversos que varían de acuerdo a la dosis y la duración del tratamiento. Los pacientes deben de ser examinados para detectar tuberculosis después del inicio del tratamiento.

La dosis inicial de prednisona es de 1 mg/kg/día en una persona con peso ideal. Este medicamento produce una mejoría de los síntomas dentro de las primeras 6 a 8 semanas, pero puede haber una exacerbación de la debilidad durante la primera semana. Para evitar esto, la terapia se inicia con dosis bajas y se incrementan gradualmente hasta llegar a 1mg/kg al día. La dosis inicial usual, en este método, es de 20 a 25 mg/día y se incrementan a razón de 10 mg/día cada 4 días hasta llegar a la máxima dosis. Con este método es menos frecuente producir exacerbaciones, pero los pacientes necesitan ser observados cuidadosamente para vigilar su sintomatología. La terapia con esteroides siempre debe ser individualizada. En los pacientes con apoyo mecánico ventilatorio y que recibieron plasmaféresis o IGIV (inmunoglobulina intravenosa) es más factible

iniciar directamente con 1 mg/kg/día. Así también, en pacientes con uso apropiado de plasmaféresis o IGIV, la introducción de prednisona es mucho más segura.

Después de la máxima mejoría de la sintomatología, la prednisona puede administrarse en un régimen de días alternos y disminuir gradualmente. Este régimen puede minimizar los efectos adversos relacionados con la dosis del esteroide y es menos probable que exista insuficiencia suprarrenal. Se recomienda disminuir la dosis de 2.5 a 5 mg cada 1 o 2 semanas. En este período hay que vigilar al paciente para detectar exacerbaciones de la sintomatología.⁵¹

La azatioprina es convertida a mercaptopurina, la cual se incorpora dentro de los nucleótidos inhibiendo la síntesis de DNA y RNA. Es el inmunosupresor más frecuentemente usado después de la prednisona. La azatioprina es un inmunosupresor débil y tiene un inicio de su efecto retardado en promedio de 4 a 6 meses de instaurada la terapia alcanzando su máximo beneficio a los 12 a 36 meses de la misma. Sin embargo se observa dicho beneficio en el 70 a 90% de pacientes con miastenia gravis. Se puede utilizar junto con prednisona, pudiéndose disminuir la dosis de esta cuando es muy alta o como alternativa única cuando se puede aceptar una respuesta menos rápida. Los efectos adversos reportados afectan hasta un 36% de los pacientes e incluyen anorexia, supresión de la médula ósea, hepatotoxicidad, alteraciones gastrointestinales, así como un incremento del riesgo de malignidad. Estos efectos son reversibles con la disminución de la dosis o su suspensión.

La azatioprina se administra por vía oral teniendo como objetivo llegar a una dosis de 2 a 3 mg/kg/día. La dosis inicial es de 50 mg/día y se incrementa 50 mg/día cada semana vigilando efectos adversos. Hay que monitorizar estrechamente el conteo celular sanguíneo así como las enzimas hepáticas de preferencia cada mes durante la terapia. Usualmente ocurre una discreta disminución de los leucocitos. La dosis de azatioprina se puede reducir después de un período de máximo beneficio pero si se acentúa la debilidad, está indicado regresar a la dosis original.⁵²

La ciclosporina es un potente inmunosupresor ampliamente usado para la profilaxis en el trasplante de órganos. Inhibe predominantemente a los linfocitos T de los que depende la respuesta inmune. La ciclosporina se usa en pacientes con miastenia gravis que no responden a otra forma de inmunoterapia y como agente adyuvante en la terapia con esteroide. Los pacientes presentan su máxima mejoría dentro de los primeros 2 a 4

meses del inicio del tratamiento. La dosis usual es de 3 a 5 mg/kg/día, administrada con intervalos de 12 horas. Los principales efectos adversos incluyen cefalalgia, toxicidad renal e hipertensión la que puede no revertir con la disminución de la dosis. El rango terapéutico no se ha determinado pero los niveles de 100 a 150 microgramos/l se correlacionan con mejoría clínica.⁵³

La ciclofosfamida es una mostaza nitrogenada con potente efecto inmunosupresor y se usa en pacientes con miastenia gravis resistente a otras terapias. La ciclofosfamida afecta la proliferación de células B y puede afectar directamente la producción de anticuerpos. Aunque su uso en la miastenia gravis es limitado, este fármaco es indudablemente beneficioso. El rango de dosis es de 1 a 3 mg/kg por día, tomado oralmente. La terapia es más efectiva si se inicia una infusión IV de 200mg/m² por día por cinco días. Los efectos adversos son significativos e incluyen alopecia (sobre todo con el tratamiento intravenoso), cistitis hemorrágica, leucopenia, náusea y vómito. La administración a largo plazo se asocia a un incremento del riesgo de infertilidad y malignidad.⁵⁴

El mofetil micofenolato es un potente inmunosupresor que reduce la síntesis de las purinas en los linfocitos B y T activados y además inhibe su proliferación. Se usa en la miastenia gravis desde el año 1998 es que se reconoció y desde entonces ha demostrado beneficios en pequeños estudios abiertos en adyuvancia con el esteroide con mejoría de la sintomatología. Tiene un buen perfil de seguridad. La reacción adversa más frecuente son la diarrea y la leucopenia. La dosis típica es de 1g cada 12 horas.⁵⁵

La inmunoglobulina intravenosa ha demostrado su efectividad en los síntomas miasténicos en numerosos estudios. La dosis usual es de 2 gr/kg durante 2 a 5 días. La mejoría de los síntomas ocurre dentro de la primera semana y se puede mantener durante varias semanas o meses. Los efectos adversos incluyen hipotensión transitoria, cefalalgia, náusea, vómito y ocasionalmente fiebre. Se ha reportado meningitis aséptica y falla renal pero son muy raras. Los pacientes con deficiencia de IgA pueden tener reacción anafiláctica a la IgA del preparado, por lo que los pacientes deberán de estudiarse para descartar dicha deficiencia previo a la primera dosis. Está indicado principalmente en las formas de inicio agudo y fulminante (crisis miasténicas) y ocasionalmente como terapia de elección cuando fracasan otras alternativas. Un estudio

reciente comparó la eficacia de IGIV contra plasmaféresis en pacientes con miastenia gravis. Se demostró una eficacia similar a los 15 días en el grupo que recibió plasmaféresis y en el grupo al que se administró IGIV a 0.4mg/kg por 3 días, en términos de función muscular. Las reacciones adversas se observaron en el 20% de los pacientes con plasmaféresis y en el 2% de los pacientes con IGIV.^{56,57}

El papel de la timectomía en el tratamiento de la miastenia gravis es mal comprendido ya que el papel del timo en la patogénesis de dicha entidad no se entiende del todo. El consenso general es que la timectomía se recomienda a todos los pacientes con tímoma, para la mayoría de los pacientes con miastenia gravis generalizada y para pacientes seleccionados con miastenia ocular. Se excluyen pacientes muy ancianos o con patología colateral severa y a los pacientes menores de 2 años de edad.⁵⁸ El argumento que da sustento a la timectomía proviene de ciertos estudios donde se observó que por lo menos el 50% de los pacientes sometidos a dicho procedimiento mejoraban sustancialmente además de excluía la posibilidad de dejar un tímoma no reconocido y prácticamente no hay efectos colaterales a largo plazo, sin embargo siempre hay riesgo de complicaciones perioperatorias. El beneficio máximo aparece entre el primero y quinto año posteriores a su realización encontrándose la máxima incidencia de mejorías dentro del segundo año (66-86% de los casos). Existe unanimidad en realizarla lo más precoz posible, de preferencia antes del 5º año del inicio de la enfermedad y de ser posible dentro de los 2 primeros años.⁵⁰

JUSTIFICACIÓN.

