

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN



HOSPITAL GENERAL DEL ESTADO DE SONORA
DIVISIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

T E S I S

“MIASTENIA GRAVIS EN EL HOSPITAL GENERAL DEL ESTADO DE SONORA.”

Que presenta:

Dr. Francisco Hermelindo Flores García.
Residente de cuarto año de Medicina Interna

Dr. Eleazar Valle Armenta
Asesor Médico

M. C. Nohelia Pacheco Hoyos
Asesor Metodológico

Hermosillo, Sonora., Julio – 2014



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.

FIRMAS DE AUTORIZACIÓN

DR. FRANCISCO RENÉ PESQUEIRA FONTES
DIRECTOR GENERAL
Hospital General del Estado de Sonora
Tel (662) 259-25-00
rpesqui@gmail.com

DR. JORGE ISAAC CARDOZA AMADOR
DIRECTOR MÉDICO
Hospital General del Estado de Sonora
Tel. (662) 259-25-00
jicardozaa@hotmail.com

DRA. CARMEN A. ZAMUDIO REYES
JEFA DE LA DIVISIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
Hospital General del Estado de Sonora
Tel. (662) 259-25-00
ensenanzahge@hotmail.com

DR. MAURICIO BELTRÁN RASCÓN
JEFE DEL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA
Hospital General del Estado de Sonora
Tel. (662) 259-25-00, Cel. (662) 1392218
mbr67doctor@hotmail.com

DR. ELEAZAR VALLE ARMENTA
MÉDICO INTERNISTA Y NEUROLOGO
ASESOR MÉDICO DE TESIS
Hospital General del Estado de Sonora
Cel.. (662) 1550154
evalle_99@hotmail.com

M.C. NOHELIA G. PACHECO HOYOS
ASESOR DE TESIS DE LA DIVISIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
Hospital General del Estado de Sonora
Tel. (662) 259-25-00, Cel. (662) 113-32-49
noheliapachecoh@gmail.com

DR.FRANCISCO HERMELINDO FLORES GARCÍA
RESIDENTE DE CUARTO AÑO DE MEDICINA INTERNA
Hospital General del Estado de Sonora
Cel. (662) 2272245
drfcoflores@hotmail.com

AGRADECIMIENTOS

A mi familia y amigos, con los cuales comparto la felicidad de vivir.

ÍNDICE

CAPÍTULO I

1.1 Introducción.....	6
-----------------------	---

CAPÍTULO II

2.1 Marco teórico.....	7
2.2 Definición.....	7
2.3 Epidemiología.....	7
2.4 Factores de riesgo.....	8
2.5 Unión neuromuscular.....	9
2.5.1 Estructura y función.....	9
2.5.2 Anticuerpos.....	12
2.6 Presentación clínica.....	13
2.7 Clasificación.....	14
2.7.1 Forma ocular pura.....	14
2.8 Diagnóstico.....	15
2.8.1 Características clínicas.....	15
2.9 Tratamiento.....	15
2.9.1 Inhibidores de la acetilcolinesterasa.....	16
2.9.2 Terapia a corto plazo con inmunomoduladores.....	16
2.9.3 Terapia a largo plazo con inmunomoduladores.....	16
2.9.4 Corticosteroides.....	17
2.9.5 Agentes inmunosupresores no esteroideos.....	17
2.9.6 Tratamiento quirúrgico.....	18

CAPÍTULO III

3.1 Planteamiento del problema.....	18
3.2 Objetivo general.....	19
3.2.1 Objetivo específico.....	19
3.3 Hipótesis.....	19
3.4 Justificación.....	20
3.5 Alcance.....	20

CAPÍTULO IV

4.1 Materiales y métodos.....	21
4.2 Criterios de selección.....	21
4.3 Criterios de inclusión.....	21
4.4 Criterios de exclusión.....	21
4.5 Criterios de eliminación.....	21
4.6 Aspectos éticos.....	22
4.7 Descripción general del estudio.....	22

CAPÍTULO V

5.1 Resultados.....	23
5.2 Análisis.....	37
5.3 Discusión.....	28
5.4 Conclusiones.....	29
5.5 Recomendaciones.....	30

CAPÍTULO VI

6.2 Bibliografía.....	32
-----------------------	----

1.1 INTRODUCCIÓN

La miastenia gravis autoinmune (MG) es un trastorno neuromuscular, relativamente poco común, que se caracteriza por una transmisión defectuosa de los impulsos nerviosos a los músculos. Este defecto es causado por un ataque autoinmune contra los componentes de la unión neuromuscular (UNM) en la membrana post sináptica de musculo estriado (Berrih, et al., 2014). Reacciones autoinmunes a las proteínas en la sinapsis neuromuscular (membrana postsináptica) incluyen anticuerpos contra el receptor de acetilcolina (AChR Ab), anticuerpo contra quinasa específica de musculo estriado (MuSK Ab) y anti receptor de lipoproteína de baja densidad 4 (Lrp4 Ab).

A pesar de los avances en la detección de anticuerpos, algunos pacientes siguen siendo negativos para los anticuerpos (miastenia " seronegativa ") (Vincent, et al., 2003). El origen de la disfunción autoinmune en pacientes con MG es desconocida, pero las anomalías del timo, los defectos en la regulación inmune y hormonas sexuales juegan un papel importante en pacientes con (AChR Ab). La predisposición genética también es probable que influya en la aparición de la enfermedad (Berrih, et al., 2013).

La característica clínica de MG es debilidad fatigable generalmente a la participación de grupos específicos de músculos susceptibles. Los pacientes a menudo señalan que su debilidad fluctúa día a día o incluso de hora en hora, empeora con la actividad y mejora con el reposo. Los pacientes pueden tener diversos grados de ptosis, diplopía, disartria, disfagia, disnea, debilidad facial, debilidad física fatigable o debilidad axial.

El curso de la MG es variable. Muchos pacientes experimentan empeoramiento intermitente de los síntomas provocados por infecciones, estrés emocional, cirugías o medicamentos, en particular durante el primer año de la enfermedad. La progresión a la máxima severidad normalmente ocurre dentro de los primeros 2 años de la aparición. Remisiones espontáneas y duraderas son raras, pero se han reportado en 10 al 20% de los pacientes. Una amplia gama de presentaciones clínicas y las características asociadas permiten la clasificación de MG en subtipos basados en la distribución de la enfermedad (oculares vs generalizada), la edad de inicio de síntomas, anomalías del timo y perfiles de auto anticuerpos (enfermedad heterogénea). El reconocimiento adecuado de estos subtipos clínicos ayuda a determinar las estrategias de manejo y pronóstico. (Merigglioli, et al., 2009). Por último es considerada el síndrome paraneoplásico más común (Torrmohlen, et al., 2008).

