

Universidad Nacional Autónoma de México



Facultad de Medicina
División Estudio de Posgrado

Centro Médico Nacional "20 de Noviembre"
Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los
Trabajadores del Estado
ISSSTE

**Aplicación de la Escala de "Estatus
Postintervención" de la Fundación Americana para
la Miastenia Gravis (MGFA) para la clasificación
de la remisión de la enfermedad posterior a
Tímectomía.**

Tesis de Posgrado para obtener el
Título de Especialista en Neurología

P R E S E N T A

Dra. María Elisa Otero Cerdeira

México D.F. 2006





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Universidad Nacional Autónoma de México



Centro Médico Nacional 20 de Noviembre
ISSSTE

DRA. MARCELA GONZÁLEZ DE COSSIO ORTIZ
Subdirectora de Enseñanza e Investigación

DRA. LILIA NÚÑEZ OROZCO
Titular del Curso de Neurología y Jefe de Servicio

DR. NOEL ISAÍAS PLASCENCIA ALVAREZ
Asesor de Tesis y Adjunto del Curso de Neurología

DRA. MARÍA ELISA OTERO CERDEIRA
Autora de la Tesis

Agradecimientos

A mi cómplice, mi Dios, que sin reparo ha estado conmigo soplándome al oído la ruta, y ha tenido siempre la palabra perfecta en el momento perfecto y quién sé siempre estará aquí.

A los ángeles de mi vida que puedo contar con los dedos porque son uno mismo conmigo y de ellos es lo que hasta ahora soy.

A todos aquellos que paso a paso y segundo a segundo han estado con el alma a mi lado y a los cuales espero haber correspondido de la misma forma y a todos aquellos que no lo han estado, porque también por ellos hoy soy más fuerte.

Índice

<i>Tema</i>	<i>Pág</i>
Agradecimientos	3
Índice	4
Resumen	5
Abstract	6
Introducción	7
Historia General de la Enfermedad	
Patogenia y Etiología	8
Características clínicas	11
Diagnóstico y Clasificación clínica	12
Prueba Farmacológica	
Pruebas Electrofisiológicas	15
Anticuerpos específicos	16
Tratamiento	17
Fármacos Anticolinesterásicos	16
Corticoesteroides	
Inmunosupresores	18
Plasmaféresis	19
Inmunoglobulina	20
Timectomía	
Algoritmo de tratamiento	21
Planteamiento del Problema	22
Objetivos	23
Justificación	24
Material y Métodos	25
Criterios de inclusión	
Criterios de exclusión	
Criterios de eliminación	
Resultados	26
Gráficos	27
Discusión	33
Conclusiones	36
Bibliografía	37

Resumen

La Miastenia Gravis es una enfermedad autoinmune que afecta la transmisión neuromuscular por bloqueo del receptor nicotínico muscular. La timentomía es uno de los tratamientos inductores de remisión más utilizado en la miastenia gravis sin embargo su real utilidad es controversial. El servicio de Neurología del CMN 20 de Noviembre atiende muchos pacientes con esta enfermedad y la mayoría han sido sometidos a timentomía.

Objetivo: Determinar la utilidad de la timentomia en nuestros pacientes miasténicos según la evaluación con la escala de la Fundación Americana para la Miastenia Gravis (MGFA).

Método: Se realizó un estudio retrospectivo, transversal, descriptivo en pacientes con el diagnóstico de Miastenia Gravis, timentomizados entre 1994 a 2006 Se realiza la clasificación posttimentomía al grupo de pacientes mencionado en base a la escala del Estatus Postintervención de la Fundación Americana para la Miastenia Gravis (*MGFA Postintervention Status*) según las definiciones de las Recomendaciones para los Estándares de investigación para la Miastenia Gravis de la MGFA.

Resultados: Se incluyeron un total de 76 pacientes de los cuales 56 eran del sexo femenino y 20 del sexo masculino con de edad promedio de 45 años. Todos los pacientes se encontraron en el grupo de Manifestaciones Mínimas (MM) y MM-2 36.84%; MM-3 63.16%. Ninguno de los pacientes fue clasificado en Remisión Estable Continua (CSR), o Remisión Farmacológica (PR). No existen diferencias en los pacientes MM2 y MM3 respecto a realizar timentomía antes o después de dos años de evolución de la enfermedad. El promedio en meses de inicio de tratamiento inmunomodulador o inmunosupresor agregado al tratamiento sintomático posttimentomía de los 48 pacientes fue de 28.7 meses.

Conclusiones: Ninguno de los pacientes fue clasificado en Remisión Estable Continua (CSR), o Remisión Farmacológica (PR) dentro de la clasificación de la MGFA. La mayor parte de los pacientes se clasificó en MM-3 (63.16%) requiriendo tratamiento continuo para control de la miastenia y tratamiento inmunosupresor en un promedio de 28.7 meses después de la timentomía. Con base en nuestros resultados, la timentomía no resultó ser un tratamiento útil como inductor de Remisión Estable Continua ni como inductor de Remisión Farmacológica.

Abstract

Myasthenia gravis is an autoimmune disease affecting neuromuscular transmission to the muscle nicotinic acetylcholine receptor. Thymectomy is a surgical procedure which is generally accepted for treatment of myasthenia gravis but in many studies remains controversial. The Neurology Service of the National Medical Center "20 de Noviembre" attend many patients with this disease who had been thymectomized.

Objectives: To assess the utility of thymectomy to obtain myasthenia gravis remission in the National Medical Center "20 de Noviembre" assessed by the Myasthenia gravis Foundation of America score (MGAF).

Methods. A retrospective and descriptive study was done in a group of 76 patients with myasthenia gravis who underwent trans-sternal thymectomy with extended anterior mediastinal dissection between 1994 and 2006, assessed with the Myasthenia Gravis Foundation of America Postintervention Status Score.

Results: 56 women and 20 men, average age 45 years old, all of them on Minimal manifestations (MM) in the score: 36.84% MM-2 and 63.16% MM-3. No one was classified on Continuous Stable Remission (CSR) nor pharmacological Remission (PR). MM-3 patients were treated with immunosuppressants 28.7 months after thymectomy.

Conclusions: No one of our patients was classified on Continuous Stable Remission (CSR) according to the MGFA score. Most patients were classified MM-3 and they required to add immunosuppressants for remission 28.7 months after surgery. Our results were different to other series because no one obtained Continuous Stable Remission within the first 6 months post-thymectomy as is reported in other studies.

Introducción

Historia General de la Enfermedad

Thomas Willis en 1672 fue probablemente el *primero* en describir *detalladamente* pacientes con debilidad de la musculatura de los miembros que se incrementa durante el día y progresivamente debilidad de la lengua con dificultad de lenguaje. Más de dos siglos después se reportó otro paciente con debilidad bulbar y de miembros.²³ Inicialmente se supuso que la lesión se debía a alteración de médula oblongada pero la necropsia no mostró alguna anomalía en esa localización.

Posteriormente muchos reportes de casos describieron a pacientes con debilidad bulbar temprana o predominantemente bulbar o con debilidad que empeoraba a lo largo del día. Jolly en 1895 describió una disminución progresiva de la respuesta a la estimulación que mejora con el reposo y la nombró *miastenia gravis pseudoparalítica*.²⁴

Los reportes iniciales sugerían como origen una toxina microbiana²⁵ o de esta forma: "algún tóxico, probablemente un agente autotóxico causa daño a las neuronas motoras inferiores y producen debilidad miasténica" La demostración por Dale y Feldberg que la acetilcolina es un neurotransmisor de la terminal nerviosa motora ayudó a conocer la patogénesis de la enfermedad y el pronóstico así como el tratamiento.²⁷

La neostigmina se usa por vía oral y fue el primer tratamiento sintomático para la miastenia gravis desde 1935.³¹ Después lo fueron los corticoesteroides³² y otros inmunosupresores³³ que se usaron hasta que Blalock reportó los beneficios de la timectomía.^{34, 35} Recientemente los anticuerpos anti MuSK, una proteína quinasa específica del músculo se ha descrito como otro autoanticuerpo.³⁶

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.

La prevalencia de la MG es aproximadamente de 5 casos/100.000 personas. La MG afecta a individuos de todas las edades, con una predilección por mujeres de 20-40 años y varones entre la sexta y séptima décadas de la vida. La MG neonatal afecta a un 15% de los niños de madres miasténicas.^{6,7,8}

ETIOPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD

La Miastenia Gravis es una enfermedad autoinmune adquirida de la unión neuromuscular. Específicamente el ataque es dirigido al receptor nicotínico de acetilcolina localizado en la región postsináptica de la terminal nerviosa muscular.

El receptor de acetilcolina (AChR) es una proteína transmembrana que funciona como canal iónico y a través de ligando ejerce su función. Está compuesto de 4 subunidades de polipéptidos alfa 2 beta, lambda y delta (Esquema 1,2)

Cada subunidad tiene una porción extracelular, una transmembrana la cual contribuye al canal iónico, y una citoplasmática. La porción extracelular de cada una de las dos subunidades alfa, alfa 67 y alfa 76, también llamadas región inmunogénica principal, contiene el sitio de unión de la acetilcolina. (Esquema 1,2)

Las células T colaboradoras y las células B están involucradas en la respuesta inmune, pero específicamente los anticuerpos dirigidos contra AChR quienes dirigen específicamente el ataque.

Los mecanismos de daño son los siguientes: (esquema 2,3)

1. Bloqueo de función de AChR lo cual probablemente es un papel de menor importancia pero suficiente para crear las manifestaciones.
2. Decremento en el número de receptores de la membrana postsináptica. (Esquema 3,4)
3. El papel principal lo juega la presencia de autoanticuerpos que destruyen e inflaman haciendo cambios en la membrana postsináptica y reduciendo la concentración de receptores. Mediadores son el complemento y los productos de su actuación así como macrófagos, entre otros. (Esq 3,4)

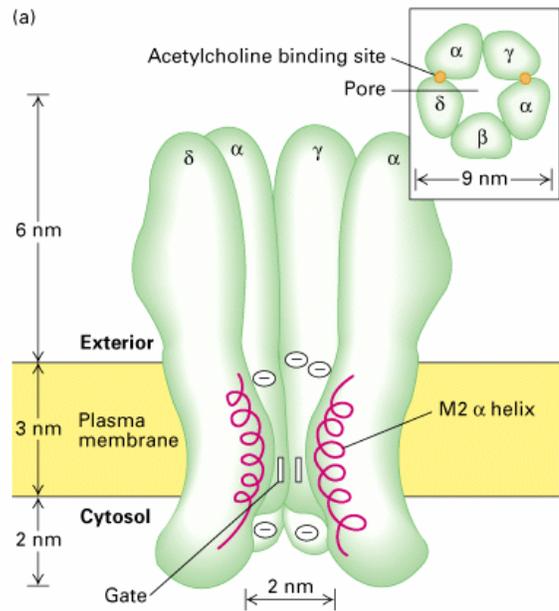
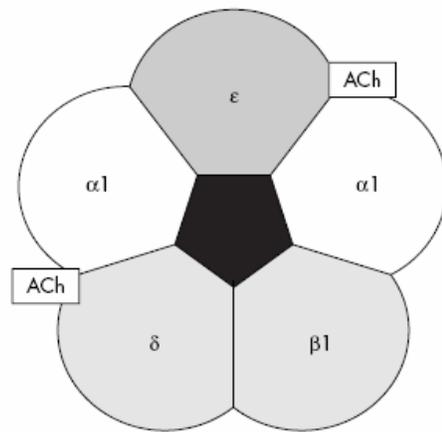


FIGURA 1



Receptor de Acetilcolina

FIGURA 2

Existe una simplificación histológica de la membrana postsináptica con separación de la distancia entre las membranas pre y postsinápticas. En la MG la cantidad de acetilcolina liberada por la terminal presináptica es normal. Debido a la reducción en el número de receptores, la amplitud del potencial miniatura de placa está reducido. Normalmente, la amplitud de los potenciales de placa es suficiente para desencadenar el potencial de acción.