Consideramos importante determinar la frecuencia y características clínicas en los pacientes con miastenia gravis que acuden al Hospital General de México ya que carecemos de estudios epidemiológicos al respecto.

Es importante destacar las características demográficas en este tipo de pacientes, sus manifestaciones clínicas, metodología diagnóstica y terapéutica utilizada, a fin de establecer si existe coincidencia con los datos epidemiológicos reportados en otros países, así como fundamentar las bases para futuros estudios longitudinales y/o comparativos en el futuro.

OBJETIVOS.• **Primarios.**

1. Establecer la frecuencia de pacientes con miastenia gravis en el servicio de Neurología del Hospital General de México, de enero de 1996 a marzo del 2001.

• **Secundarios.**

1. Establecer cual fue el género más afectado.
2. Determinar la edad más frecuente en que inició el cuadro.
3. Determinar el tiempo de evolución del cuadro a su ingreso.
4. Establecer el cuadro clínico más frecuente con el que ingresaron al servicio.
5. Determinar la metodología diagnóstica empleada.
6. Establecer el manejo más frecuentemente empleado.
7. Establecer la sintomatología del paciente a su egreso de nuestra unidad.

MATERIAL O MÉTODOS.

Población o universo:

Este estudio se realizó en la unidad de Neurología clínica del servicio de Neurología y Neurocirugía del Hospital General de México O.D. en aquellos pacientes en quienes se estableció el diagnóstico de miastenia gravis de acuerdo a los parámetros diagnósticos establecidos (clínico, farmacológico, electrofisiológico e inmunológico). Los pacientes fueron internados para su estudio y posteriormente egresados para su seguimiento por la consulta externa de esta unidad. Se analizaron las características de los pacientes y su manejo en forma conjunta con el tutor de la tesis.

Se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de miastenia gravis, detectados de enero de 1996 a marzo del 2001.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.

1. Criterios de inclusión.

- Todos aquellos pacientes que cumplieron con los criterios diagnósticos de miastenia gravis.

2. Criterios de exclusión.

- Todos aquellos pacientes que no cumplieron con los criterios diagnósticos de miastenia gravis.

3. Criterios de eliminación.

- Aquellos pacientes con síndrome miasténico condicionado por otra etiología: miastenia secundaria a fármacos, Eaton-Lambert, botulismo, oftalmoplejia externa progresiva, masas intracraneales etc.
- Aquellos que abandonaron el servicio antes de establecerse el diagnóstico.

VARIABLES INDEPENDIENTES.

- Edad
- Sexo

VARIABLES DEPENDIENTES.

- Tiempo de evolución del padecimiento.
- Manifestaciones clínicas a su ingreso.
- Métodos de diagnóstico.
- Terapéutica empleada.
- Manifestaciones clínicas a su egreso.

PROCEDIMIENTO.

Se revisaron expedientes existentes en el archivo clínico de nuestra unidad del periodo comprendido de enero de 1996 a marzo del 2002. Dichos expedientes fueron elaborados por el personal médico del servicio de neurología, plenamente capacitado en la materia.

Se seleccionaron los expedientes de pacientes que ingresaron con la sospecha clínica de miastenia gravis, clasificándolos según su sintomatología de acuerdo a la escala propuesta por Osserman ³⁹ y en quienes se corroboró el diagnóstico mediante el protocolo requerido.

Se realizó un estudio retrospectivo, transversal, observacional y descriptivo.

RESULTADOS

La muestra constó de 38 pacientes de los cuales 32 pertenecieron al género femenino (84.21%) y 6 al masculino (15.78%) *fig. 1* con una media de edad de 35.31, una mediana de 29.0 y una moda de 24, con desviación estándar de 15.35, con límite de 17 a 77 años y rango de 60 años. *Fig. 2*

En el tiempo de evolución de la sintomatología al ingreso de los pacientes tuvo una media de 27.31 meses una mediana de 7.5, con desviación estándar de 4.49 con límite de 1 a 156 meses y un rango de 155 meses.

En cuanto al Osseman al ingreso, 4 pacientes tuvieron un Osseman I (10.5%), 22 pacientes tuvieron Osseman IIa (57.9%) y 12 pacientes tuvieron un Osseman IIb (31.65%). *Fig. 3 y 4*

El Osseman al egreso fue de mejoría total en 20 pacientes (52.6%), 4 pacientes egresaron con un Osseman I (10.5%), 13 pacientes un Osseman IIa (34.2%) y 1 paciente fue Osseman IIb 2.6%. *Fig.5 y 6*

De los 4 pacientes clasificados en Osseman I al ingreso dos mejoraron y dos permanecieron igual. (50% de mejoría total). *Fig.7*

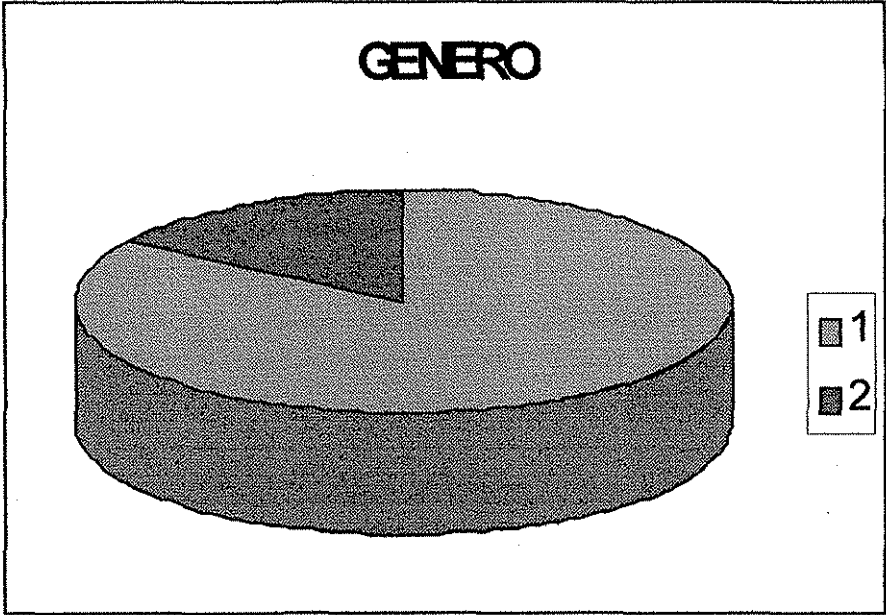
De los 22 pacientes clasificados en Osseman IIa al ingreso, 12 mejoraron completamente, 2 egresaron con Osseman I y 8 permanecieron sin cambios (54.54% de mejoría total). *Fig. 8*