2.1 MARCO TEÓRICO

2.2 Definición

La Miastenia gravis, es una enfermedad autoinmune causada por la presencia de anticuerpos contra los componentes de la membrana muscular localizada en la unión neuromuscular. En la mayoría de los casos, los anticuerpos son de naturaleza (AChR Ab), en menor proporción (MuSK Ab) y (Lrp4 Ab). (Berrih, et al., 2014).

2.3 Epidemiología

La miastenia gravis, varía de acuerdo a la distribución geográfica. Además de tomar en cuenta el desarrollo tecnológico del lugar donde se reporta (Berrih, et al., 2014). Teniendo de esta manera reportes de incidencia y prevalencia desde 1,7 a 21.3 casos por millón y 15 a 179 casos por millón respectivamente en EEUU (Berrih, et al., 2014). La mayoría de

los datos epidemiológicos sobre Miastenia gravis han sido obtenidos de Europa y América del norte (Phillips, 2004).

Reportándose que la incidencia y prevalencia de MG es similar en todo el mundo. La incidencia de MG ha aumentado en las últimas cinco décadas de 2-5 por millón a 9-21 por millón de la población (Flachenecker, 2006). La enfermedad se había considerado que afectan principalmente a las mujeres de la tercera a la cuarta década, pero ha mostrado un pico bimodal en los hombres, en la tercera y sexta décadas. Una excepción en la infancia, donde MG es poco común en el mundo occidental y es más común en los países asiáticos como China (Meyer y Levy, 2010).

2.4 Factores de riesgo

Independientemente de la forma clínica, la miastenia gravis es una enfermedad multifactorial. La aparición de la enfermedad no está claramente definida y es probable una combinación de factores predisponentes y factores ambientales (Berrih, et al., 2013).

FACTORES DE RIESGO	CARACTERÍSTICAS	FUENTE
GENETICA	Es raro MG en familias, pocos estudios se han centrado en los casos familiares o individuales. Es destacable que la mayoría de los genes asociados con la MG están involucrados en la regulación del sistema inmunológico. HLA-B8 (MHC clase I), DR3 (MHC clase II) y Estos genes incluyen PTPN22, CTLA-4, IL-1b, IL-10, TNF-a, e IFN-g. TNIP1 y micro RNA	Berrih, et al., 2014. Baltimore, et al., 2008
HORMONAS SEXUALES	Hay una clara relación entre la patología del timo y de género. La hiperplasia folicular del timo afecta principalmente a pacientes de sexo femenino, con una razón hombre: mujer de 9:1. Los estrógenos típicamente favorecen los procesos inmunes que implican células CD4 + Th2	Straub, 2007. Berrih, 2005.
AMBIENTE	Los factores ambientales, contaminantes y	Berrih, et al., 2013.

	patógenos, también se propone, aumentan el riesgo de desarrollar una enfermedad autoinmune. Virus Epstein Barr (VEB), citomegalovirus, el virus espumoso humano y virus del Nilo. Medicamentos como D penicilamina e INF-I.	
GENETICA	Es raro MG en familias, pocos estudios se han centrado en los casos familiares o individuales. Es destacable que la mayoría de los genes asociados con la MG están involucrados en la regulación del sistema inmunológico. HLA-B8 (MHC clase I), DR3 (MHC clase II) y Estos genes incluyen PTPN22, CTLA-4, IL-1b, IL-10, TNF-a, e IFN-g. TNIP1	Berrih, et al., 2014.
HORMONAS SEXUALES	Hay una clara relación entre la patología del timo y de género. La hiperplasia folicular del timo afecta principalmente a pacientes de sexo femenino, con una razón hombre: mujer de 9:1. Los estrógenos típicamente favorecen los procesos inmunes que implican células CD4 + Th2	Straub, 2007.
TIMO	Las células del estroma del timo incluyen células epiteliales, células mesenquimales y unas pocas células mioides. El timo es esencial para la diferenciación de células T y para el establecimiento de la tolerancia central. El número de células B es muy pequeño. El timo exhibe cambios estructurales y funcionales.	Berrih, et al., 2013. Scadding, 1981
TIMOMA	Los timomas son causados por el desarrollo anormal de las células epiteliales. Son frecuentemente asociados con autoinmunidad, probablemente por disregulación de selección de linfocitos y presentación de autoantígenos expresados por células neoplásicas.	Meriggioli, 2009
HIPERPLASIA DE TIMO	En centros germinales ectópicos, células B del timo se activan e inician producción de autoanticuerpos.	Meriggioli, 2009

2.5 Unión neuromuscular

2.5.1 Estructura y función.

La terminal de arborización de los axones de las neuronas motoras- α , de los cuernos ventrales de la médula espinal y el tronco cerebral, proporciona las terminales nerviosas que forman la unión neuromuscular (UNM). Estos axones mielinizados alcanzan los músculos a través de los nervios periféricos; entonces cada axón se divide en ramas que inervan muchas fibras musculares individuales. Como se acerca a su objetivo de fibra, cada rama pierde la vaina de mielina y otras subdivide en muchos botones presinápticos, que contienen vesículas sinápticas cargadas con acetilcolina, terminando en la superficie de la fibra muscular en la (UNM). El botón sináptico y la superficie del músculo están separados por la hendidura sináptica, un espacio de 20 nm de espesor que contiene la acetilcolinesterasa (AChE), otras proteínas y proteoglicanos que participan en la estabilización de la estructura de la (UNM). Las moléculas musculares del receptor de acetilcolina son proteínas transmembrana formados por 5 subunidades: 2 subunidades idénticas α , que contribuyen importantes elementos estructurales a los sitios de unión de la acetilcolina y 3 subunidades diferentes pero homólogas, denominado β , γ o ϵ , que en el músculo embrionario solo difiere en la subunidad ϵ la cual se sustituye posteriormente a delta. El músculo expresa 2 isoformas de receptor de acetilcolina, regulados por el desarrollo. Algunos músculos adultos, en particular en la Miastenia extra ocular, aun expresan AChR embrionario.