El mecanismo de iniciación o inducción de la autoinmunidad es desconocido pero generalmente la Miastenia Gravis (MG) va acompañada de otras enfermedades autoinmunes mediadas por autoanticuerpos.^{46,47}

Hay otros antígenos distintos al AchR. Aproximadamente el 10% de los pacientes con miastenia generalizada no presentan anticuerpos antirreceptor de acetilcolina en suero, es decir son seronegativos pero las manifestaciones son iguales.

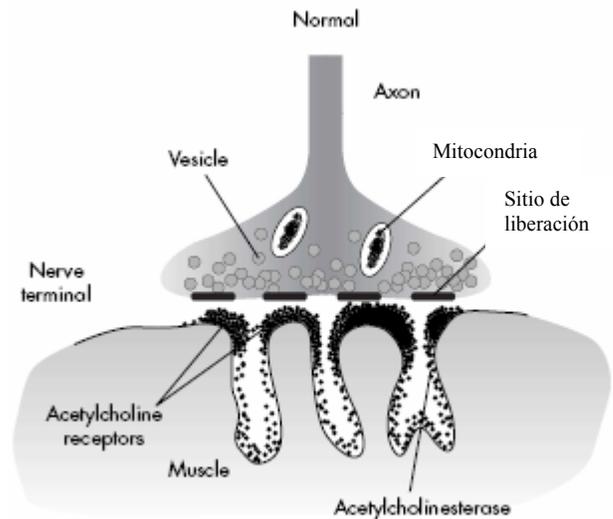


FIGURA 3. Unión neuromuscular normal

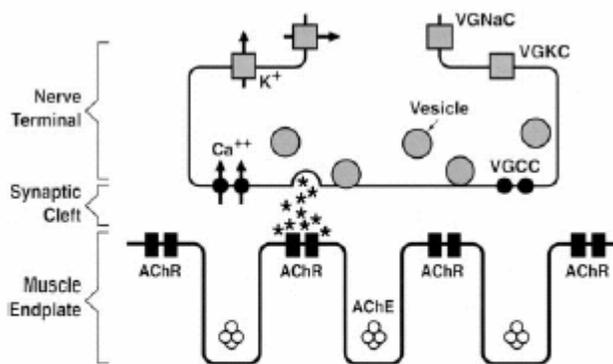


FIGURA 4. Componentes pre y postsinápticos de la unión neuromuscular. VGNaC : canal de sodio voltaje dependiente; VGKC : canal de potasio voltaje dependiente; VGCC : Canal de calcio voltaje dependiente; AchR : receptor de acetilcolina; AchE . esterasa de acetilcolina.

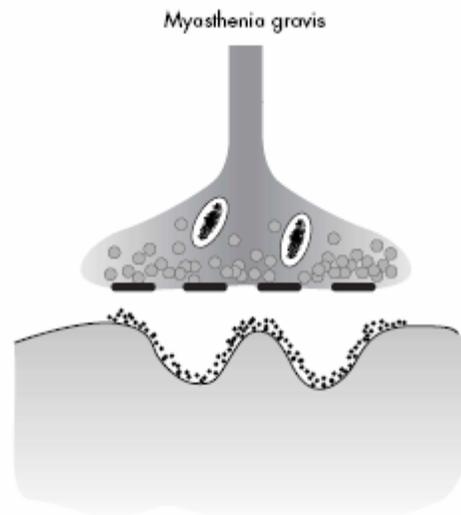


FIGURA 5. Unión neuromuscular en MG. Notar la reducción del número de receptores y la simplificación de la membrana postsináptica

La Miastenia gravis, de acuerdo a los músculos predominantemente afectados, se clasifica en miastenia ocular y miastenia generalizada.

La miastenia ocular es aquella en donde sólo los músculos extraoculares están involucrados y corresponde al 50% de los pacientes. En estos, se han identificado en recientes estudios, anticuerpos contra una distinta *proteína intrínseca de membrana*, contra *receptor tirosina cinasa específica del músculo* o bien llamados **anti MuSK** en aproximadamente *un cuarto* de todos los pacientes con miastenia generalizada *seronegativa*.^{45, 46, 48, 49}

Así pueden encontrarse mutaciones en receptores, sobre todo en las formas hereditarias de miastenia, que provocan el mismo cuadro clínico por involucro de la transmisión neuronal adecuada.⁵⁰

Como ya mencioné en los antecedentes históricos, desde 1960 se sabe que los pacientes con timoma tienen anticuerpos que reaccionan a las células del timo y del músculo estriado², y la mayoría de estos anticuerpos están dirigidos contra la proteína *titina* del citoesqueleto del músculo estriado. 50% de los pacientes con anticuerpos antimusculo estriado también poseen anticuerpos dirigidos a proteínas intrínseca de membrana del retículo sarcoplásmico, el receptor *Ryanodina*^{46, 50}.

Los receptores tanto de tinina como de Ryandina son proteínas intracelulares y a pesar de por esta causa estar protegidos de los anticuerpos séricos, participan de forma importante.⁴⁶

Los pacientes con este grupo de anticuerpos también incluyen a pacientes que no tienen timoma y cuyos síntomas miasténicos inician a los 50 años o después, los síntomas son severos y la respuesta terapéutica es pobre.⁵¹ Sin embargo todos estos pacientes, en contraste con los anti MuSK positivos, tienen circulando anticuerpos antiacetilcolina también.⁴⁶

En las enfermedades autoinmunes la historia natural son los periodos de exacerbación seguidos de periodos de remisión. En la respuesta inmune normal, hay un periodo de lavado de antígenos y complejos posterior al periodo de ataque. En el caso del paciente con problemas inmunológicos esta habilidad se pierde.^{7, 8, 46}

Así, si la patogénesis de la MG autoinmune consiste en el ataque de autoanticuerpos parte del tratamiento estaría enfocado en reducir el ataque inmune.^{7, 8, 46}

Los linfocitos del timo (linfocitos T) estimularían a los linfocitos B, los cuales, a su vez, producirían los ACRA.

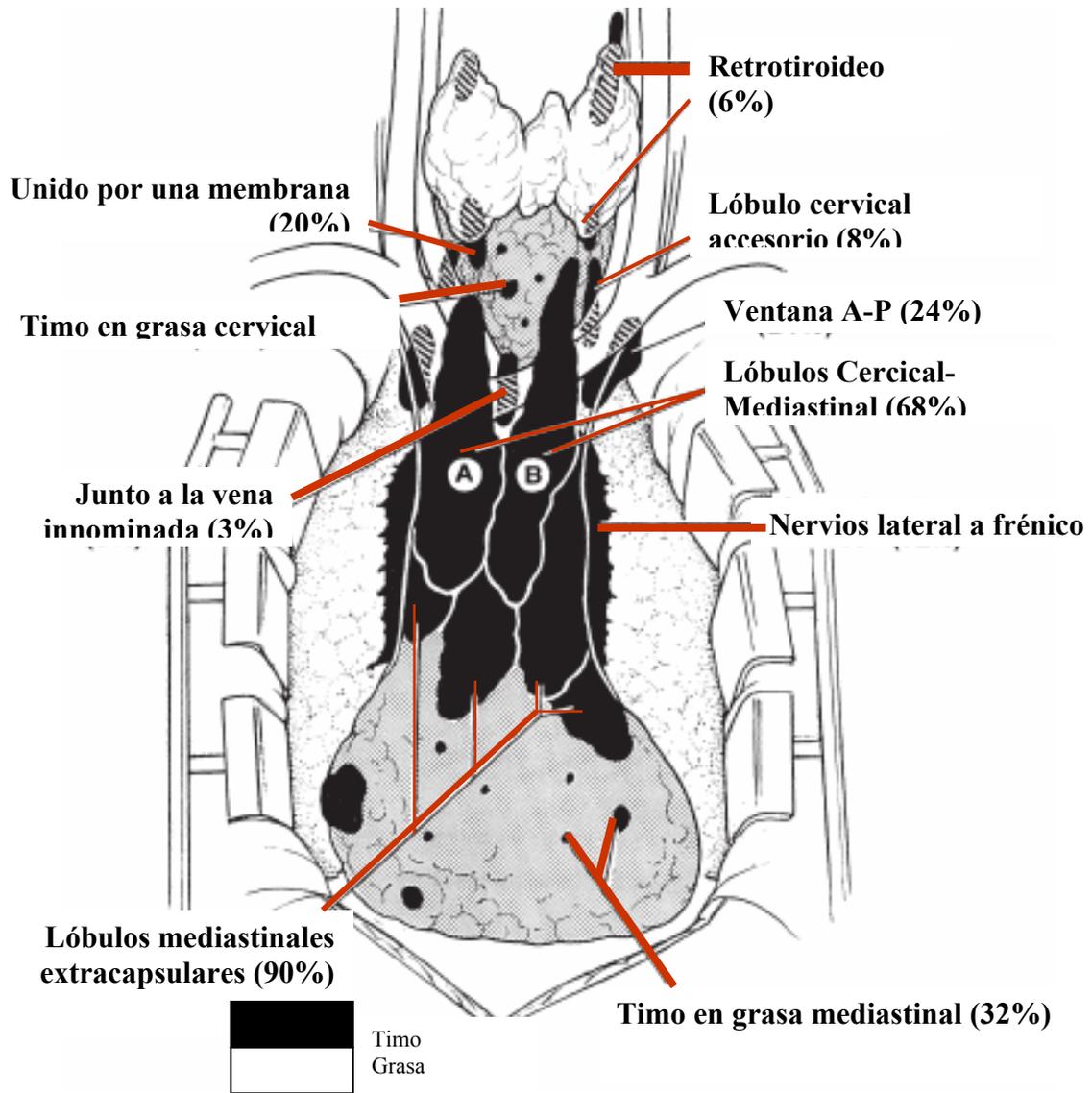


FIGURA 6. Anatomía del Timo. Representa la anatomía quirúrgica actual del timo. En 32% de pacientes se encuentra en cuello y en 98% en mediastino.⁴⁴

CARACTERISTICAS CLINICAS

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.

Esta predilección por ciertos grupos musculares se ha atribuido a varios factores, uno de los cuales es la diferencia de temperatura entre estos músculos. Los pacientes con MG manifiestan empeoramiento de la debilidad muscular con infecciones intercurrentes, fiebre, agotamiento físico o emocional. La debilidad muscular puede mejorar con el frío y es la base de uno de los métodos de diagnóstico clínico. Ciertos medicamentos como los antibióticos aminoglucósidos, tetraciclinas, antiarrítmicos y betabloqueantes pueden empeorar la función muscular en pacientes con MG.

La debilidad muscular puede precipitarse de forma aguda con compromiso muscular generalizado pero afectando especialmente a la musculatura bulbar y la función respiratoria. La crisis miasténica se caracteriza por insuficiencia respiratoria que requiere asistencia respiratoria mecánica, y ocurre en el 15-20% de los pacientes con MG. La infección respiratoria (bacteriana o viral) es la causa más frecuente de precipitación de una crisis miasténica.