De los 12 pacientes clasificados con Osseman IIb 6 mejoraron completamente, 5 egresaron con Osseman IIa y 1 permaneció igual (50% de mejoría total). *Fig. 9*

En cuanto a los procedimientos diagnósticos empleados en 3 pacientes el método fue solo clínico en 3 pacientes (7.9%); en 2 pacientes (5.3%) el diagnóstico fue clínico y farmacológico. En 30 pacientes (78.9%) el diagnóstico fue clínico, farmacológico y con prueba de estimulación repetitiva y en 3 pacientes (7.9%) el diagnóstico fue clínico, farmacológico, con estimulación repetitiva y con ACRA. *Fig. 10 y 11*

La terapéutica empleada fue solo de anticolinesterásico (piridostigmina) en 23 pacientes (60.5%), en 5 pacientes (11.8%) se utilizó piridostigmina y prednisona; en 2 pacientes

MIASTENIA GRAVIS.

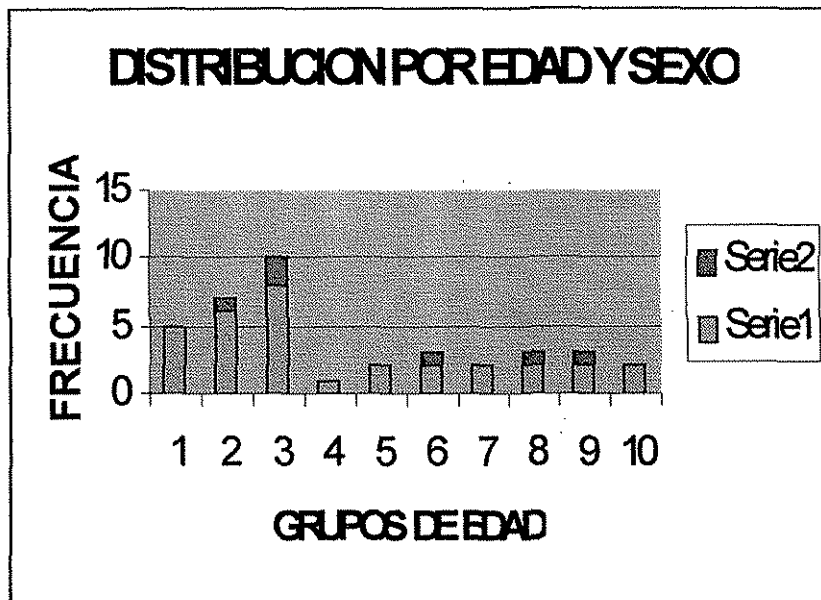


1. Femenino = 84.21%
2. Masculino = 15.78%
No. de muestra: 38 pacientes.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

FIGURA 1. Género.

MIASTENIA GRAVIS.



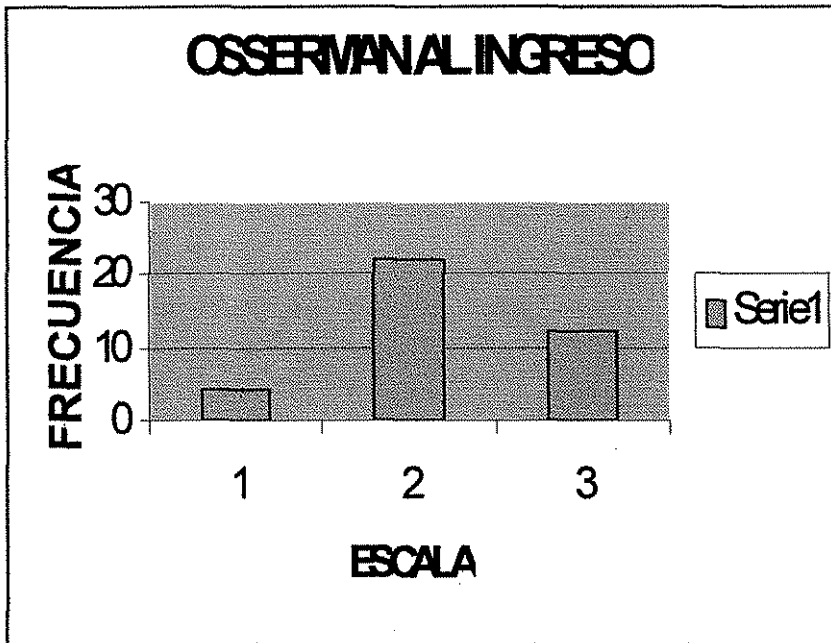
1. 15-20 años = 5 mujeres
2. 21-25 " = 6 mujeres y 1 hombre.
3. 26-30 " = 8 mujeres y 2 hombres.
4. 31-35 " = 1 mujer.
5. 36-40 " = 2 mujeres.
6. 41-45 " = 2 mujeres y 1 hombre.
7. 46-50 " = 2 mujeres.
8. 51-55 " = 2 mujeres y 1 hombre.
9. 56-60 " = 2 mujeres y 1 hombre.
10. > 61 " = 2 mujeres.

Serie 1 = género femenino.
Serie 2 = género masculino.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

FIGURA 2. Distribución por edad y sexo.

MIASTENIA GRAVIS.

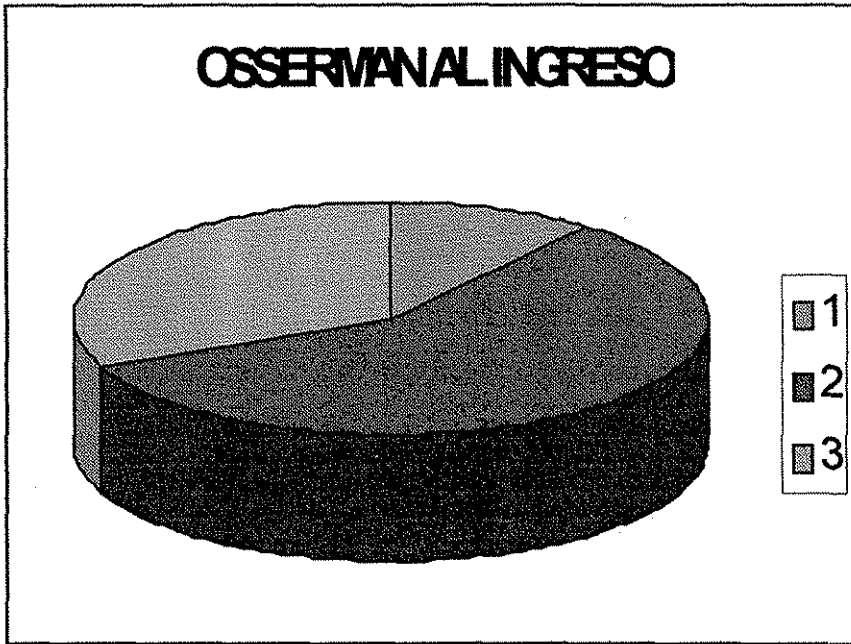


- 1.- Osserman I = 4 pacientes
- 2.- Osserman IIa = 22 pacientes.
- 3.- Osserman IIb = 12 pacientes

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

FIGURA 3. Escala de Osserman al ingreso.