Cuando el potencial de acción nervioso llega al botón sináptico, la despolarización abre canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje en la membrana presináptica. Este influjo de Ca^{2+} provoca la fusión de las vesículas sinápticas con la membrana presináptica y la liberación de acetilcolina (ACh). El contenido de cuantos de un impulso nervioso, se refiere al número de vesículas de (ACh) liberada por ese impulso. La (ACh) se difunde en la hendidura sináptica, donde puede ser hidrolizado por la acetilcolinesterasa (AChE),

alcanza y se une al receptor de acetilcolina (AChR), de ese modo activa la apertura de sus canales de cationes y afluencia de Na^+ en la fibra muscular. El potencial de placa terminal resultante (PPT) activa los canales de voltaje de Na^+ , lo que lleva a una mayor afluencia de Na^+ y la difusión del potencial de acción a lo largo de la fibra muscular.

La proteína transmembrana postsináptica, la tirosina quinasa de musculo específico (MuSK), es el autoantígeno principal en algunos pacientes con MG. La expresión de (MuSK) en desarrollo como en músculo maduro es similar a la de receptor de acetilcolina. En el músculo maduro, (MuSK) está presente prominente sólo en la (UNM), donde es parte del receptor de la agrina. La agrina es una proteína sintetizada por las neuronas motoras y se secreta en la lámina basal sináptica. La señalización mediada por la interacción agrina / (MuSK) desencadena y mantiene el agrupamiento de RapSyn dependiente del receptor de acetilcolina y otras proteínas postsinápticos. RapSyn, una proteína de membrana periférica expuesta en la superficie citoplasmática de la membrana postsináptica, es necesaria para el agrupamiento de (AChR). RapSyn y (AChR) están presentes en concentraciones equimolares en la (UNM). RapSyn provoca el agrupamiento de las proteínas de la (UNM) distintos de (AChR), incluyendo (MuSK). Los ratones que carecen de agrina o (MuSK) no pueden formar (UNM) y mueren al nacer de profunda debilidad muscular. La (UNM) tiene propiedades que influyen en la susceptibilidad a la debilidad muscular en Miastenia gravis. El potencial de placa terminal (PPT) generado en la (UNM) normal es mayor que el umbral necesario para generar un potencial de acción.

Esta diferencia puede variar en diferentes músculos. El factor de seguridad de transmisión neuromuscular se define como la relación entre el (PPT) real y el potencial de umbral requerido para generar el potencial de acción muscular. Su reducción es el defecto electrofisiológico que causa los síntomas de Miastenia gravis.

Una reducción en el número o la actividad de las moléculas del (AChR) en la (UNM), disminuye el potencial de placa terminal, que todavía puede ser adecuada en reposo; Sin embargo, cuando la liberación de cuantos de ACh se reduce después de la actividad repetitiva, el (PPT) puede caer por debajo del umbral necesario para desencadenar el potencial de acción. Las propiedades de la (UNM) varían entre los músculos y pueden influir en la susceptibilidad del músculo para Miastenia gravis (Conti, 2006).

2.5.2 Anticuerpos

ANTICUERPOS	CARACTERISTICAS	FUENTE
AChR Ab	Están presentes en aproximadamente el 80% de todos los pacientes con miastenia (50% de los pacientes con Miastenia gravis ocular pura, 80% de las personas con Miastenia gravis generalizada leve, y el 90% de los pacientes con Miastenia gravis generalizada moderada a severa, así como el 70% de aquellos en remisión clínica. . De naturaleza IgG1 e IgG3, produce daño de los pliegues de la membrana postsináptica, eliminación del receptor de acetilcolina y eliminación de proteínas asociadas al receptor de acetilcolina, incluyendo la utrofina, Rapsyna y canales de sodio dependientes de voltaje.	Tormoehlen, 2008. Scadding, et al., 1981)
MuSK Ab	Fue descubierto en 2001 en el suero de 70% de los pacientes con Miastenia gravis negativos a (AChR Ab), llamados seronegativos. Predomina la subclase IgG4. Sólo el 57% de los pacientes tratados con inhibidor de la acetilcolinesterasa mostraron un efecto favorable.	Tormoehlen, 2008. Vincent, 2003.
MuSK Ab	Fue descubierto en 2001 en el suero de 70% de los pacientes con Miastenia gravis negativos a (AChR Ab), llamados seronegativos. Predomina la subclase IgG4. Sólo el 57% de los pacientes tratados con inhibidor de la acetilcolinesterasa mostraron un efecto favorable.	Tormoehlen, 2008. Bartoccioni, 2006.
Anticuerpos contra lipoproteína relacionada con proteína 4 Lrp4 Ab	Es un miembro de la familia de receptores relacionado a lipoproteínas de baja densidad. Puede dimerizar y directamente activar (MuSK) en la superficie de la membrana del músculo postsináptico junto con Dok-7.	Tiegler, 2008 Kim, et al., 2008
Anticuerpos anti músculo estriado	Su presencia se asocia con una enfermedad más grave. Anticuerpos que se unen en un patrón cruzado en cortes de tejido músculo esquelético y cardíaco. Rara vez se	Suzuki, 2011

	encuentran en MG seronegativa. Estos son Titina, receptor de rianodina (RyR), y canales de potasio dependientes de voltage (Kv1,4).	
--	---	--

2.6 Presentación clínica

La característica clínica de MG es la debilidad fatigable, usualmente envuelve grupos específicos de músculos susceptibles. Los pacientes a menudo señalan que su debilidad fluctúa día a día o incluso de hora en hora, empeora con la actividad y mejora con el reposo. Los pacientes pueden tener diversos grados de ptosis, diplopía, disartria, disfagia, disnea, debilidad facial, o debilidad axial. La debilidad ocular, que se presenta como la fluctuación de la ptosis y / o diplopía, es la presentación inicial más común de MG, que se producen en aproximadamente el 85% de la progresión de la enfermedad de pacientes (Grob, et al., 2008).