DIAGNÓSTICO

La evaluación clínica es importante para clasificar al paciente. Hasta la fecha la evaluación de la fuerza se realiza con una cuantificación poco objetiva y con la clasificación de Osserman posterior a esta evaluación clínica.

CLASIFICACIÓN CLINICA DE LA MIASTENIA GRAVIS

Hay varias clasificaciones las cuales se gradúan con base en los músculos involucrados. Hay clasificaciones que van desde la de Osserman (*tabla 1*) hasta la de Baharon y Jackson que evalúa también la terapéutica empleada. Estas clasificaciones pueden ser útiles inicialmente, junto con otros factores, para tomar la decisión terapéutica a seguir (por ejemplo si es Miastenia Gravis generalizada o únicamente ocular una vez hecho el diagnóstico).

Sin embargo su uso también ha estado destinado para la realización de evaluaciones posteriores al empleo de los distintos medios terapéuticos pero se ha demostrado que son poco objetivas. Se han desarrollado nuevos sistemas de puntuación como son el *Myasthenic Muscle Score* y el *Quantitative Myasthenia Gravis Score for Disease Severity (QMGSS)*¹⁵ en los cuales la evaluación detallada de grupos musculares individuales puede mostrar la respuesta real y más objetiva.

Hay otras clasificaciones menos usadas como la de Baharon y Jackson que evalúa incluso, la terapéutica empleada

Tabla 1. CLASIFICACIÓN DE OSSERMAN

- Grado I:
 - Debilidad específica en músculos extraoculares
- Grado II:
 - Debilidad generalizada 2a (leve), 2b (moderada)
- Grado III:
 - Debilidad generalizada severa
- Grado IV:
 - Debilidad de los músculos respiratorios (crisis miasténica)

Clasificación de Baharon y Jackson

- GRADO 0:** Sin signos y síntomas de la enfermedad, pueden ser pacientes en remisión clínica.
- 0a:** Sin debilidad objetiva de PC y extremidades. (paciente sin medicamentos)
- 0b:** Sin debilidad objetiva de PC y extremidades. (paciente continua manejo con piridostigmina)
- 0c:** Sin debilidad objetiva de PC y extremidades. (paciente con inmunosupresores).
- 0a+0b+0c:** cualquiera de los del grupo 0, tiene ligera debilidad del orbicular oculis o en extremidades
- GRADO 1:** Afección puramente ocular.
- GRADO 2:** Levemente generalizada puede hacer sus actividades normales diarias, ligera debilidad o fatiga, puede manejarse con piridostigmina.
- 2B:** Afección bulbar leve, no debilidad en extremidades, hay afección ocular, se controlan con piridostigmina, no requiere de inmunosupresores.
- GRADO 3:** MG moderadamente generalizada, se interrumpen las actividades de la vida diaria, manejo con inmunosupresores.
- 3B:** MG a nivel bulbar, músculos respiratorios, sin debilidad de extremidades, solo se permite debilidad en los flexores de la cadera, hay afección ocular, no hay alteración a nivel respiratorio, ni en la deglución.
- GRADO 4:** MG severa y generalizada, presentan crisis miasténicas, los confina a la cama, la afección respiratoria condiciona que necesiten ventilación mecánica (VM).
- 4B:** Severa, afectando a nivel bulbar, músculos respiratorios, no hay debilidad de miembros, puede haber afección ocular, requieren VM, tubos para alimentación.

En 2000, la Fundación Americana para la Miastenia Gravis ¹⁵ postula las nuevas recomendaciones a partir de nuevos estándares de clasificación tanto clínica (tabla 3) como terapéutica así como una clasificación postintervención (tabla 4). Sin embargo aún hay pocos estudios basados en estas clasificaciones. ^{15, 44.}

Tabla 3 Clasificación Clínica de la MGFA

(MGFA Clinical Classification)

Clase I	Sin debilidad ocular. Puede haber debilidad del cierre de ojos. Resto normal
Clase II	Debilidad leve. Afecta otros músculos <i>además</i> de los oculares
IIa	Predominantemente extremidades, músculos axiales o ambos. Menos orofaríngeos
IIb	Predominantemente músculos orofaríngeos, y respiración. Menos o igual miembros
Clase III	Debilidad moderada. Afecta otros músculos <i>además</i> de los oculares
IIIa	Predominantemente extremidades, músculos axiales o ambos. Menos orofaríngeos
IIIb	Predominantemente músculos orofaríngeos, y respiración. Menos o igual miembros
Clase IV	Debilidad severa que afecta otros músculos <i>además</i> de oculares
IVa	Predominantemente extremidades, músculos axiales o ambos. Menos orofaríngeos
IVb	Predominantemente músculos orofaríngeos, y respiración. Menos o igual miembros
Clase V	Intubación con o sin ventilación mecánica

Prueba farmacológica

La primera prueba diagnóstica se realiza generalmente con el cloruro de edrofonio (prueba de Tensilon) endovenoso.

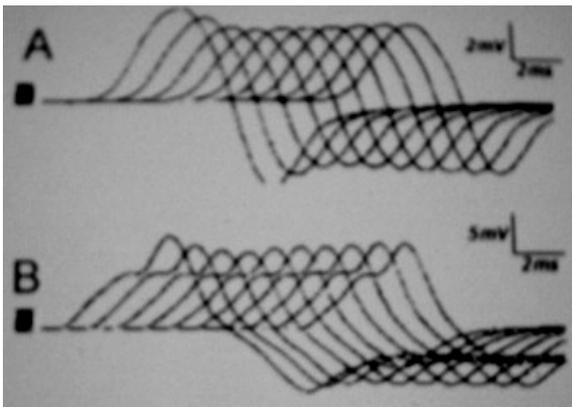
La dosis inicial es de 1mg, seguida de 2,3 y 5 mg, en intervalos de 3 a 5 minutos. Se aconseja realizar la prueba en condiciones de doble ciego con la administración de una solución fisiológica como placebo.

Se debe disponer de una jeringa con atropina para controlar los síntomas gastrointestinales o, en casos raros, de bradicardia e hipotensión.

La prueba de Tensilon debe realizarse con mucho cuidado en pacientes con asma o arritmias cardíacas. Esta prueba es de gran utilidad en pacientes con ptosis o debilidad de los músculos extraoculares y tiene una sensibilidad del 80-95% en pacientes con miastenia gravis ocular (MGO).

Se han descrito pruebas falsas positivas en pacientes con enfermedad de neurona motora, síndrome de Guillain-Barré, síndrome miasténico, tumores de la hipófisis y neuropatías oculares diabéticas. Un 20% de los pacientes con MGO tiene una prueba falsa negativa-

Pruebas electrofisiológicas



Este exceso de amplitud del potencial de placa motora se ha denominado *margen de seguridad* y se calcula que es tres veces mayor de lo necesario para llegar al umbral de generación del potencial de acción motor.

En algunas uniones neuromusculares el potencial miniatura de placa está reducido a tal punto que no llega al umbral para generar un potencial de acción. Si ello sucede en un número suficiente de uniones neuromusculares,

el resultado es la **debilidad muscular**.⁵

La estimulación repetitiva de distintos nervios es el método electrofisiológico más frecuentemente utilizado para detectar una alteración de la transmisión neuromuscular.

La temperatura del miembro que se va a estudiar debe ser mayor de 34°C y el paciente debe abstenerse de tomar inhibidores de la colinesterasa 12 horas antes del estudio.

Se aplican de cuatro a seis estímulos a una frecuencia de 2 Hz, antes y después de 30 segundos de ejercicio. Se repiten estos estímulos en intervalos de 1 minuto hasta 5 minutos después de finalizado el ejercicio.

La prueba se considera positiva cuando existe un decremento en la amplitud de más del 10% entre el primer y quinto potencial evocado. Esta prueba no es específica de la MG ya que puede ser positiva en otras enfermedades neuromusculares.

El electromiograma de fibra aislada (EMGFA) es una prueba más sensible para estudiar la transmisión neuromuscular. Aproximadamente un 90% de los pacientes con MG leve presenta un EMGFA anormal. Un 60% de los individuos con MGO muestran anomalías en el EMGFA de músculos de miembro superior.

Este estudio tampoco es específico de la MG y es más difícil de realizar dada su complejidad técnica.

Anticuerpos específicos

Anticuerpos contra Receptores de Acetilcolina

Los anticuerpos antireceptores de Acetilcolina se detectan en un 75-85% de pacientes con MG, aunque el nivel de anticuerpos no correlaciona con el cuadro clínico.

La presencia de ACRA en pacientes con manifestaciones clínicas compatibles o características de la MG confirma el diagnóstico.

Existen tres tipos de anticuerpos: bloqueantes, moduladores y de ligadura.

Aunque los falsos positivos son raros, se han observado en pacientes con lupus eritematoso y con enfermedades hepáticas autoinmunes.

Estudios radiológicos

Un 10% de los pacientes de MG padecen timomas. La mayoría de estos tumores son benignos pero son localmente invasores. Por esta razón, se recomienda obtener una tomografía computarizada o una resonancia magnética de tórax en todo paciente diagnosticado con MG.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la MG ha avanzado en los últimos años especialmente debido a la disponibilidad de nuevos fármacos; sin embargo, todavía se discute cuál es el tratamiento más eficaz para los pacientes con esta enfermedad. Ningún tratamiento ha demostrado ser eficaz en estudios clínicos rigurosos.^{1, 5} En algunos casos, es difícil separar una respuesta terapéutica de la historia natural de la enfermedad, ya que un 22% de los pacientes no tratados experimentan una mejoría espontánea. No existe un régimen terapéutico uniforme para todos los pacientes, de manera que el tratamiento debe ser individualizado⁵.

El tratamiento ideal debería ser eficaz, tener efectos secundarios mínimos, ser de fácil administración y de bajo costo. La principal característica que debe tener el tratamiento, dadas las características de presentación en el tiempo ya mencionadas para esta enfermedad, es inducir la remisión y mantenerla, siendo definida remisión como la *completa o casi completa ausencia de síntomas*⁴⁶

Fármacos anticolinesterásicos

Este grupo de sustancia prolonga la acción de la acetilcolina en la unión neuromuscular y mejora la debilidad muscular en cierto grupo de pacientes con MG. Estos fármacos son útiles para el tratamiento sintomático de la MG, pero no influyen en la patogenia de la enfermedad.^{1, 5}

Los inhibidores de colinesterasa, específicamente piridostigmina, son usualmente efectivos en la enfermedad en estadios tempranos, en el curso de la enfermedad o en pacientes con afección media, tal vez, porque el número de receptores aún permanece en cantidades adecuadas.⁴⁶ La forma en como se ve el resultado es que en el comienzo el tratamiento produce una mejoría sintomática muy marcada, pero con el paso de los meses se requiere incrementar la dosis para observar los mismos resultados. Posteriormente el efecto disminuye incluso a la dosis máxima, pero su uso crónico puede enmascarar cierto grado de progresión en la enfermedad, aunque no es degenerativa.⁴⁶

El bromuro de piridostigmina (Mestinon) se utiliza frecuentemente en dosis de 30-60mg cada 3 a 6 horas. La dosis se debe ajustar a la respuesta del paciente. Los efectos secundarios más comunes se deben a los efectos muscarínicos e incluyen: dolores abdominales, diarrea, aumento de la salivación y secreciones respiratorias. También puede ocurrir bradicardia. Para controlar los efectos secundarios, se puede utilizar la atropina o el glicopirrolato y, si dichos efectos son graves, debe considerarse un tratamiento alternativo.⁵

Hay otros dos tratamientos sintomáticos que incrementan la liberación de acetilcolina de la terminal presináptica y resultan ser igual de efectivos y seguros que la piridostigmina: Efedrina que está disponible pero es difícil de obtener. El otro es la Diaminopiridina, que aún está en etapa experimental y no está aprobado para uso clínico.⁴⁶

Corticosteroides

Como ya se dijo antes, la meta del tratamiento en la Miastenia Gravis es inducir la remisión y mantenerla. Para poder llegar a inducir la remisión, desde el punto de vista de tratamiento médico, se requieren de altas dosis de inmunosupresor y disminución progresiva para mantenerla.