MIASTENIA GRAVIS.

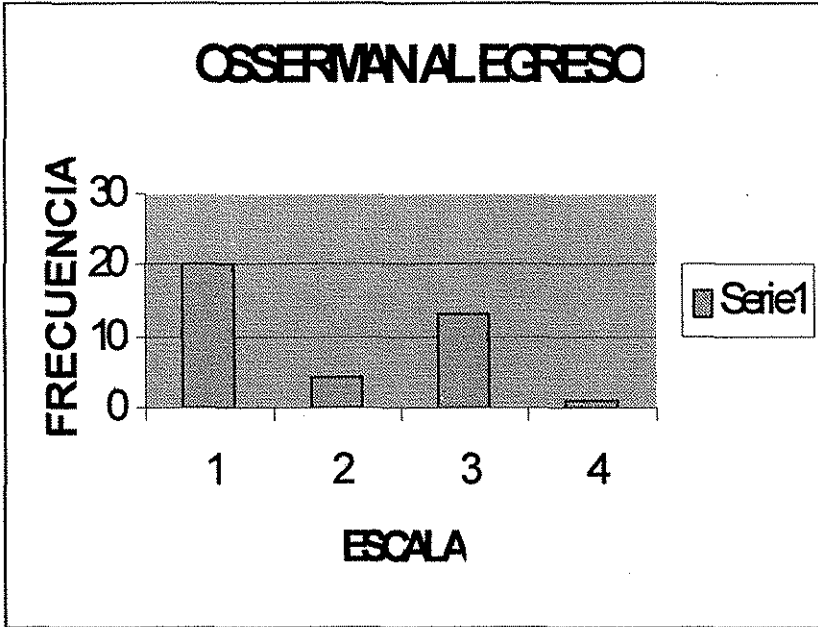


1. Osserman I = 10.5% (4 pacientes)
2. Osserman IIa = 57.9% (22 pacientes)
3. Osserman IIb = 31.65% (12 pacientes)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

FIGURA 4. Osserman al ingreso.

MIASTENIA GRAVIS.

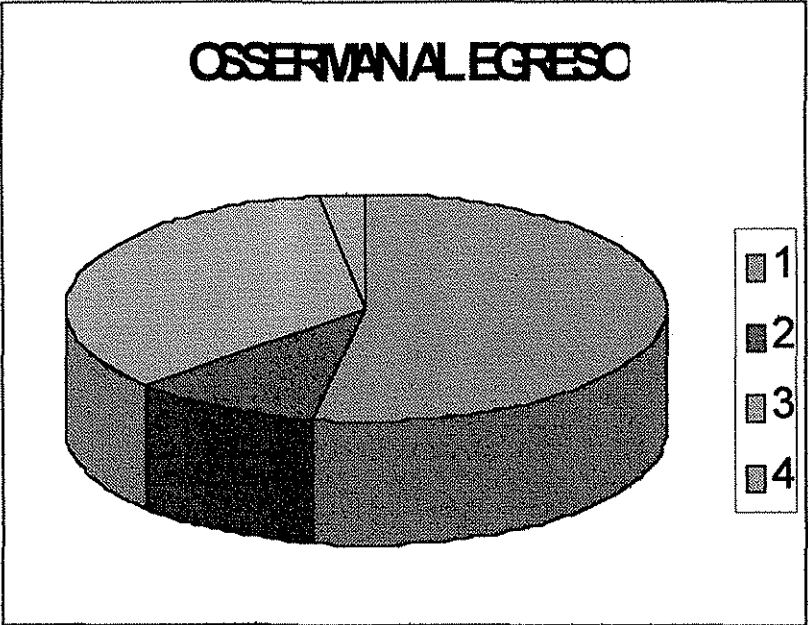


1. Mejoría total: 20 pacientes.
2. Osseman I: 4 pacientes.
3. Osseman IIa: 13 pacientes.
4. Osseman IIb: 1 paciente.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

FIGURA 5. Escala de Osseman al egreso.

MIASTENIA GRAVIS.

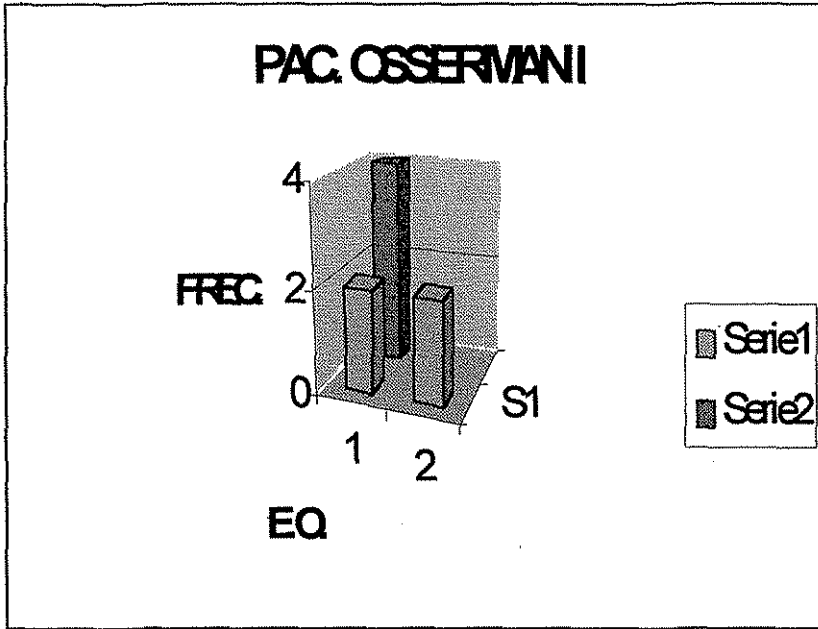


- 1.- Mejoría total: 52.6% (20 pacientes)
- 2.- Osserman I: 10.5% (4 pacientes)
- 3.- Osserman IIa: 34.2% (13 pacientes)
- 4.- Osserman IIb: 2.6% (1 paciente)

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

FIGURA 6. Escala de Osserman al egreso.

MIASTENIA GRAVIS.



SERIE 1: 1.- 2 pacientes mejoraron.