La debilidad generalizada por lo general ocurre dentro de los 2 años de la enfermedad. La debilidad de los músculos faciales es bastante común en pacientes y muchos con Miastenia gravis, tienen debilidad detectable al cierre de los párpados con o sin debilidad facial inferior, cuando se examina con cuidado, incluso cuando estos grupos musculares no son sintomáticamente débiles. La debilidad bulbar presenta disfagia sin dolor, disartria o debilidad para masticar, es el síntoma inicial en hasta un 15% de los pacientes. La relativa ausencia de síntomas oculares en estos pacientes podría sugerir erróneamente un diagnóstico de enfermedad de neurona motora. La debilidad afecta los músculos respiratorios, no suele ser el signo de presentación de la enfermedad, pero puede ser peligrosa para la vida, requiriendo una acción terapéutica inmediata. Aunque es rara,

una distribución prominente en cintura muscular o incluso debilidad focal en los grupos musculares individuales puede ocurrir.

La evolución de la MG es variable. Muchos pacientes experimentan un intermitente empeoramiento de los síntomas provocados por infecciones, estrés emocional, cirugías o medicamentos, en particular durante el primer año de la enfermedad. La progresión a máxima gravedad se produce normalmente dentro de los primeros 2 años de inicio. Remisiones duraderas espontáneas son poco comunes, pero se han reportado en el 10-20% de los pacientes (Meriggioli, 2009).

2.7 Clasificación

Las diferencias en la presentación clínica, la edad de inicio, perfil de auto-anticuerpos y la presencia o ausencia de patología tímica, permiten la identificación de varios subtipos clínicos de MG. Los pacientes con MG generalizada pueden dividirse en de inicio temprano y la enfermedad de inicio tardío (Meriggioli, 2009).

2.7.1 Forma ocular pura

Aproximadamente el 15% de los pacientes con MG presentan sólo síntomas oculares a lo largo de la enfermedad. Debido a la alta proporción de pacientes con manifestaciones oculares iniciales en el primer año después de la aparición, se requiere un retraso mínimo de dos años sin generalización para clasificar un paciente como que tiene una forma ocular pura (Berrlh, et al., 2014).

2.8 Diagnóstico

El diagnóstico de miastenia gravis se basa en una serie de características clínicas y para clínicos.

2.8.1 Características clínicas

La presencia de signos y síntomas como diplopía, ptosis, sin alteraciones pupilares, trastornos bulbares, debilidad y fatiga de los músculos cervicales y miembros. La combinación evocadora de los siguientes síntomas: paresia facial, disfonía, debilidad cuello y ptosis. Daño puramente muscular con alteraciones del sistema nervioso sensorial o central. Exacerbación por el ejercicio y fluctuación de la debilidad sin alteración en reflejos osteotendinosos. La aparición de unos días de congestión respiratoria, falta de aliento, tos ineficaz, asfixia, y el deterioro del motor rápido, predice una crisis misaténica que podría ser mortal requiriendo una hospitalización inmediata en cuidados intensivos. (Berrlh, et al., 2014).

2.9 Tratamiento

El manejo de MG debe ser individualizado según las características del paciente y la gravedad de la enfermedad. Hay dos enfoques para la gestión de la MG. La primera es mediante el aumento de la cantidad de acetilcolina que está disponible para unirse con el receptor postsináptico utilizando un agente inhibidor de la acetilcolinesterasa, y la segunda es el uso de medicamentos inmunosupresores que disminuyen la unión de los receptores de acetilcolina por anticuerpos

Hay cuatro tratamientos básicos utilizados para tratar la MG

- ❖ Tratamiento sintomático con inhibidores de la acetilcolinesterasa,

- ❖ Tratamiento rápido con inmunomodulador a corto plazo (plasmaféresis e inmunoglobulina intravenosa)
- ❖ Tratamiento inmunomodulador a largo plazo con uso crónico con glucocorticoides y otros fármacos inmunosupresores,
- ❖ El tratamiento quirúrgico.

2.9.1 Inhibidores de la acetilcolinesterasa

Son el tratamiento de primera línea en pacientes con MG. La respuesta al tratamiento varía de una notable mejora en algunos pacientes con poca o ninguna mejora en los demás. Inhibidores de la acetilcolinesterasa se utilizan como una terapia sintomática y para aumento de la cantidad de la acetilcolina disponible en la UNM. La piridostigmina es la droga más comúnmente utilizada. Tiene un rápido inicio de acción dentro de 15 a 30 minutos alcanzando la actividad máxima en aproximadamente dos horas. El efecto dura entre tres y cuatro horas. La dosis oral inicial es de 15-30 mg cada 4-6 horas y se valora hacia arriba dependiendo de la respuesta del paciente (Trouth, et al., 2012).

2.9.2 Terapia a corto Plazo con inmunomoduladores

El recambio plasmático y la inmunoglobulina intravenosa tienen un rápido inicio de acción, con la mejora en cuestión de días, pero esto es un efecto transitorio. Se utilizan en ciertas situaciones como crisis miasténica y antes de la timectomía u otros procedimientos quirúrgicos (Trouth, et al., 2012).

2.9.3 Terapias Inmunes de Largo Plazo

El objetivo de la terapia inmune es inducir una remisión o de los síntomas y mantenerlo (Trough, 2012).

2.9.4 Corticosteroides

Los corticosteroides son los primeros y más comúnmente utilizados los medicamentos inmunosupresores en la MG. La prednisona se utiliza generalmente cuando los síntomas de la MG no son controlados adecuadamente sólo con inhibidores de la colinesterasas. La prednisona oral podría ser más eficaz que los fármacos anticolinesterásicos en miastenia gravis ocular, por lo que debe ser considerada en todos los pacientes con misatenia gravis ocular (Trough, et al., 2012).

2.9.5 Agentes inmunosupresores no esteroideos

Azatioprina, Se ha utilizado como un agente inmunosupresor en la MG desde la década de 1970 y es eficaz en 70% al 90% de los pacientes con MG. Por lo general toma hasta 15 meses para detectar la respuesta clínica. Cuando se utiliza en combinación con prednisona, podría ser más eficaz y mejor tolerado que la prednisona sola. El micofenolato de mofetilo, ampliamente utilizado en el tratamiento de la MG, su eficacia se sugirió en realidad por unos pocos ensayos no aleatorios clínicos. La dosis estándar utilizado en la MG es de 1000 mg dos veces al día, pero las dosis de hasta 3000 mg al día puede ser utilizado. Ciclofosfamida, más de la mitad de los pacientes se vuelven asintomáticos dentro de 1 año de tratamiento. La ciclosporina se utiliza principalmente en pacientes que no toleran o responden a la azatioprina. Estudios retrospectivos grandes han apoyado su uso como un agente ahorrador de esteroides. Tacrolimus ha sido utilizado con éxito para tratar la MG a

dosís bajas. Tiene la ventaja teórica de menor nefrotoxicidad que la ciclosporina. Sin embargo, hay datos de ensayos más controlados que apoyen el uso de la ciclosporina.