Muchos pacientes mejoran con la administración de corticosteroides que es un buen tratamiento inmunodirigido. Entre sus principales efectos está el antiinflamatorio y reduce la expresión de citocinas inflamatorias así como la formación de moléculas de adhesión y disminuye en general el tráfico de células inflamatorias. Sus altas dosis pueden inducir remisión entre un 50 y un 80% de los pacientes⁴⁶ aunque en algunos puede empeorar los síntomas inicialmente por los efectos sobre músculo esquelético y esto puede ser entre el 7° y 14° día tras el inicio de la terapia. La prednisona en dosis de 1mg /kg/día resulta eficaz en la mejoría de la debilidad muscular.

A pesar de todo esto, los efectos de los esteroides a largo plazo hacen que no sea una gran estrategia terapéutica en cuestión de costo-beneficio. Aunque se sigue recomendando la terapia esteroide por largo tiempo con incremento progresivo alcanzando mejoría a las 6 semanas y remisión a los 3 meses, se debe usar terapia coadyuvante para los efectos adversos como aumento de peso, cambios en la piel, predisposición al desarrollo de cataratas, úlceras gástricas, infecciones, osteoporosis con necrosis avascular de ciertas articulaciones, cambios psicológicos, etc. Así esta indicado atacar cada una de las complicaciones como por ejemplo el uso de bifosfonatos para la osteoporosis, inhibidores de bomba de protones para las complicaciones gástricas, entre otros.⁴⁶

Es importante seguir de cerca al paciente porque en algunos casos una o dos semanas después de comenzar la administración de prednisona los pacientes desarrollan una exacerbación de la debilidad muscular. En la mayoría de casos este empeoramiento se controla con Mestinon o plasmaféresis (PF), pero debe vigilarse la función respiratoria en caso de que el paciente requiera respiración asistida. Una vez obtenida una mejoría máxima, la dosis de prednisona se reduce gradualmente. Algunos pacientes requieren dosis bajas de corticoesteroide de forma crónica para evitar recaídas.⁴⁶

Así las recomendaciones principales a alcanzar con el tratamiento esteroideo son:

1. Ascenso progresivo lento de dosis hasta la remisión
2. Una vez alcanzada ésta, descenso progresivo con la regla de cada tercer día

Se puede regresar a un nuevo ascenso de esteroide en caso de nueva recaída sin adecuada respuesta a otros manejos.⁴⁶

Inmunosupresores

La **Azatioprina** actúa inhibiendo la síntesis de purina y la proliferación celular en las células de rápido crecimiento en este caso específico, sobre los linfocitos⁴⁸ Su uso es como inductor de remisión. La mejoría clínica demora de tres a seis meses. La dosis efectiva es de 2-3 mg/kg/día. Se ha observado que mejora la respuesta y se alcanza más rápidamente la remisión en combinación con esteroides^{49, 53} Los efectos secundarios más comunes son fiebre, náuseas y depresión de la médula ósea.

Se debe controlar el hemograma y debe reducirse la dosis si el número de glóbulos blancos disminuye por debajo de 3.500 unidades. Las enzimas hepáticas aumentan levemente pero es rara la insuficiencia hepática.

Se desconocen los efectos secundarios a largo plazo, pero puede existir un aumento del riesgo de desarrollar enfermedades neoplásicas.

La **Ciclofosfamida** es un potente inmunosupresor que ejerce su acción por ser un fuerte alquilante que actúa sobre el DNA inhibiendo la proliferación celular específicamente en linfocitos B para esta enfermedad y tiene un excelente efecto en enfermedades mediadas por anticuerpos.

Una forma de administración descrita incluye una inducción endovenosa de 200 mg/día durante cinco días, seguidos de una dosis oral de 3-5 mg/kg.

Los efectos secundarios pueden ser graves e incluyen leucopenia, cistitis hemorrágica, síntomas gastrointestinales y anorexia. Es tan efectivo como el esteroide para inducir remisión.^{54, 55}

En algunos pacientes con MG se utiliza **ciclosporina** en dosis total de 3-6 mg/kg/día, dividida en dos dosis. Los niveles sanguíneos de 100-150 mg/l se correlacionan con la mejoría clínica. Los efectos secundarios más frecuentes son nefrotoxicidad, hipertensión, cefalea e hirsutismo.

La **Ciclosporina** ha sido estudiada para pacientes con miastenia gravis y actúa como inhibidor de la función de las células T colaboradoras. Sin embargo no ha mostrado ser más efectiva que la azatioprina y cuenta con efectos adversos más graves como son la hipertensión y el daño renal. Se consideraría en todo aquel que no es tolerante a la azatioprina.⁴⁶

Hay otros agentes inmunosupresores estudiados para la miastenia gravis y uno de ellos es el **micofenolato de mofetilo** el cual es un inhibidor de la síntesis de purina por medio del bloqueo de la enzima deshidrogenasa de inosin monofosfato. Es altamente específico en la proliferación de linfocitos. Es efectivo en pacientes con pobre control de la enfermedad con las combinaciones mencionadas antes, por lo cual el agregar micofenolato puede llevar a la remisión y ser de utilidad en el ahorro de esteroide.⁵⁶

El **Tacrolimus**, inhibidor de calcineurina, y la **mitoxantrona** y **rituximab**, que son agentes dirigidos contra células B, se usan en otras enfermedades autoinmunes y requieren aún más estudios para demostrar efectividad en el tratamiento de la Miastenia Gravis.⁴⁶

Plasmaféresis (PF)

Es un tratamiento inmunodirigido con rápido efecto con mejoría desde la primera semana y corta duración. Su uso está justificado dada la presencia de anticuerpos antirreceptor de acetilcolina circulantes que son removidos mediante esta técnica, reduciendo el ataque autoinmune.⁴⁶

La PF es útil y eficaz en pacientes con compromiso respiratorio o bulbar que ponen en riesgo la vida del paciente. También se utiliza para preparar al paciente previo a la tiorictomía y acelerar la recuperación en casos de crisis miasténicas. Los beneficios de la PF son transitorios (entre 1 y 2 meses) y en general es bien tolerada. Los efectos secundarios más comunes son dificultad en el acceso endovenoso, hipotensión transitoria y arritmias.⁵

El protocolo estándar de uso es remover un volumen plasmático cada tercer día por cinco días totales.

El efecto de la plasmaféresis mejora si el paciente es tratado concomitantemente con un agente inmunosupresor como corticoesteroides, azatioprina o ciclofosfamida.⁴⁶

Inmunoglobulina

Recientemente se ha utilizado inmunoglobulina endovenosa (IgIV) en grandes dosis con buenos resultados en pacientes con MG. Se desconoce el mecanismo de acción. La dosis administrada es de 0.4 g/kg/día durante 5 días consecutivos y los beneficios inician a los pocos días de iniciado el tratamiento, los efectos son transitorios durante de 1 a 2 meses y se incrementa si se acompaña de inmunosupresores⁴⁶ Más recientemente se han hecho estudios en donde se realiza la administración de 1 g/kg/día en única dosis o en 2 días no encontrándose diferencia en el efecto por lo cual puede considerarse otra opción de administración dado que con ello puede disminuirse el costo total, los días de estancia por administración. Aunque si se encontraron mayores efectos adversos no importantes⁵⁷

Los efectos secundarios más frecuentes son cefaleas, fiebre, mialgias y meningitis aséptica. Otros efectos secundarios descritos incluyen reacciones anafilácticas, hipotensión, insuficiencia renal, accidentes tromboembólicos y transmisiones de hepatitis C.

No hay diferencias en cuanto a su uso comparado con la plasmaféresis en cuanto al beneficio, tiempo de inicio y tiempo total de duración así como tolerabilidad.

Timectomía

Gran parte de la dificultad de la realización de la resección de dicha glándula es la anatomía (fig. 1) y la distribución de la glándula no bien localizada en muchas ocasiones, sino que también puede estar distribuida entre la grasa mediastinal y haber implantes en otros niveles mediastinales.

No existen técnicas de imagen actual por medio de medicina nuclear que puedan establecer definitivamente la localización exacta individual en cada paciente.⁴⁴

La timectomía es más eficaz en adultos jóvenes (<40 años) con MG generalizada, pero también se benefician de ella otros pacientes.

En pacientes con Miastenia Gravis Ocular los beneficios de la timectomía no son tan obvios, y existe una demora de seis meses a varios años en la observación de los beneficios de ésta. Se han reportado mejorías de hasta un 85% de los pacientes; un 35% entran en remisión, sin necesitar tratamiento farmacológico y un 50% reducen los requerimientos de medicación.

Sin embargo en los estudios realizados donde se describe la timectomía existe dificultad en el concepto que defina **Remisión** ya que los diferentes autores han empleado diversos criterios incluyendo trabajos anteriores en nuestro Servicio.