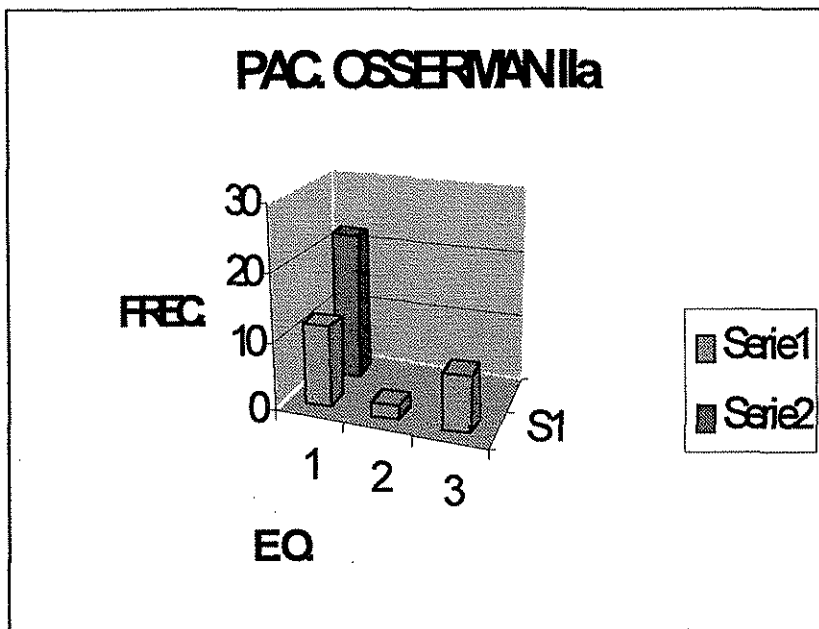
2.- 2 pacientes permanecieron igual.

SERIE 2: Total de pacientes con Osserman I al ingreso (4= 10.5%)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

FIGURA 7. Osserman al egreso. Pacientes con Osserman I.

MIASTENIA GRAVIS.



SERIE 1. Osseman al egreso:

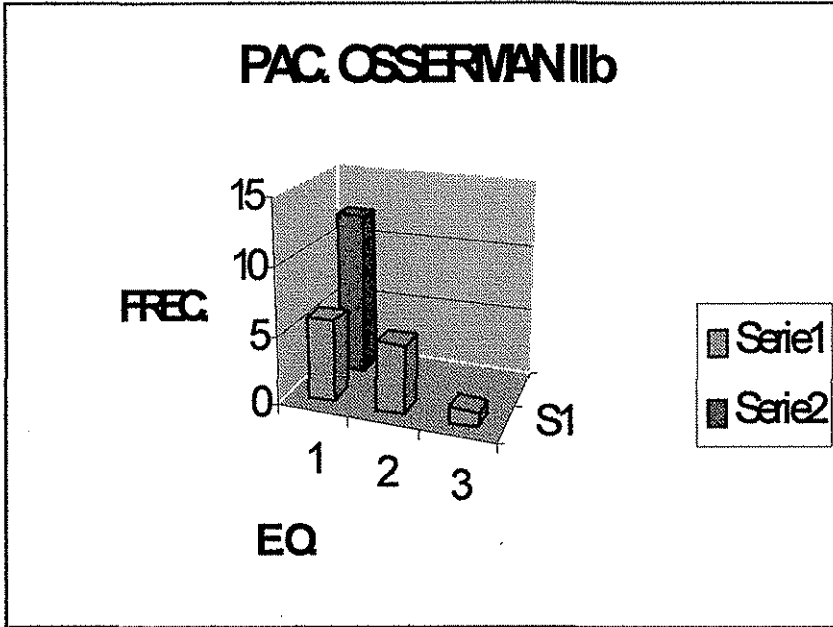
- 1.- Mejoría total: 12 pacientes.
- 2.- Osseman I: 2 pacientes.
- 3.- Osseman Ila: 8 pacientes.

SERIE 2. Total de pacientes con Osseman Ila al ingreso: 22 pacientes (57.9%)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

FIGURA 8: Osseman al egreso. Pacientes con Osseman Ila

MIASTENIA GRAVIS.



SERIE 1: Osserman al egreso:

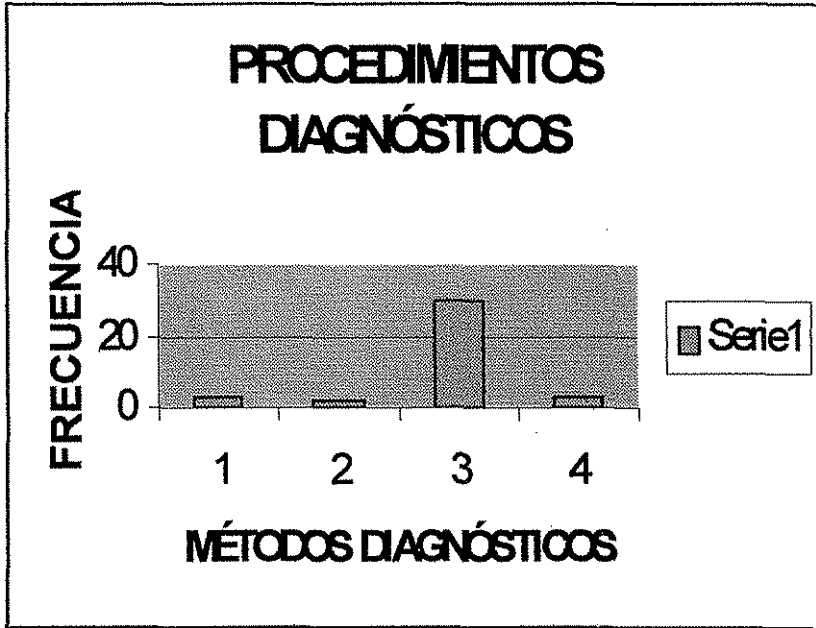
- 1.- Mejoría total: 6 pacientes.
- 2.- Osserman IIa: 5 pacientes.
- 3.- Osserman IIb: 1 paciente.

SERIE 2: Pacientes con Osserman IIb al ingreso: 12 pacientes (31.65%).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

FIGURA 9. Osserman al egreso. Pacientes con Osserman IIb

MIASTENIA GRAVIS.