Los pacientes con MG resistentes a la terapia, han sido tratados con éxito con ciclofosfamida en combinación con trasplante de médula ósea o con rituximab (Trough, et al., 2012). El etanercept, también ha demostrado tener efectos ahorradores de esteroides en los estudios sobre pequeños grupos de pacientes (Tzung, et al., 2005).

2.9.6 Tratamiento quirúrgico

La timectomía se recomienda para los pacientes con timoma. La eficacia clínica de la timectomía en otras situaciones ha sido cuestionada debido a que la evidencia que apoya su uso no es sólida. El tratamiento quirúrgico se recomienda para los pacientes con timoma.

La timectomía se recomienda tan pronto como el grado de debilidad del paciente está suficientemente controlado para permitir una cirugía. La timectomía puede no ser un enfoque terapéutico viable para los pacientes con anticuerpos positivos anti-MuSK porque sus timos carecen de los centros germinales e infiltrados de linfocitos. La mayoría de los expertos consideran que la timectomía para ser una opción terapéutica en MG con anti-AChR Ab con inicio de la enfermedad antes de la edad de 50 años (Conti, et al., 2006).

3.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La miastenia gravis es una entidad conocida y desconocida al mismo tiempo, con una gama de peculiaridades que la definen como una entidad heterogénea. La comprensión en sus características epidemiológicas, demográficas y clínicas, son una fuente invaluable en la comprensión de su comportamiento y por ende de su diagnóstico, tratamiento y pronóstico. Por lo tanto se plantea la siguiente pregunta de investigación.

¿Qué características demográficas y clínicas se tienen en el Hospital General del estado de pacientes con miastenia gravis?

3.2 OBJETIVO GENERAL

Determinar las características clínicas y demográficas de miastenia gravis en el hospital general del estado, de la ciudad de Hermosillo

3.2.1 Objetivos específicos

- a) Evaluar la presencia de anticuerpos anti receptor de acetilcolina.
- b) Analizar el grado de afección de miastenia gravis al momento del diagnóstico.
- c) Evaluar la presencia de comorbilidades asociadas a miastenia gravis.

3.3 HIPÓTESIS

Las características clínicas y demográficas de la miastenia gravis en el Hospital General del estado en Hermosillo son distintas de las publicaciones internacionales.

La miastenia gravis en México sigue siendo una enfermedad rara, poco común y de la que se desconoce su comportamiento. Con escasos estudios y/o publicaciones nacionales dirigidas a la comprensión de esta enfermedad tan enigmática. En otros países del mundo en particular de Europa y Estados Unidos, han realizado múltiples estudios que a diferencia de los asiáticos han encontrado resultados similares. En consecuencia aun permanece un vacío de información en el resto de la población mundial y en la cual se incluye la población de mexicana. Por lo que desconocemos la similitud de las características clínicas y demográficas en Hermosillo y en particular en el Hospital General del estado.

3.4 JUSTIFICACIÓN

La incidencia y prevalencia de la miastenia gravis se ha reportado de 1.7 a 21.3 casos por millón y 15 a 179 casos por millón respectivamente en EEUU (Berrih, et al., 2014). La mayoría de los datos epidemiológicos han sido obtenidos de Europa y América del norte (Meyer, 2009). Es poco común en el mundo occidental y es más común en los países asiáticos como China (Meyer, 2009). Debido a su heterogeneidad es difícil su diagnóstico, clasificación y pronóstico. En México se desconoce la incidencia y prevalencia de esta enfermedad (Fuentes, 2011). Por lo tanto y a la escasa información publicada en México se plantea esta investigación para describir las características clínicas y demográficas de la miastenia gravis, en el Hospital General del Estado.

3.5 ALCANCE

Los estudios que hasta el momento se han descrito sobre la Miastenia gravis, han sido realizados en lugares con medicina de primer mundo, tales como Norteamérica, Europa y China, donde sus resultados descriptivos y analíticos, se toman de referencia para la praxis médica a nivel mundial. Sin embargo las características, tanto raciales, topográficas, ambientales y otras son diferentes, lo que hace que el comportamiento individual sea distinto y con ello los hallazgos y resultados sean diferentes. Esto implica a su vez la capacidad de transpolación de estos resultados de una población a otra. Lo anterior nos lleva determinar si esta entidad se comporta con las mismas características en nuestra población.

4.1 MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio descriptivo, observacional, retrospectivo, el cual se lleva a cabo, revisando expedientes y el registro electrónico ASSIST dentro del Hospital General del Estado, en todas aquellas personas con diagnóstico de miastenia gravis hasta enero del 2014. De donde se obtuvieron inicialmente 27 expedientes en total y de los cuales solamente se incluyeron 20 expedientes, de los cuales 11 eran del género masculino y nueve femenino, siete fueron eliminados por los criterios de exclusión y eliminación.

4.2 Criterios de selección

4.3 Criterios de inclusión.

- Edad mayor de 18 años.
- Contar con diagnóstico de Miastenia gravis.
- Anticuerpo contra receptor de acetilcolina.
- Prueba de estimulación repetitiva supramaxima.
- Electromiografía de fibra muscular única.
- Prueba de Tensilón.
- Prueba Ice pack test.

4.4 Criterios de exclusión.

- Diagnóstico incorrecto.
- Diagnóstico sin exámenes de apoyo.
- Menores de 18 años de edad.
- Expediente incompleto.

4.5 Criterios de eliminación.

- Discrepancia en el diagnostico.

4.6 Aspectos éticos.

Para llevar a cabo el proceso de investigación, se utilizo el expediente clínico virtual en el sistema ASSIST y los expedientes localizados en el archivo hospitalario. Donde se guardo discreción de los datos contenidos y solamente se tomaron los datos necesarios para la investigación. En ningún momento se tuvo trato alguno con las personas afectadas.