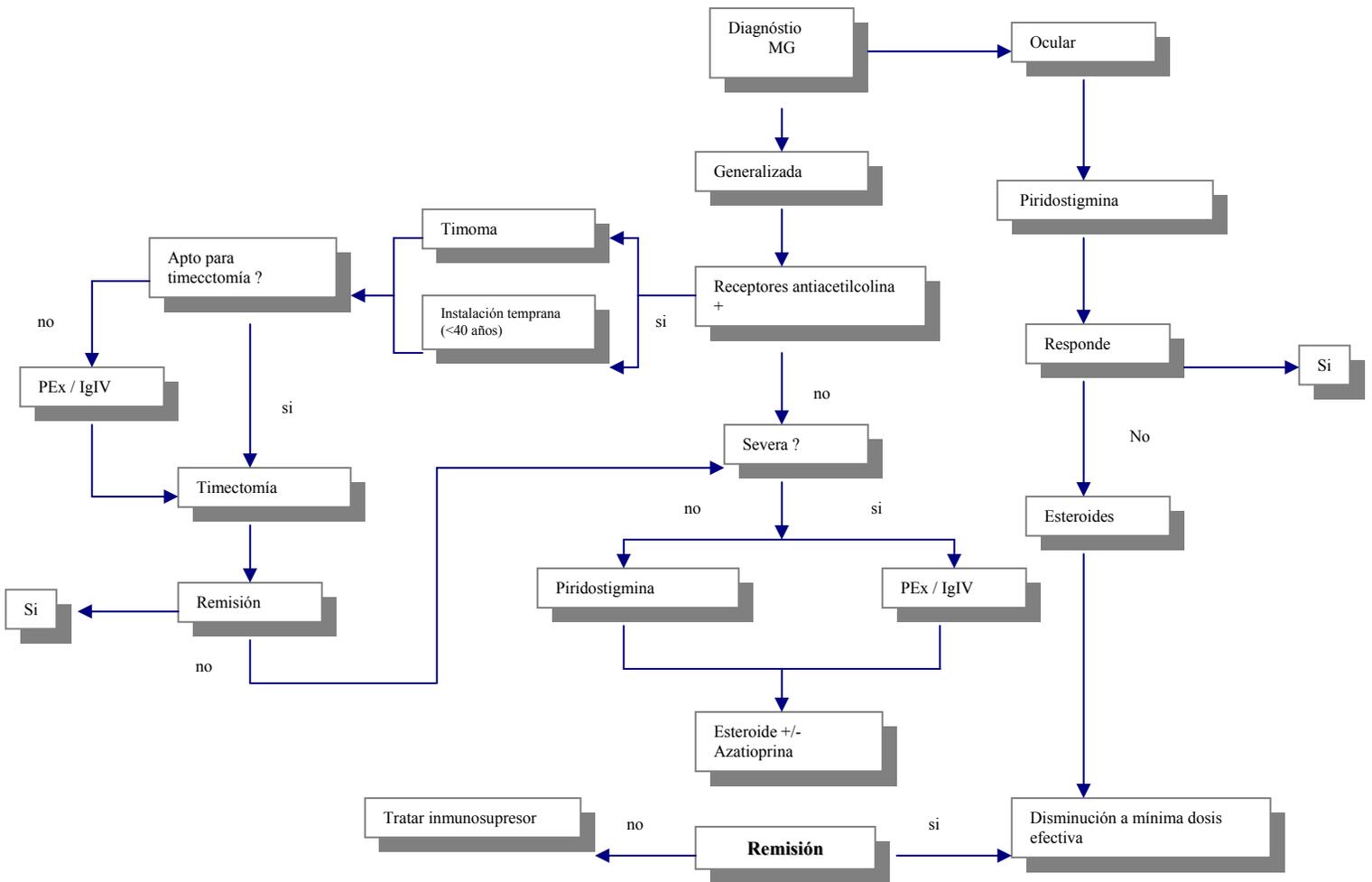
La importancia de este trabajo radica en demostrar la necesidad aplicar una escala que nos sea útil para evaluar la remisión y observar con base en esto, la evolución objetiva de nuestros pacientes, lo cual actualmente se esta estableciendo en otros trabajos¹⁶ dado que a partir de estos criterios podemos en un futuro definir el papel que juega la timectomía en la inducción de la remisión, en comparación con otros inductores, ya que continúa siendo un tema en debate por lo cual es interesante para el futuro de nuestros pacientes y nuestro Servicio establecer criterios, aun no bien definidos por falta de estudios metodológicos adecuadamente realizados.

Tabla 4. Estatus Posintervención de la Fundación Americana para la Miastenia Gravis (**MGFA Postintervention Status**)

Remisión Completa Estable (CSR)	No ha tenido síntomas o signos de MG por al menos un año sin tx. No hay debilidad
Remisión Farmacológica (PR)	Mismos que CSR Ingesta de fármacos excepto piridostigmina porque equivale a debilidad
Manifestaciones Mínimas (MM)	No limitación pero si mínima debilidad a la exploración. Antes en otro estadio superior
MM-0	Sin tratamiento al menos un año
MM-1	Inmunosupresión sin piridostigmina
MM-2	Baja dosis de piridostigmina (<120 mg/día x una año)
MM-3	Piridostigmina e inmunosupresor x 1 año

A continuación se muestra una pauta de tratamiento en un algoritmo ⁴⁵

Algoritmo de tratamiento para la miastenia gravis (MG)



Pex : recambio plasmático ; Ig IV inmunoglobulina intravenosa

Planteamiento del Problema

La Miastenia Gravis es una enfermedad conocida desde hace siglos caracterizada 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. Se presenta en mujeres de 20-40 años y varones entre la sexta y séptima décadas de la vida, aunque también existen síndromes miasténicos congénitos.

Es una enfermedad autoinmune mediada, en este caso por anticuerpos antirreceptor de acetilcolina que afectan la transmisión neuronal.⁷ Son IgG y se identifican en un 75-85% de pacientes con la enfermedad, aunque disminuyen en pacientes con Miastenia Gravis ocular, en donde se encuentran elevado los anticuerpos anti-MuSK.

La MG se caracteriza por debilidad y fatiga muscular que afecta a distintos grupos de músculos. La debilidad muscular empeora con la actividad, a lo largo del día y mejora con el reposo. Los músculos oculares, faciales y bulbares son los más frecuentemente afectados por la enfermedad. Las exacerbaciones o empeoramientos de la debilidad muscular pueden ocurrir por infecciones intercurrentes, fiebre, agotamiento físico o emocional o uso de algunos medicamentos. Esta precipitación aguda puede involucrar a músculos bulbares y hacer compromiso de la respiración a lo cual se le llama crisis miasténica y requiere manejo urgente.

El diagnóstico se hace predominantemente por: prueba farmacológica con edrofonio (Tensilon), al resolver el cuadro de debilidad casi inmediatamente tras su aplicación intravenosa; prueba electrofisiológica de estimulación repetitiva que es positiva cuando existe un decremento en la amplitud de más del 10% entre el primer y quinto potencial evocado o estímulo muscular; y la detección de anticuerpos antirreceptor de acetilcolina. Un 22% de los pacientes no tratados experimentan una mejoría espontánea. El tratamiento se individualiza y consta principalmente de sintomáticos como los que prolongan la acción de acetilcolina y con ello mejoran la debilidad; corticoesteroides con lo cual se intenta disminuir la agresión local de los autoanticuerpos sin embargo se requiere de dosis bajas en forma crónica para evitar las recaídas lo cual no es adecuado dados los efectos adversos en el tratamiento a largo plazo con dicho medicamento. Otro inmunomodulador que detiene acción de autoanticuerpos es la Plasmaféresis, especialmente en pacientes con compromiso bulbar y ventilatorio, pero los efectos son transitorios. El uso de inmunoglobulina, cuyo mecanismo de acción no se conoce por completo, también mejora los síntomas sin embargo el efecto también suele ser transitorio. Los inmunosupresores como azatioprina, ciclofosfamida y otros, solos o combinados con corticoesteroides, han demostrado mejora clínica con mayor tiempo de duración de los efectos. La *timectomía* es otra forma de tratamiento y consiste en resección de la glándula del timo por diferentes técnicas ya sea laparoscópica o por toracotomía. Se han reportado mejorías de hasta un 85%, de los pacientes; un 35% entran en remisión, sin necesitar tratamiento farmacológico y un 50% reducen los requerimientos de medicación. Sin embargo en los estudios realizados donde se describe la timectomía¹⁶ existe dificultad en el concepto que defina *remisión* ya que los diferentes autores han empleado diversos criterios^{13,15,16,17}, incluyendo trabajos anteriores en este Servicio.³⁷ Es importante valorar de forma objetiva la respuesta a dicho tratamiento por lo cual aplicamos el Status Postintervención de la MGFA que actualmente se emplea en otros trabajos¹⁶ dado que a partir de estos criterios podemos en un futuro definir el papel que juega la timectomía en la inducción de la remisión, y enfocar la necesidad de comparación de la respuesta entre inductores. Por lo tanto nos planteamos el siguiente problema:

¿Qué efecto tiene la timentomía como inductor de remisión a largo plazo, usando la escala de evaluación Status postintervención de la Fundación Americana de Miastenia Gravis?

Objetivos

Objetivo Primario

- a. Determinar la utilidad de la timentomia como inductor de remisión en pacientes con miastenia gravis en el Servicio de Neurología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre según la evaluación con la escala de la MGFA.

Objetivos secundarios

- a. Determinar los tipos de remisión posterior a timentomia en los pacientes con miastenia gravis en el servicio de Neurología del Hospital 20 de Noviembre de acuerdo a la *MGFA Postintervention Status*
- b. Establecer criterios de remisión en el Servicio de Neurología con base en la escala de estado post intervención de la Fundación americana de la miastenia gravis
- c. Resaltar la importancia de determinar en forma objetiva la remisión postimentomía para el seguimiento clínico de los pacientes

Justificación

La miastenia gravis es una enfermedad que ocupa una de las cinco principales causas de atención (diagnóstico y tratamiento) en el Servicio de Neurología del CMN 20 de Noviembre del ISSSTE. Es una enfermedad con fuerte impacto en la calidad de vida del paciente requiriendo incluso incapacidad laboral, con evolución larga, pronóstico incierto y por lo tanto su estudio es trascendental para nuestra población. El concepto de remisión de esta enfermedad no cuenta con parámetros objetivos de análisis entre todos los tipos de inductores a la remisión. Uno de los inductores de remisión evaluados a través de los años a nivel mundial y en nuestro Centro Médico es la *Timectomía* cuya efectividad no se ha podido analizar de forma objetiva por falta de parámetros específicos ya que muchos de los estudios tienen varias fallas metodológicas que impiden aseverar que sea el mejor método de remisión. El tener un mejor método de evaluación de la respuesta al tratamiento con timectomía nos permitirá identificar los pacientes que realmente se puedan beneficiar de dicho tratamiento, y con ello obtener un mejor aprovechamiento de los recursos Institucionales.

Material y Métodos

Se realizó un estudio retrospectivo, transversal, descriptivo en pacientes de la clínica de nervio y músculo del Servicio de Neurología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre ISSSTE con el diagnóstico de Miastenia Gravis con los criterios diagnósticos aceptados a nivel mundial durante período comprendido entre 1994 a 2006. Todos los pacientes habían sido timentomizados entre 2 a 12 años posterior al diagnóstico. Se revisaron los expedientes del servicio tanto físicos como electrónicos y se obtuvieron datos en base a resultados histopatológicos, edad, tiempo de evolución de la enfermedad, tiempo de evolución de la enfermedad previo a la realización de la tiemectomía. Se realiza la clasificación posttimentomía al grupo de pacientes mencionado aplicando la escala del Estatus Postintervención de la Fundación Americana para la Miastenia Gravis (*MGFA Postintervention Status*) según las definiciones de las Recomendaciones para los Estándares de investigación para la Miastenia Gravis de la MGFA. Se aplica medidas de tendencia central, Chi cuadrada para comparar diferencias entre los grupos y análisis de varianza para determinar remisión en nuestros pacientes, así como la relación que existe entre unas y otra variables para determinar los principales factores que influyeron en los resultados se aplico una cédula de recolección de datos donde se anotaron todas las variables.

Criterios de Inclusión

1. Pacientes del Servicio de Neurología del CMN 20 de Noviembre con diagnóstico de Miastenia Gravis según los criterios generales del servicio y avalados por los criterios internacionales :
 - Prueba de estimulación repetitiva positiva
 - Anticuerpos antirreceptor de acetilcolina
 - Prueba de Tensilon positiva
 - Estudios generales que descartan otra causa
 - TAC de tórax.
2. Mayores de 16 años de edad al momento del diagnóstico
3. Pacientes con seguimiento en la Consulta Externa de Neurología
4. Sin enfermedades sistémicas causantes de manifestaciones similares
5. Que se encuentre en los expedientes clínicos la información necesaria para realizar la evaluación según la escala de la MGFA

Criterios de Exclusión

1. Todo paciente que no cuente con Diagnóstico de Miastenia Gravis
2. Paciente con enfermedades sistémicas con clínica similar a la Miastenia Gravis
3. Pacientes menores de 16 años de edad al momento del diagnóstico
4. Pacientes que no fueron diagnosticados, tratados y cuyo seguimiento no se ha establecido en el Servicio de Neurología de este CMN.
5. No contar con la información necesaria en el expediente clínico para la adecuada recopilación de datos.