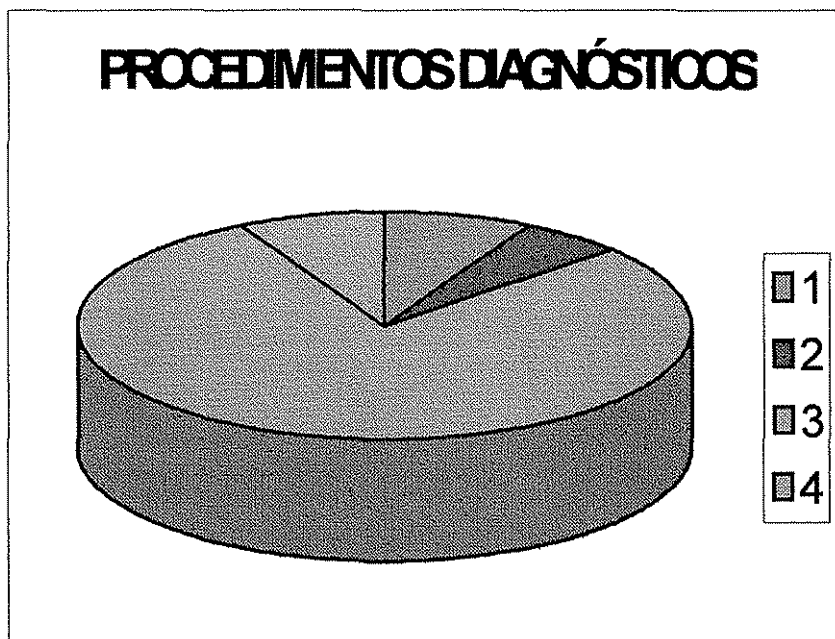


- 1.- Cuadro clínico (C.C.): 3 pacientes.
- 2.- C.C. y prueba farmacológica (P.F): 2 pacientes.
- 3.- C.C., P.F. y Prueba de estimulación repetitiva (P.E.R.): 30 pacientes
- 4.- C.C., P.F., P.E.R. y titulación de anticuerpos antirreceptor de Ach (ACRA): 3 pacientes.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

FIGURA 10. Procedimientos diagnósticos.

MIASTENIA GRAVIS.

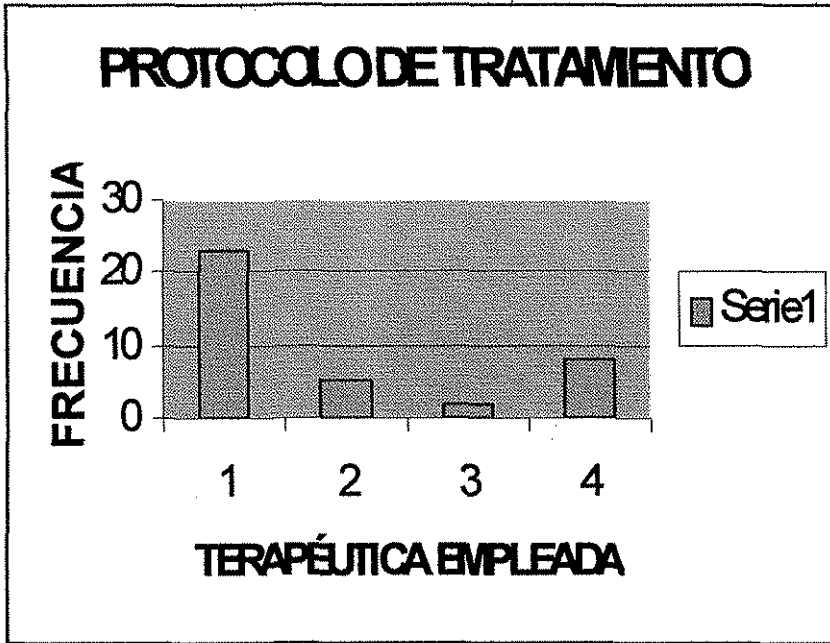


- 1.- Cuadro clínico (CC): 7.9% (3 pacientes).
- 2.- CC y prueba farmacológica (PF): 5.3% (2 pacientes).
- 3.- CC, PF y prueba de estimulación repetitiva (PER): 78.9% (30 pacientes).
- 4.- CC, PF, PER y Anticuerpos antirreceptor de Ach (ACRA): 7.9% (3 pac.)

FIGURA 11. Procedimientos diagnósticos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MIASTENIA GRAVIS.

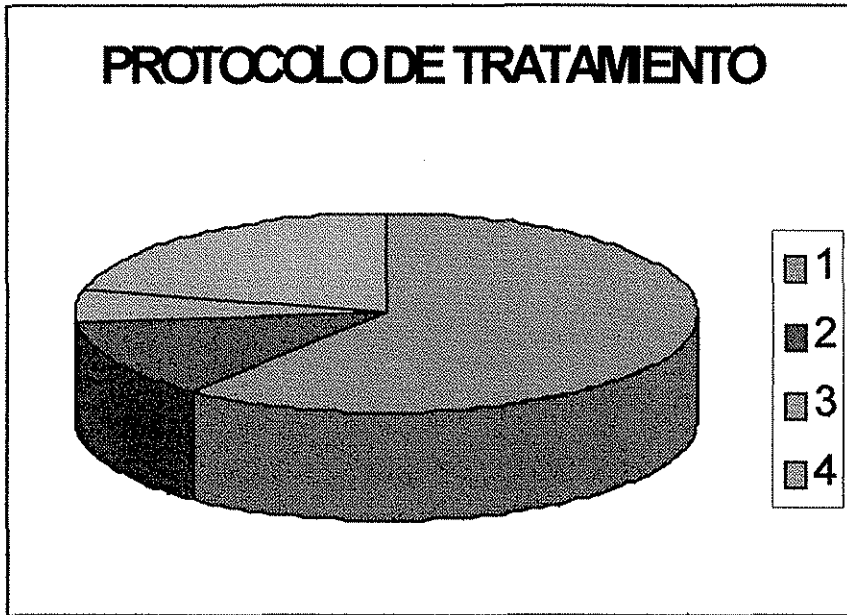


- 1.- Anticolinesterásico (AC): 23 pacientes.
- 2.- AC y prednisona (PD): 5 pacientes.
- 3.- AC, PD y azatioprina (AZ): 2 pacientes.
- 4.- Timectomía: 8 pacientes.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

FIGURA 12. Protocolo de tratamiento.

MIASTENIA GRAVIS.



- 1.- Anticolinesterásico (AC): 60.5% (23 pacientes).
- 2.- AC y prednisona (PD): 11.8% (5 pacientes).
- 3.- AC, PD y azatioprina (AZ): 5.9% (2 pacientes).
- 4.- Timectomía: 21.8% (8 pacientes).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

FIGURA 13. Protocolo de tratamiento.

DISCUSIÓN.

La miastenia gravis tiene una prevalencia de 50 a 125 casos por millón de habitantes. En Norteamérica están afectadas aproximadamente 25,000 personas. La incidencia está relacionada con la edad y el sexo, con un pico entre la segunda y la tercera década de la vida afectándose principalmente mujeres y otro pico entre la sexta y la séptica década de la vida con mayor afección en hombres. 1

De acuerdo a la clasificación propuesta por Osserman 39 entre un 15 a 20% de los pacientes presentan miastenia ocular (I), un 30% el estadio IIa, un 25% el estadio IIb, un 15% la forma fulminante (III) y un 10% evolucionan al estadio IV .

En este estudio donde obtuvimos una muestra de 38 pacientes la cual consideramos suficiente y significativa, observamos un franco predominio en el sexo femenino, con una media de edad que está acorde a lo descrito en la literatura mundial.