4.7 Descripción general del estudio.

Al plantearse la pregunta de estudio sobre la miastenia gravis y definirse los objetivos que se buscan en este estudio, se procedió a la recolección de datos por medio de una solicitud formal al departamento de informática. Llevando a cabo esta búsqueda en el sistema interno electrónico ASSIST, donde se busco en la base de datos por medio del diagnostico de miastenia gravis y que cumplieran el requisito de consulta u hospitalización de primera vez. Posteriormente con la lista impresa se procedió a solicitar al departamento de archivos, los expedientes que se enumeraban en la lista ya descrita. En total se obtuvo un número de 27 expedientes, de los cuales se excluyeron siete por contar con criterios de exclusión y eliminación.

Al contar con los expedientes físicos se inicia la búsqueda y recolección de datos, con el apoyo del sistema electrónico intrahospitalario ASSIST. Vaciando los resultados en una hoja de recolección de datos diseñada para ello y que a continuación se presenta.

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS				
EDAD				
SEXO				
PRUEBAS DIAGNÓSTICAS	EDROFONIO	ELECTROMIOGRAFÍA	ICE-PACK TEST	
CLASIFICACIÓN DE OSSERMAN AL DIAGNÓSTICO				
PATOLOGÍAS ASOCIADAS A MIASTENIA GRAVIS				

Al obtenerse la recolección de datos se realizara el análisis descriptivo, donde se agrupan los resultados y posteriormente se realizan medidas de distribución normal.

Además se analizaran en tablas, las características individuales para cada objetivo específico por división de sexo y edad.

5.1 RESULTADOS

Al obtenerse los resultados, se da a la tarea de buscar la distribución normal de de la edad de aparición de miastenia gravis al momento del diagnostico, encentrando que el grupo de estudio cuenta con una media de 49.8 años, una mediana de 50.0 años y una moda de 47.0 años. Así mismo se realiza la evaluación del tiempo que transcurre desde el inicio de los síntomas hasta que se realiza el diagnostico de miastenia gravis, donde es posible observar que el tiempo medio es de 5.3 meses, con una mediana de 4 meses y una moda de 6 meses. El tiempo mínimo encontrado al diagnostico es de 1 mes y el máximo fue de 12 meses.

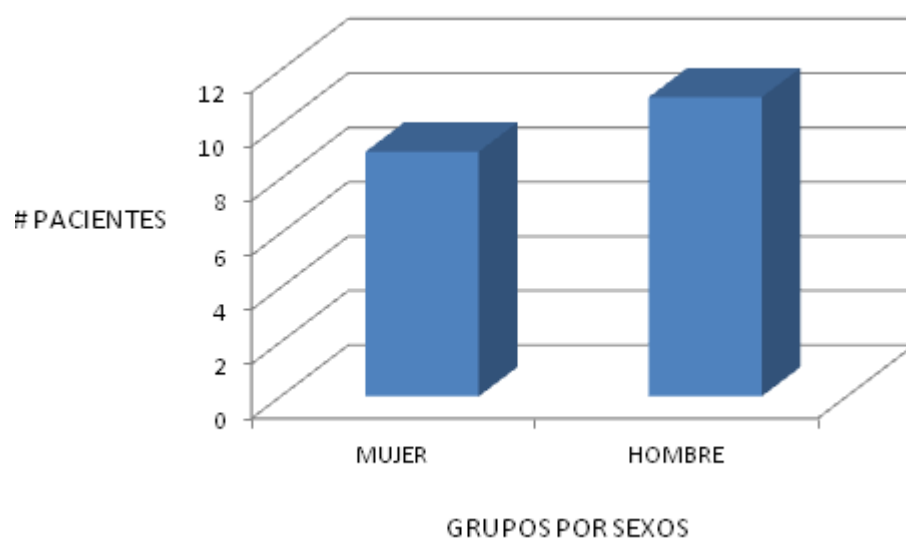


Tabla 1. En esta tabla se observa el total de pacientes divididos por sexo.