Criterios de Eliminación

Pacientes que hayan fallecido después la realización de la timentomía y hasta 2 años después.

Resultados

Se incluyeron un total de 76 pacientes de los cuales 56 eran del sexo femenino y 20 del sexo masculino todos de edad mayor a 18 años con un promedio de 45 años, con el diagnóstico de Miastenia Gravis ya timentomizados.

Tras realizar la clasificación posttimentomía al grupo de pacientes mencionado en base a la *MGFA Postintervention Status*¹⁵ se encontró que todos los pacientes fueron clasificados en Manifestaciones Mínimas o MM (*Minimal Manifestations*) específicamente un 63.16 % de los pacientes correspondían a MM3 y 36.84% a MM-2.

Ninguno de los pacientes fue clasificado en Remisión Estable Continua (CSR), o Remisión Farmacológica (PR).

Se encontró un promedio de tiempo de evolución *total* de la enfermedad pretimentomía de 2.4 años y con un rango entre 1 y 17 años.

Se selecciona a los pacientes que han sido intervenidos a los dos años o menos de enfermedad en donde el valor de probabilidad de Chi cuadrada es mayor a 0.05 por lo cual no existen diferencias en los pacientes MM2 y MM3 respecto a realizar timentomía antes o después de dos años de evolución de la enfermedad.

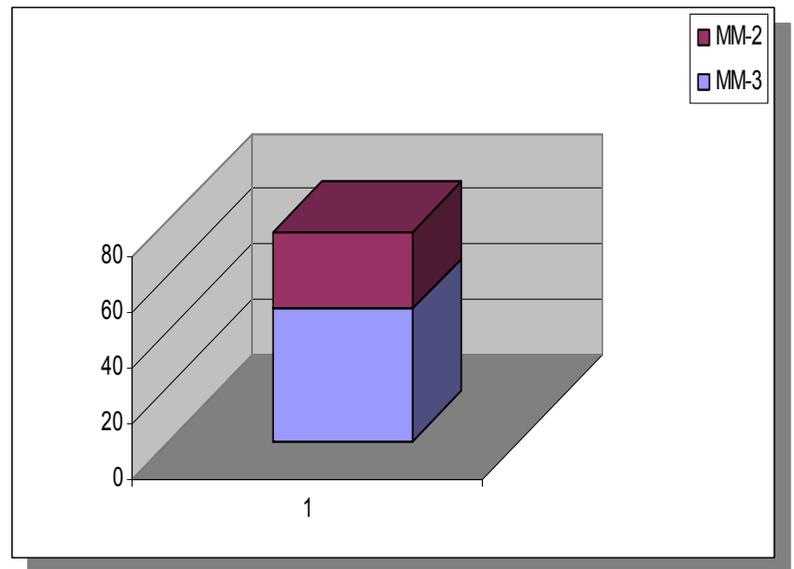
En los resultados histopatológicos encontrados la mayoría correspondió a hiperplasia tímica de los cuales MM-2 el 67.8% de los casos y en MM-3 70.8 %. De los resultados correspondientes a timoma el 10.7% correspondió a los pacientes clasificados en MM-2 y 4.2 % correspondió a los pacientes clasificados en MM-3

El grupo correspondiente a MM-3 contó en su evolución posterior a la timentomía con indicación de inicio de terapia combinada para modificar empeoramiento de los síntomas miasténicos.

El promedio en meses de inicio de tratamiento inmunomodulador o inmunosupresor agregado al tratamiento sintomático posttimentomía de los 48 pacientes fue de 28.7 meses (2.33 años) con una moda de 36 años siendo el límite de inicio más temprano 1 mes y el máximo de 156 meses (13 años). Los medicamentos empleados fueron Azatioprina (47 pacientes), Inmunoglobulina (14 pacientes), Prednisona (10 pacientes), Plasmaféresis (8 pacientes) y otros tipos como Ciclofosfamida y Micofenolato de Mofetilo (3 pacientes).

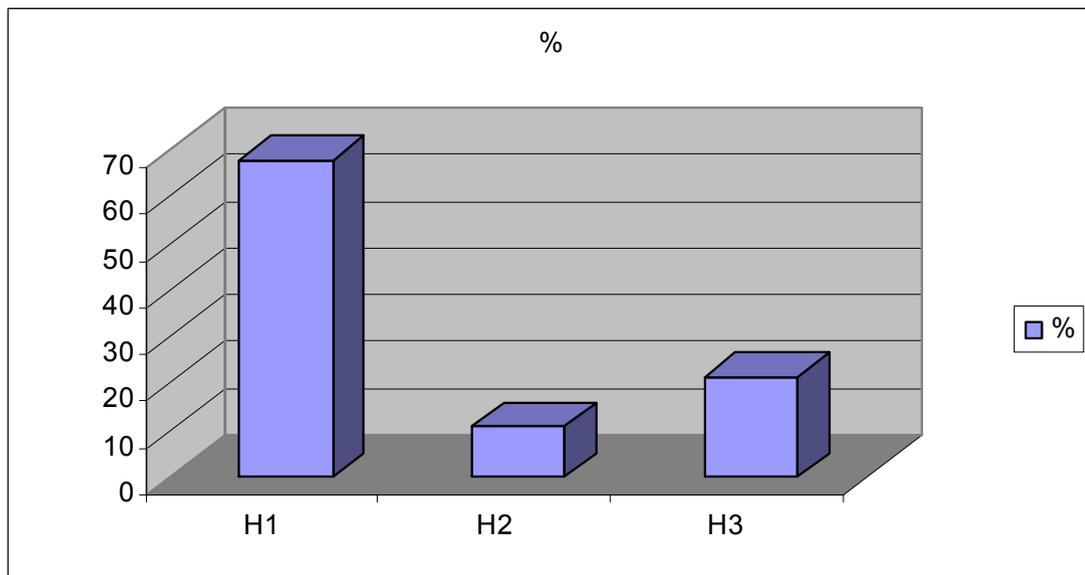
Estatus Postintervención de la Fundación Americana de la Miastenia

	No px	%
MM-2	28	36.84
MM-3	48	63.16



Remisión Completa Estable (CSR)	No ha tenido síntomas o signos de MG por al menos un año sin tx. No hay debilidad
Remisión Farmacológica (PR)	Mismos que CSR Ingesta farmacos excepto piridostigmina (equivale a debilidad)
Manifestaciones Mínimas (MM)	No limitación pero si minima debilidad a la exploración. Antes en otro estadio superior
MM-0	Sin tratamiento al menos un año
MM-1	Inmunosupresión sin piridostigmina
MM-2	Baja dosis de piridostigmina (<120 mg/día x un año)
MM-3	Piridostigmina e inmunosupresor x 1 año

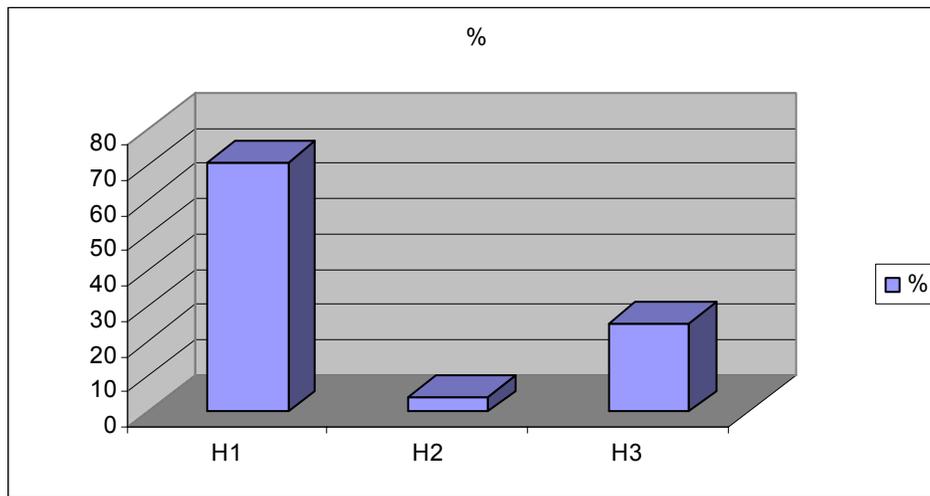
Relación MM-2 y resultado histopatológico



Tipo Histológico	No. pacientes	%
H1	19	67.8
H2	3	10.7
H3	6	21.43

H1
Hiperplasia
H2 Timoma
H3 Normal

Relación MM-3 y resultado histopatológico



Tipo Histológico	No. pacientes	%
H1	34	70.8
H2	2	4.2
H3	12	25

H1
Hiperplasia
H2 Timoma
H3 Normal

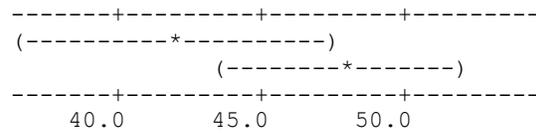
One-way ANOVA: EDAD versus STA PoQX

Analysis of Variance for EDAD

Source	DF	SS	MS	F	P
STA PoQX	1	601	601	2.92	0.092
Error	74	15205	205		
Total	75	15805			

Level	N	Mean	StDev
IIIC	28	41.96	14.51
IIID	48	47.79	14.24
Pooled StDev =		14.33	

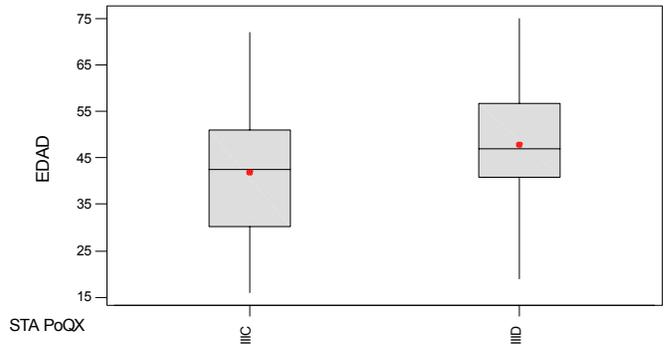
Individual 95% CIs For Mean
Based on Pooled StDev



Ho= No existen diferencia entre las medias del grupo de pacientes en una clasificación MM2 con el grupo de pacientes con una clasificación MM3 respecto a la edad del paciente.

Boxplots of EDAD by STA PoQX

(means are indicated by solid circles)



Debido a que el resultado del **valor de probabilidad** de la prueba **ANOVA** (P-value) es **mayor a 0.05** (95 % de confianza), no existen pruebas suficientes para rechazar la hipótesis nula, por lo tanto **No existen diferencias** en los pacientes **MM2** y **MM3** de acuerdo a la **edad del paciente**

One-way ANOVA: A_EVOL versus STA PoQX

Analysis of Variance for A_EVOL

Source	DF	SS	MS	F	P
STA PoQX	1	0.2	0.2	0.00	0.944
Error	74	2565.0	34.7		
Total	75	2565.2			

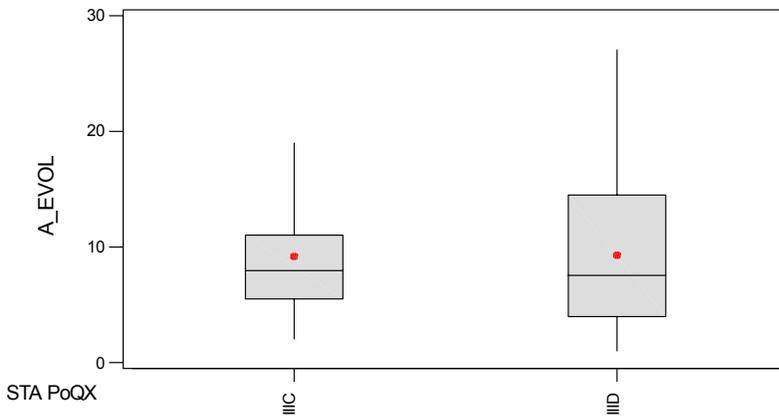
Level	N	Mean	StDev	Individual 95% CIs For Mean Based on Pooled StDev
IIIC	28	9.214	4.685	(-----*-----)
IIID	48	9.313	6.478	(-----*-----)

Pooled StDev = 5.887

7.2 8.4 9.6 10.8

Boxplots of A_EVOL by STA PoQX

(means are indicated by solid circles)



Ho= No existen diferencia entre las medias del grupo de pacientes en una clasificación MM2 con el grupo de pacientes con una clasificación MM3 respecto al tiempo de diagnóstico de la enfermedad.