También observamos una media en el tiempo de evolución del padecimiento al momento de ingresar a nuestro servicio relativamente largo lo que, por desgracia, es muy común en nuestra población con un nivel socioeconómico bajo y escasa educación médica.

Basándonos en la sintomatología de los pacientes y de acuerdo a la criterios de Osserman, los pacientes de la muestra se clasificaron, a su ingreso, en el estadio I, IIa y IIb donde la frecuencia en los 2 primeros estuvo de acuerdo con lo reportado, pero en la última fue baja en comparación con lo mismo.

Este estudio demuestra un alto porcentaje de mejoría total así como de mejoría parcial en la sintomatología de ingreso de los pacientes, sin embargo esto probablemente se debió al tiempo de evolución de la sintomatología y la intensidad de la misma, por lo que solo necesitaron anticolinesterásicos.

En la mayoría de los pacientes el diagnóstico del padecimiento se hizo mediante el cuadro clínico, prueba farmacológica y estudio electrofisiológico, siendo bajo el porcentaje de pacientes que tenían el estudio para determinación de ACRA. Esto se debe principalmente a lo ya comentado: son pacientes de bajos recursos y la realización de esta prueba es relativamente costosa y no se hace en nuestro hospital, por lo que muchos pacientes no pudieron pagarla.

La mayoría de los pacientes fueron tratados solo con anticolinesterásico, mientras que un porcentaje menor se trataron con una combinación de este e inmunosupresores (prednisona y azatioprina). Así también, el porcentaje de timectomías realizadas a

nuestros pacientes es bajo, lo que es de destacar, ya que está indicada como procedimiento electivo en casi todos los pacientes con miastenia gravis no complicada con un rango de edad comprendido entre la pubertad y los 55 años³⁷ como es el caso de nuestro grupo de pacientes. Esto se ensombrece aún más, cuando observamos en este estudio que el 100% de los pacientes sometidos a timectomía lograron mejoría total (8 pacientes).

Son escasos los estudios epidemiológicos realizados en nuestro país. De hecho, en la literatura no hallamos datos con lo que pudiéramos comparar nuestros resultados.

Estos datos concuerdan en su mayoría con los reportados en la literatura mundial y a la postre, podrían servir para establecer en el futuro otros diseños de estudios.

CONCLUSIONES.

- 1.- El género más afectado fue el femenino. En nuestro estudio hubo 36 que pertenecían al sexo femenino y solo 6 al sexo masculino.
- 2.- Se encontró una mayor frecuencia en personas jóvenes con una media de 35.31 años
- 3.- El tiempo de evolución promedio fue de 27.31 meses al ingreso.
- 4.- El Osserman al ingreso más frecuente fue el IIa (el 57.9% de los pacientes), seguido del I y del IIb en forma decreciente.
- 5.- En la mayoría de los pacientes se estableció el diagnóstico mediante la clínica, la prueba farmacológica y el estudio electrofisiológico (78.9%). Fue bajo el porcentaje de pacientes con determinación de anticuerpos antirreceptor de acetilcolina (7.9%).
- 6.- La terapéutica más empleada fue el medicamento anticolinesterásico (60.5%) siendo baja la frecuencia de timentomías realizadas (21.8%).
- 7.- Fue elevada la frecuencia de mejoría completa (52.5%). De los pacientes con Osserman I mejoraron completamente el 50%, con Osserman IIa el 53.54% y con IIb también el 50%.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Drachman DB. Myasthenia gravis. *N Engl J Med* 1994; 330: 1797-810.
2. Rosich-Estrago M. Enfermedades paraneoplásicas de placa motora y músculo. *Rev Neurol* 2000;31(12):1225-1228.
3. Willis T. *De anima Brotorum quae hominis vitalis ac sensitive, exercitationes duae.* Oxford, England: Londini, Typis EF, impensis Ric Davis, 1672.
4. Erb W. Zur Casuistik der bulbarem Lahmungen: Ueber einen neuen, wahrscheinlich bulbaren symptomem complex. *Arch Psychiatr Nervenkrankheiten* 1879; 9(pt):336-350.
5. Goldflam S. Ueber einen scheinbar heilbaren bulbarparalytischen symptomem-complex mit Betheiligung der extremitaten. *Dtsch Z Nervenheilkunde* 1893; 4: 312-352.
6. Jolly F. Ueber Myasthenia gravis pseudoparalytica. *Berl Klin Wochenschr* 1895; 32: 1-7.
7. Bennet AE, Cash PT. Curare as a diagnostic test for myasthenia gravis. Curarization an etiologic clue in the disease. *Transactions of the American Neurological Association* 1942; 68:102-106.
8. Fambrough DM, Drachman DB, Satyamurti S. Neuromuscular junction in myasthenia gravis: decreased acetylcholine receptors. *Science* 1973; 182: 293-95.
9. Smithers SW. Tumors of the thyroid gland in relation to some general concepts as neoplasia. *Journal of the Faculty of Radiologists*, 1959; 10:3-16.
10. Simpson JA. Myasthenia gravis, a new hipotesis. *Scottish Medical Journal* 1960; 419-436.
11. Phillips LH, Torner JC, Anderson MS, Cox GM. The epidemiology of myasthenia gravis in central and western Virginia. *Neurology* 1992; 42:1888-93.
12. Osserman KE, Genkins G. Studies in myasthenia gravis: review of a twenty year experience in over 1,200 patients. *Mt Sinai Journal of Medicine* 1971; 6(38):497-537.
13. Poulas K, Tsibri E, Papanastasiou D, Tsouloufis T, Marinou M, Tsantili P, Papapetropoulos T, Tzartos SJ. Equal male and female incidence of myasthenia gravis. *Neurology* 2000; 54(5)
14. Changeux JP. Functional architecture and dynamics of nicotinic acetylcholine receptor: an allosteric ligand-gated ion channel. Fidia Research Foundation