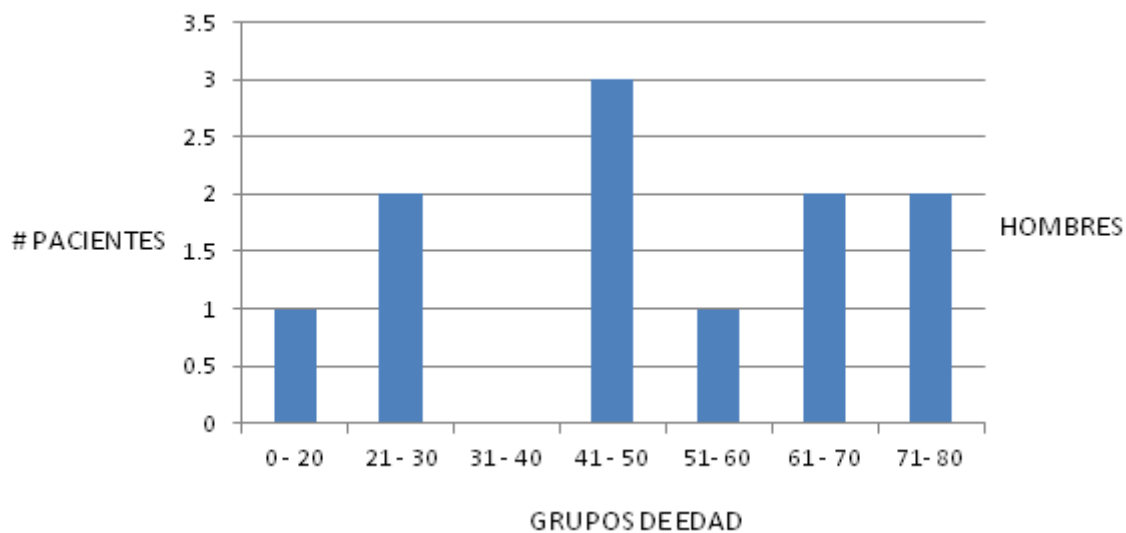


Tabla 2. Se representa el total de hombres, divididos por grupos de edad

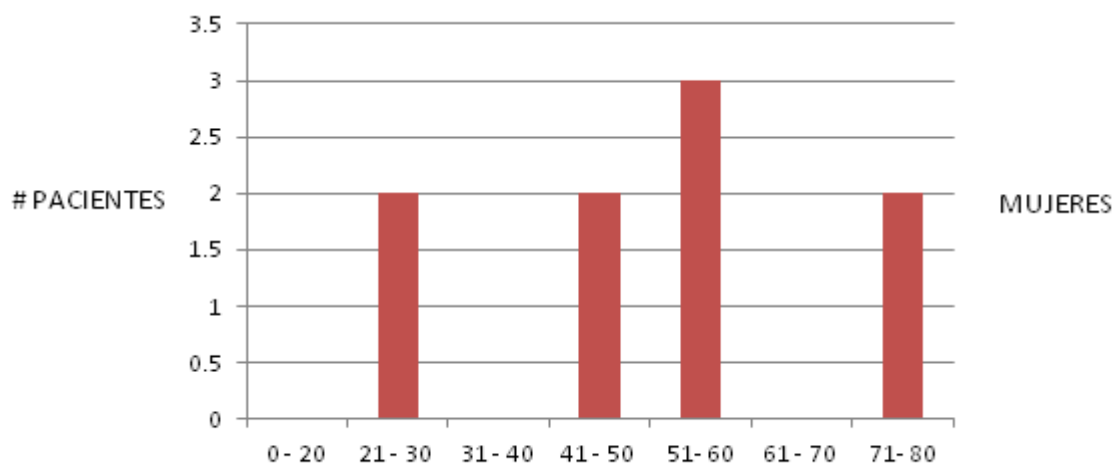


Tabla 3. Se representa el total de mujeres, divididos por grupos de edad.

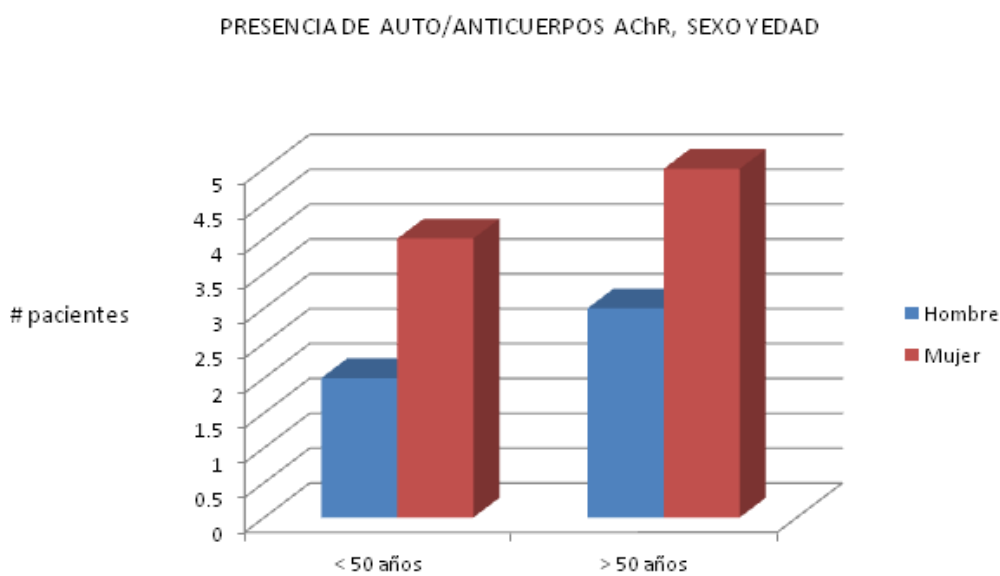


Tabla 4. El número de pacientes con presencia de anticuerpos anti receptor de Acetilcolina (AChR Ab), divididos por edad y sexo.