Ha= Existe al menos una diferencia entre las medias del grupo de pacientes en una clasificación MM2 con el grupo de pacientes con una clasificación MM3 respecto al tiempo de diagnóstico de la enfermedad

Debido a que el resultado del **valor de probabilidad** de la prueba **ANOVA** (P-value) es mayor a 0.05 (95 % de confianza), no existen pruebas suficientes para rechazar la hipótesis nula, por lo tanto **No existen diferencias** en los pacientes **MM2 y MM3** respecto al **tiempo de diagnóstico** de la enfermedad

Chi-Square Test: IIIC, IIID

Expected counts are printed below observed counts

	IIIC	IIID	Total
1	4	12	16
	5.89	10.11	
2	24	36	60
	22.11	37.89	
Total	28	48	76

$$\text{Chi-Sq} = 0.609 + 0.355 + 0.162 + 0.095 = 1.221$$

$$\text{DF} = 1, \text{ P-Value} = 0.269$$

Ho= No existen diferencia entre las medias del grupo de pacientes en una clasificación MM2 con el grupo de pacientes con una clasificación MM3 respecto a realizar la timectomía antes de 2 años o después de este periodo

Ha= Existe al menos una diferencia entre las medias del grupo de pacientes en una clasificación MM2 con el grupo de pacientes con una clasificación MM3 realizar la timectomía antes de 2 años o después de este periodo

Debido a que el resultado del **valor de probabilidad** de la prueba **Chi-square** (P-value) es mayor a 0.05 (95 % de confianza), no existen pruebas suficientes para rechazar la hipótesis nula, por lo tanto **No existen diferencias** en los pacientes **MM2 y MM3** respecto a **realizar la timectomía antes de 2 años o después** de este periodo

Discusión

Al igual que en la literatura el sexo predominante en la enfermedad siguen siendo las mujeres y la edad promedio de 45 años. Siempre cabe la posibilidad, en pacientes de mayor edad, que el síndrome miasteniforme sea secundario a un síndrome paraneoplásico.

Uno de los puntos centrales de este trabajo se basa en la realización de la timentomía en todos nuestros pacientes con diferencias en cuanto al tiempo de evolución de la enfermedad sin embargo no se demostró, *en nuestro grupo de estudio* en forma estadísticamente significativa una relación directa entre el pronóstico a largo plazo para desarrollar una Remisión Estable Completa ¹⁵ y el tiempo de evolución de la enfermedad previo a la realización la timentomía.

Para lo anterior hay que mencionar que según la clasificación del estatus postintervención de la MGFA *ninguno* de nuestros pacientes alcanzó una Remisión Estable Completa, lo cual corresponde a haber permanecido, incluso en el postquirúrgico inmediato y hasta la fecha de realizado este estudio, al menos con piridostigmina como sintomático, por lo tanto con manifestaciones de la enfermedad.

Hasta la fecha, hablar de remision es difícil. Por ejemplo hay estudios donde se comparan 2 inmunosupresores como inductores de remisión y en el cuales se usa la definición de remisión como asintomático y sin medicación al menos 6 meses y no hay otro tipo de subdivisiones y esto es con la mayoría de los estudios en la literatura.

Así, ya existen muchos reportes que mencionan la dificultad de hacer una evaluación precisa tanto del diagnóstico inicial como del seguimiento. Como se menciona en el estudio realizado por Anthony Manlulu en 2005 ¹⁶ hay estudios realizados con escalas de evaluación locales de los institutos correspondientes, otras que hablan de Remisión Estable Continua según la MGFA con tiempos dos veces mayores a los utilizados como sucede con estudios como Perrot et al ⁴⁰ y Srager et al ⁴¹.

Otros autores no especifican el tiempo de evaluación y es muy vaga la mención en todos los estudios de la duración limitada de dicha remisión por lo que también, al igual que nuestro estudio, se propone actualmente la realización de estudios prospectivos con grupos timentomizados y no timentomizados y con base en las respuestas hacer la evaluación exacta y precisa que existe con cada inmunomodulador y con cada inmunosupresor y entre ellos como parte de la

Remisión Estable Completa que en nuestro centro no ha sido alcanzada como demostraron los resultados obtenidos ya que ningún paciente cayó en este estricto rubro.

Hay muchos factores implicados en la remisión uno de ellos es el tipo de timectomía por ello tanta importancia en desarrollar mas y mejores Técnicas de resección las cuales se han modificado desde 1953 hasta 1998.^{42, 43}

Kesey JC.⁴⁵ representó una Posición centrista en 1998 en donde su indicación específica de timectomía dice:

“ La timectomía se recomienda para aquellos pacientes relativamente sanos cuyos síntomas miasténicoas interfieren con su vida lo suficiente como para considerar una cirugía mayor. A pesar de que es un procedimiento caro e invasivo, la timectomía es el único tratamiento que se ha visto ofrece una oportunidad de remisión libre de tratamiento. Esta oportunidad parece ser mejor en estadios tempranos de la enfermedad. El beneficio potencial también disminuye en pacientes ancianos...aunque el beneficio potencial debe individualizarse para cada paciente. “

Sin embargo hoy se ha visto que todas estas observaciones no son del todo ciertas. Dentro de los métodos de evaluación prequirúrgicos para clasificar a los pacientes hasta ahora, está el Osserman (*tabla 1*) sin embargo a partir de 2004 la MGFA propone una nueva clasificación más profunda para la evaluación de los pacientes (*tabla 2*)¹⁵. De hecho, parte de la nueva indicación de timectomía propuesta va en base a esta clasificación y es todo aquel paciente que caiga en la clasificación IIa de la *MGFA Clinical Classification* (*tabla 2*)^{15, 42}.

Se ha podido demostrar en estudios de revisión en la literatura que en la técnica extensa hay mejores resultados en cuanto a remisión⁴² y establecer en forma objetiva los criterios de resección dado que como vimos en los resultados, el hecho de que el diagnóstico postquirúrgico histopatológico fuera hiperplasia tímica no influyó notablemente en que la remisión fuera mayor o en un mejor estadio de la misma, y no podemos comparar con otra técnica puesto que la aquí empleada es única y es transesternal, pero es verdad que no tenemos resultados comparados con los estudios mencionados⁴²

La evolución de la enfermedad en la mayoría de nuestros pacientes, se presentó en un cambio de estatus¹⁵ a empeoramiento de los síntomas de estabilidad hasta requerir de agregar un inmunomodulador o inmunosupresor en la gran mayoría, además del tratamiento sintomático en un tiempo aproximado de 1.4 años posterior a la intervención.

En una serie estudiada por un grupo europeo, Kollar et al, bajo la evaluación postquirúrgica con base en la clasificación de Jaretzki sigue concluyendo que a pesar de que en un seguimiento de 72 meses la remisión correspondió a 35 % y

que el papel del timo en la patogenia de la enfermedad no se ha comprendido del todo ⁵².

En el estudio histopatológico la mayoría de los pacientes se ubicaron en el subgrupo de hiperplasia tímica al igual que gran parte de los estudios ^{9, 17, 16, 18, 19, 37, 40, 41} pero en relación con la estadificación en cuanto a la MGFA no hubo alguna relación entre el tipo histopatológico y la evolución según la clasificación, pero hay menor número de pacientes en la escala MM-3 con el diagnóstico histopatológico de timoma lo cual significa que mayor número de pacientes con este diagnóstico no requirieron inmunosupresor a largo plazo tras timentomía y únicamente se mantuvieron con tratamiento sintomático.

Llama la atención que hay series que demuestran que en caso de timoma, el tratamiento específico continúa siendo la resección tumoral como es evidente, sin embargo los síntomas miasténicos persistieron en nuestros pacientes aunque en menor número de ellos.

En 1939 Blalock et al ¹⁰ reportó la remisión de la Miastenia Gravis generalizada en una mujer de 21 años tras la resección de un tumor tímico quístico. Después Blalock et al ^{11, 12} realizaron la timentomía en pacientes con Miastenia Gravis *sin* timoma pero si con hiperplasia tímica en dicho órgano y reportaron mejoría clínica en un tercio de los pacientes. Desde estos reportes, la timentomía con o sin presencia de timoma ha ganado aceptación como parte del manejo de la Miastenia Gravis. ⁹

Se han realizado múltiples estudios basados en resultados de timentomía así como en los diferentes tipos de timentomía que se utilizan ^{16, 17, 18}, sin embargo no se han realizado estudios definitivos de la efectividad de la timentomía basados en escalas específicas para los resultados a largo plazo, por lo cual muchas series continúan dando resultados inciertos al ser comparadas entre si en cuanto a la timentomía como inductor de remisión ^{9, 15} Parte del problema de la evaluación de la utilidad de la Timentomía para la Remisión es que hasta ahora no se han seleccionado adecuadamente grupos con y sin timentomía ni estudios en los cuales se establezcan adecuadamente los criterios para realización de timentomía (por ejemplo la presencia o ausencia de hiperplasia tímica durante las evaluaciones prequirúrgicas) ^{9,10, 11, 12, 13, 14, 15, 16}. Así mismo tampoco se han establecido, hasta hace un tiempo, intervalos específicos en la definición de remisión en anteriores series. ¹⁶

El objetivo actualmente en muchas series es desarrollar las recomendaciones, basadas en las evidencias, para las indicaciones precisas de la timentomía en pacientes con miastenia gravis autoinmune sin timoma. ^{9, 14, 15, 16}

Muchas series aclaran que la timentomía temprana tiene mayor frecuencia de remisión, sin embargo se continúa resaltando la importancia de sistemas estandarizados tanto prequirúrgicos como postquirúrgicos, dado que, por ejemplo la remisión en unos estudios como los de Perrot y Shrager ¹⁸ entre muchos otros,

son mas cortos los tiempos evaluados comparados con otros estudios similares por falta de una estandarización en los métodos de evaluación. Con base en estas observaciones la MGFA publica en el 2000 una serie de recomendaciones para estandarizar la evaluación de los pacientes con miastenia gravis tanto pre como posquirúrgicas y con ello poder determinar el papel de la timectomía como inductor de remisión.¹⁵

Las indicaciones de timectomía hasta la fecha han cambiado, con base en una evolución en la clasificación clínica prequirúrgica y postquirúrgica lo cual nos lleva a poder ser más objetivos en la evaluación de la remisión de nuestros pacientes. Sin embargo se requieren estudios prospectivos controlados tanto para la evaluación prequirúrgica con las nuevas tablas de evaluación propuestas por la MGFA (tabla 2) así como de las técnicas de timectomía con la finalidad de evaluar si parte de la dificultad para alcanzar la remisión completa estable radica en la cantidad o calidad de resección.^{15, 42}

No existen técnicas de imagen actual por medio de medicina nuclear que puedan establecer definitivamente la localización exacta individual del timo en cada paciente. Así los pacientes sometidos a timectomía con TAC de tórax normal, contaron con diagnóstico histopatológico de hiperplasia tímica en su gran mayoría, por lo cual, tal vez no es un método de evaluación para indicación de timectomía, sino más bien para descartar presencia de timoma lo cual sería indicación absoluta.