- Neuroscience Award Lectures. Vol. 4:1988, 1989, New York: Raven Press, 1990, 21-168.
15. Kachalsky SG, Aladjem M, Barchan D, Fuchs S. The ligand binding domain of the nicotinic acetylcholine receptor: immunological analysis FEBS lett 1993; 318: 164-8.
 16. Drachman DB. How to recognize an antibody-mediated autoimmune disease: criteria. In Wasklman BH, ed. Immunologic mechanism in neurologic and psychiatric disease. Vol. 68 of Research publications: Association for Research in in Nervous and Mental Disease. New York: Raven Press, 1990:183-6
 17. Lindstrom JM, Seybold ME, Lennon VA, Whittingham S, Duane DD: Antibody to acetylcholine receptors in myasthenia gravis: prevalence, clinical correlates, and diagnostic value. *Neurology* 1976;26:1054-9.
 18. Vincent A, Newsom-Davis J. Acetylcholine receptor antibody as a diagnostic test for myasthenia gravis: results in 153 validated cases and 2967 diagnostics assays. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985, 48:1264-52.
 19. Kao I, Drachman DB. Myasthenic immunoglobulin accelerates acetylcholine receptors degradation. *Science* 1977; 196:527-9.
 20. Drachman DB, Angus CW, Adams RN, Michelson JD, Hoffman GJ. Myasthenic antibodies cross-link acetylcholine receptors to accelerate degradation. *N Eng, J Med* 1978; 298: 1116-22.
 21. Drachman DB, Adams RN, Josifek LF, Self SG. Functional activities of autoantibodies to acetylcholine receptors and clinical severity of myasthenia gravis. *N Eng J Med* 1982; 307: 769-75.
 22. Engels AG, Arahata K. The membrane attack complex of complement and the endplate in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Science* 1987; 505:326-32.
 23. Lindstrom J, Shelton D, Fujii Y. Myasthenia gravis. *Adv Immunol* 1988; 42:223-84.
 24. Yamamoto T, Vincent A, Ciulla TA, Lang B, Johnston I, Newsom.Davis J. Seronegative myasthenia gravis: a plasma factor inhibiting agonist induced acetylcholine receptors function copurifies with IgM. *Ann Neurol* 1991;40:550-7
 25. Lennon VA, Lindstrom JM, Seybold ME. Experimental autoimmune myasthenia gravis: cellular and humoral immune responses. *Ann N Y Acad Sci* 1975; 19:11-6.

26. Hohfeld R, Toyka KV, Michels M, Heininger K, Conti-Tronconi B, Tzartos SJ. Acetylcholine receptors-specific human T lymphocyte lines. *Ann N Y Acad Sci* 1987; 505:27-38.
27. Schwartz RH. T-lymphocyte recognition of antigen in association with gene products of the major histocompatibility complex. *Annu Rev Immunol* 1985;3:237-61.
28. Kirchner T, Hope F, Schalke B, Muller-Hermelink HK. Microenvironment of thymic myoid cells in myasthenia gravis. *Virchows Arch Cell Pathol* 1988;54:295-302.
29. Aoki T, Drachman DB, Asher DM, Gibbs CJ. Attempts to implicate viruses in myasthenia gravis. *Neurology* 1985;35:185-92.
30. Schwimbeck PL, Dyrberg T, Drachman DB, Oldstone MBA. Molecular mimicry and myasthenia gravis: an autoantigenic site of the acetylcholine receptor alpha subunit that has biologic activity and reacts immunochemically with herpes simplex virus. *J Clin Invest* 1989; 84:1174-80.
31. Carlsson B, Wallin J, Pirskanen R, Matell G, Smith CIE. Different HLA DR-DQ associations in subgroups of idiopathic myasthenia gravis. *Inmunogenetics* 1990;31:285-90.
32. Rowland LP Merrit's Neurology. Tenth edition, ed. Lippincott Williams and Wilkins. 2000; 721-26.
33. Lindstrom J. An assay for antibodies to human acetylcholine receptor in serum from patients with myasthenia gravis. *Clin Immunol immunopathol* 1977;7:36-43.
34. Pestronk A, Drachman DB, Self SG. Measurement of junctional acetylcholine receptors in myasthenia gravis: clinical correlates. *Muscle Nerve* 1985;8:245-51.
35. Brill V, Kojic J, Dhanani A. The long-term clinical outcome of myasthenia gravis in patients with thymoma. *Neurology* 1998;51: 1198.
36. Grob D, Arsura EL, Brunner NG, Namba T. The course of myasthenia gravis and therapies affecting outcome. *Ann N Y Acad Sci* 1987;505: 472-99.
37. Victor M, Ropper A. Principios de Neurología, 7ª edición. McGraw-Hill. 2001. 1439-49.
38. Bedlack RS, Sanders DB How to handle myasthenic crisis. *Postgraduate Medicine* 2000;107(4):211-22.
39. Osserman KE. Myasthenia gravis. New York: Grune and Stratton, 1958:80

40. Jaretzki A, Barohn RJ, Ernstoff RM, Kamininski HJ, Keesey MD, Penn AS, Sanders DB. Myasthenia Gravis. Recommendations for clinical research standards. *Neurology* 2000;55(1).
41. Szobor A. Myasthenia gravis: familiar occurrence, a study of 1100 myasthenia gravis patients. *Acta medica Hungarica* 1989;46(1):13-21.
42. Lefvert AK, Bergstrom K, Matell G. Determination of acetylcholine receptors in myasthenia gravis: clinical usefulness and pathogenic implication. *Journal of Neurol Neurosurg and Psychiatry* 1978;41(5):394-403.
43. Desmedt JE, Borestein s. Diagnosis of myasthenia gravis by nerve stimulation. *Annals N Y Acad Sci* 1976;274:174-88.
44. Stalberg E, Trontelj JV. Single fiber electromyography, 2ª edicion, Nuev York, Raven Press, 1994;158-177.
45. Moorthy G, Behrens MM, Drachman DB. Ocular pseudomyasthenia or ocular myasthenia "plus": a warning to clinicians. *Neurology* 1989; 39:1150-4.
46. Howard JF Adverse drug effects on neuromuscular transmission. *Semin Neurol* 1990;10:89-102.
47. Bever VT, Aquino AV, Penn AS. Prognosis of ocular myasthenia. *Ann Neurol* 1983; 14:516.
48. Rodríguez M, Gómez MR, Howard FM: Myasthenia gravis in children: Long-term followup. *Ann Neurol* 13:504,1983.
49. Pruitt JN, Swift TR. Therapies for disorders of the neuromuscular junction. *Arch Neurol* 2002;59:739-42.
50. Massey JM. Treatment of acquired myasthenia gravis. *Neurology*.1990;40:1828-29.
51. Lewis Ra, Selwa JF, Lisak RP. Myasthenia gravis. Immunological mechanism and immunotherapy. *Ann Neurol*.1995;37:551-562.
52. Witte AS, Cornblath DR, Schatz NJ, Lisak RP. Monitoring azathioprine therapy in myasthenia gravis. *Neurology*. 1986;36:1533-34.
53. Tindall RSA, Phillips JT, Rollins JA. A clinical therapeutic trial of cyclosporine in myasthenia gravis. *Ann N Y acad Sci*. 1993;681:539-51.
54. Pérez MC, Buot WL, Mercado C. Stable remission in myasthenia gravis. *Neurology*.1981;31:32-38.
55. Ciafaloni E, Masses JM, Tucker B, Sabders DB. Mycophenolate mofetil for myasthenia gravis; an open-label pilot study. *Neurology*, 2001;56:97-99.

56. Dalakas MC. Experience with IVIG in the treatment of patients with myasthenia gravis. *Neurology*. 1997;48(suppl 5);S64-S69.
57. Gajdos PH, Outin H. Clinical trial of plasma exchange and high dose intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. *Ann Neurol*, 1997;41:789-796.
58. Larske DJ. Indications for thymectomy in myasthenia gravis. *Neurology*. 1990;40:1829-1829.