Todas las publicaciones recientes cuentan con serios problemas metodológicos que no demuestran claramente los beneficios de la timectomía. Estos datos son :

1. Ausencia de estudios aleatorizados en grupos con y sin timectomía.
2. Ausencia de determinaciones estandarizadas y objetivas pre y postquirúrgicas como ya se mencionó
3. Múltiples diferencias que pueden ser confusoras como años edad, enfermedades concomitantes, duración de la enfermedad, severidad y los grupos quirúrgicos
4. Evaluación de resultados entre quirúrgicos y otros inductores de remisión

Deben de realizarse estudios que cuenten con

1. Carácter prospectivo del grupo estudiado para determinar con más precisión la efectividad de la terapéutica estudiada
2. Grupos de tratamiento con y sin timectomía con diferentes técnicas de timectomía tanto cirugía torácica videoasistida como abierta
3. Asignar grupos de tratamiento aleatorizado y con base en lo visto hacer ajustes a las características entre los grupos.
4. Estandarizar el tratamiento a los pacientes

5. Definir en forma objetiva y poner en marcha los estándares de evaluación¹⁵
6. Un planteamiento real, aunque no sencillo es la creación de radioisotopos de medicina nuclear que puedan emplearse tanto para medio diagnóstico anatómico como para tratamiento a través de marcadores radioactivos que pudieran hacer la destrucción glandular
7. Hacer un estudio antimusk en pacientes dado que aun se esta estudiando, no todos tienen seronegatividad pero si un comportamiento poco estable de la remisión
8. Describir específicamente las características del grupo en nuestro Centro Médico con los resultados de los nuevos análisis para poder establecer el por qué de las diferencias comparadas con otras series así como evaluar la diferencia entre el estudio retrospectivo aquí realizado y los prospectivos del futuro.

Conclusiones

1. La escala postintervención de la MGFA es útil para evaluar la evolución de los pacientes timentomizados
2. No hubo diferencias en la evaluación posttomentomía entre los pacientes operados con menos o más de dos años de evolución de su enfermedad
3. El diagnóstico histopatológico no influyó en la evolución postoperatoria con esta evaluación
4. La mayoría de los pacientes se clasificaron en Mínimas Manifestaciones por requerir tratamiento sintomático desde el periodo postquirúrgico inmediato e inmunosupresión en un periodo promedio de 28.7 meses post-timentomía
5. Ninguno de los pacientes timentomizados en nuestro grupo alcanzó la remisión estable continua ni la remisión farmacológica.

Bibliografía

1. Drachman DB et al. Myasthenia gravis. N Engl J Med 1994;330:1797-8102.
2. Engel AG. Myasthenic syndromes. In Engel AG, Franzini-Armstrong C, eds. Myology. 2 ed. New York: McGraw-Hill;1994. P. 1798-835.
3. Engel AG, Ohno K, Milone M, Sine SM. Congenital myasthenic syndromes caused by mutations in acetylcholine receptor genes. Neurology 1997;48 (Suppl 5):S28-35.
4. Steinman L, Mantegazza R. Prospects for specific immunotherapy in myasthenia gravis . FASEB J 1990;4:2726-31.
5. Massey JM. Treatment of acquired myasthenia gravis. Neurology 1997;48 (suppl 5):S46-51.
6. Jaretzki A III, Thymectomy for myasthenia gravis: analysis of the controversies regarding technique and results. Neurology 1997;48 (Suppl 5): S52-63.
7. Ruth Y, Lan. Etal. Regulatory T cells: Development, function and role in autoimmunity. Autoimmunity Reviews. 4 (2005) 351-363.
8. Baecher-Allan C, Hafler DA. Suppressor T cells in human diseases. J Exp Med 2004;200(3):273-6
9. Gary S. Gronseth, MD and Richard J. Barohn, MD Practice parameter: Thymectomy for autoimmune myasthenia gravis (an evidence-based review) Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 2000;55:7-15
10. Blalock A, Mason MF, Morgan HJ, et al. Myasthenia gravis and tumors of the thymic region. Report of a case in which the tumor was removed. Ann Surg 1939;110:544-561.
11. Blalock A, Harvey AM, Ford FR, Lilienthal JL Jr. The treatment of myasthenia gravis by removal of the thymus gland. Preliminary report. JAMA 1945;127:1089-1096.
12. Blalock A. **Thymectomy** in the treatment of myasthenia gravis. Report of twenty cases. J Thorac Surg 1944;13:316-339.
13. Lanska DJ. Indications for **thymectomy** in myasthenia gravis. Neurology 1990;40:1828-1829.
14. McQuillen MP, Leone MG. A treatment carol: **thymectomy** revisited. Neurology 1977;27:1103-1106.
15. A. Jaretzki, etal. Myasthenia gravis: Recomendaciones para los estándares de evaluaciones clínicas. Neurology 2000;55:16-23.
16. Anthony Manlulu etal. Video-Assisted Thoracic Surgery Thymectomy for Nonthymomatous Myasthenia Gravis. Chest 2005;128;3454-3460
17. Pompeo E. Et al. Thoracoscopic completion thymectomy in refractory nonthymomatous myasthenia. Ann Thorac Surg 2000;70;918-923.

18. Shrager JB et al. Transcervical thymectomy for myasthenia gravis achieves results comparable to thymectomy by sternotomy. *Ann Thorac Surg* 2002;74:320-326.
19. Zielinski m. Et al. Transcervical-subxiphoid-videothoroscopic "maximal" thumectomy: operative technique and early results. *Ann Thorac Surg* 2004;78:404-410.
20. Drachman D . Myasthenia gravis. In: Rose N, Mackay I, eds. *The autoimmune diseases*. 3rd Ed. San Diego: Academic Press, 1998:637-62.
21. Tzartos SJ, Barkas T, Cung MT, et al. Anatomy of the antigenic structure of a large membrane autoantigen, the muscle-type nicotinic acetylcholine receptor. *Immunol Rev* 1998;163:89-120.
22. Willis T . *De anima brutorum*. Oxford, UK: Theatro Sheldoniano, 1672:404-6.
23. Wilks S . On cerebritis, hysteria and bulbar paralysis, as illustrative of arrest of function of the cerebrospinal centres. *Guys Hosp Rep* 1877;22:7-55.
24. Jolly F . Ueber Myasthenia Gravis pseudoparalytica. *Berl Klin Wochenschr* 1895;32:1-7.
25. Campbell H , Bramwell E. Myasthenia gravis. *Brain* 1900;23:277-336.
26. Buzzard EF. The clinical history and post-mortem examination of five cases of myasthenia gravis. *Brain* 1905;28:438-83.
27. Dale HH, Feldberg W. Chemical transmission at motor nerve endings in voluntary muscles? *J Physiol (Lond)* 1934;81:39-40.
28. Harvey AM, Marsland RL. The electromyogram in myasthenia gravis. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1941;69:1-3.
29. Simpson JA. Myasthenia gravis: a new hypothesis. *Scott Med J* 1960;5:419-36.
30. Engel AG, Santa T. Histometric analysis of the ultrastructure of the neuromuscular junction in myasthenia gravis and in the myasthenic syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 1971;183:46-63
31. Pritchard EAB. The use of "Prostigmin" in the treatment of myasthenia gravis. *Lancet* 1935;i:432-4.
32. Merritt HH. Corticotropin and cortisone in diseases of nervous system. *Yale J Biol Med* 1952;24:466-73.
33. Mertens HG, Balzereit F, Leipert M. The treatment of severe myasthenia gravis with immunosuppressive agents. *Eur Neurol* 1969;2:321-39.
34. Blalock A . Thymectomy in the treatment of myasthenia gravis. Report of twenty cases. *J Thorac Surg* 1944;13:316-39.
35. Lindstorm JM, Seybold ME, Lennon VA, et al. Antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis. *Neurology* 1976d;26:1054-9.
36. Hoch W et al. Auto-antibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. *Nature Med* 2001;7:365-8.

37. Jaretzki et al Thymectomy in the management of Myasthenia Gravis. *Seminars in Neurology* 24: 50-62, 2004.
38. Thymectomy for myasthenia gravis: an analysis of the controversies regarding technique and results. *Neurology*, 48, suppl 5, 1997
39. Masaki K. et al. Prognosis of patients with myasthenia gravis. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi*. 2005 Sep;42(5):546-52
40. Perrot M. et al. Impact of minimally invasive trans-cervical thymectomy on outcome in patients with myasthenia gravis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003;24:677-683
41. Shrager JB. Et al. Transcervical thymectomy for myasthenia gravis in 100 consecutive patients. *Ann Surg* 1999; 230:555-561
42. Alfred Jaretzki. Thymectomy in the Management of Myasthenia Gravis. *Seminars in Neurology*. Vol 24. Num 1. 2004
43. Gronseth. Et al. Practice Parameters : thymectomy for autoimmune MG: an evidence base review. *Neurology* 2000;55:7-15
44. Jaretzki A. et al. "Maximal" thymectomy for MG: surgical anatomy and operative technique. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1988;96:711-716
45. Marguerite Hill et al. The neuromuscular junction disorders. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2003; 74 ;32-37.
46. David P. et al. Treatment of autoimmune myasthenia gravis. *Neurology*. 2003;61;1652-1661.
47. Wolf SM, et al. Myasthenia as an autoimmune disease: clinical aspects. *Ann NY Acad Sci* 1966;135:517,535
48. Elion GB. Significance of azathioprine metabolites. *Proc R Soc Med* 1972;65:257-260
49. Bromberg MB et al. Randomized trial of azathioprine or prednisone for initial immunosuppressive treatment of myasthenia gravis. *J Neurol Sci* 1997;150:59-62
50. Burke G, et al. Rapsyn mutations in hereditary myasthenia : distinct early and late phenotypes. *Neurology* 2003;61:826-828.
51. Mygland A, et al. Ryanodine receptor antibodies related to severity of thymoma associated myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57:843-846.
52. Killar, et al. Value of thymectomy for myasthenia gravis. Lippincott-Raven Publishers. Vol 85, suppl 2. July 1998, pp. 97.
53. Witte AS, et al. Azathioprine in the treatment of myasthenia gravis. *Ann Neurol* 1984;15:602-605.
54. Perez MC et al. Stable remissions in myasthenia gravis. *Neurology* 1981;31:32-37

55. Niakan E. et al. Immunosuppressive drug therapy in myasthenia gravis. Arch Neurol 1986;43:155-156
56. Chaudhry V et al. Mycophenolate mofetil: a safe and promising immunosuppressant in neuromuscular diseases. Neurology 2001;56:94-96
57. Gajdos P et al. Treatment of myasthenia gravis exacerbation with intravenous immunoglobulin: a randomized, double-blind clinical trial. Arch Neurol. 2005;62:1689-93