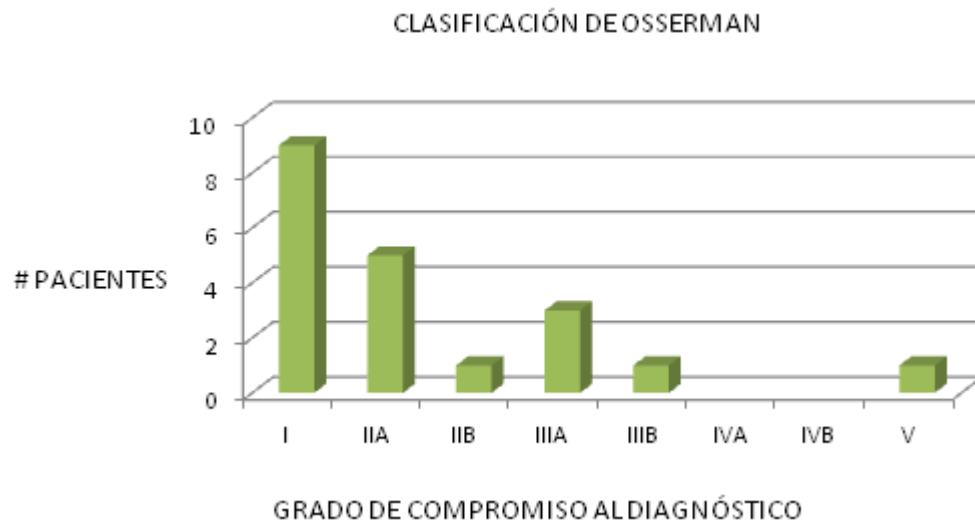


Tabla 5. Se muestra el grado de afección muscular al momento del diagnóstico

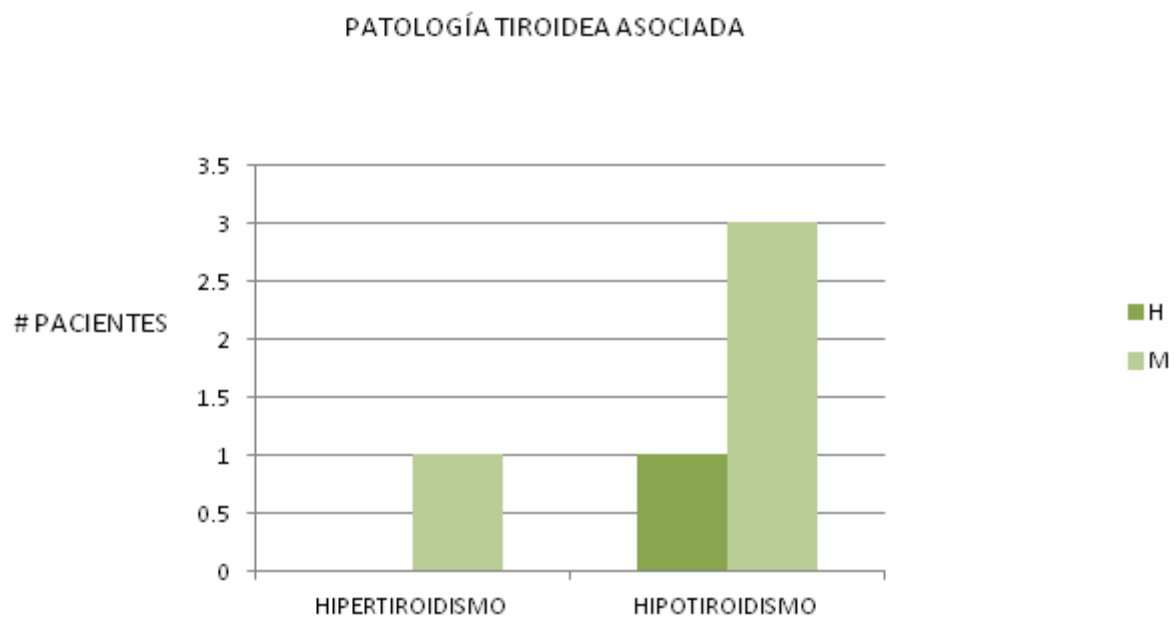


Tabla 6. Se muestra la presencia de patología tiroidea asociada a miastenia gravis por sexo.

5.2 ANÁLISIS

Al analizar los datos obtenidos de este estudio, podemos ver la distribución de la población estudiada. Observando que la media de la edad de presentación de miastenia gravis se encuentra entre los 49 años de edad, con una mediana que indica 50.0 años y una moda de 47años.

En cuanto a la presentación de los síntomas y de diagnóstico de Miastenia gravis, se obtiene una media de 5.3 meses, mediana de 4 meses y moda de seis meses. Al evaluar los datos obtenidos por distribución de sexo, es preciso señalar que en este estudio se encontró un predominio del sexo masculino, con un total de 11 casos, que representan el 55% de los pacientes estudiados. El número de mujeres en total, ascendió a nueve lo que representa un 45%. Al realizarse la comparación por sexo, se encontró que en el género femenino el rango de edad en el cual se encontró mayor número de pacientes fue en el de 51- 60 años con un número de tres (33.3%) y en el género masculino de tres casos en el grupo de 41- 50años, que representó el 27.2%. Los Pacientes positivos para autoanticuerpo del receptor de acetilcolina, se obtuvo un número de 14 pacientes de los 20 estudiados, los cuales representan un 70% del total. Se dividieron según la edad mayor o menor de 50 años. Donde fue encontrado que la mayoría correspondía a más de 50 años. Con un total de ocho casos (57.1%) y el género femenino con mayor número de cinco (35.7%). Al realizarse el análisis del grado de compromiso muscular por miastenia gravis al momento del diagnóstico, se utilizó la escala de Osserman. Es evidente que el mayor número de eventos se caracterizó por la presencia de ataque a los músculos oculares (Osserman I), lo cual sucedió en nueve pacientes y que corresponde al 45% de los casos. En segundo lugar se presentaron cinco casos en el estadio IIa y que

corresponde al (25%). En tercer lugar se presentaron tres casos correspondientes a una clasificación IIIa (15%). Sólo un caso ingreso con clasificación V. Dos casos de los estudiados fallecieron por complicaciones respiratorias por miastenia gravis. La literatura mundial, encuentra que aproximadamente del 80 a 85% de los pacientes al iniciar con la enfermedad y realizarse el diagnostico se encuentran en un estadio Osserman I, lo que significa una presentación confinada a nivel de músculos oculares (Meriggioli, 2009).

Se encontró evidencia de cinco pacientes con afección tiroidea lo que representa el 25% de los pacientes en el estudio. Tres casos de hipotiroidismo y uno de hipertiroidismo en el sexo femenino. Sólo se encontró un hombre con hipertiroidismo. La presencia de comorbilidades, ya se ha descrito en publicaciones internacionales, donde se ha relacionado la asociación de miastenia gravis con otras entidades autoinmunes como artritis reumatoide, Lupus eritematoso sistémico y anemia perniciosa en un 5% y con patología tiroidea en un 10% (Tormoehlen, 2008).

5.3 DISCUSIÓN

La presentación de la miastenia gravis, se relaciona estrechamente con el sexo y con la edad, así como de demostrar un pico bimodal en cuanto su presentación, en el cual predomina la mujer en edades menores de 50 años, pero que después de los 50 años la incidencia es similar tanto en hombres y mujeres (Meriggioli, 2009). En este estudio se observó que el mayor número de mujeres afectadas se encuentra en la edad igual o mayor de 50 años representando el 55%. En el caso de los hombres se encontró que el 54.4 % corresponde a edad igual o menor de 50 años. Siendo estos datos discretamente distintos a los reportes internacionales. En cuanto a la presencia de anticuerpos antireceptor de

acetilcolina, las referencias bibliográficas, demuestran que cerca del 80% de pacientes con miastenia gravis cuentan con anticuerpos positivos (Tormoehlen, 2008). En el estudio estos fueron positivos en el 70 % de los pacientes comportándose de manera casi similar a los descritos en la literatura. De este 70%, el predominio fue del sexo femenino, lo cual llama la atención, debido a que después de los 50 años de edad, tanto el sexo femenino y masculino van a la par. La afección ocular es la manifestación mas común de miastenia gravis, documentándose hasta un 80%, momento en que se realiza el diagnostico. Sin embargo hay entre un 10 y 15 % que se presenta de manera generalizada pero como su porcentaje lo indica es bajo. Además se observó que un 45 % de los pacientes presentaron solo afección ocular al momento del diagnóstico y con una media de tiempo desde su inicio hasta su confirmación de cuatro meses. Se documentó la presencia de patología tiroidea en el 25 % de los casos. Pudiendo asociarse a otras enfermedades autoinmunes como enfermedades de Hashimoto o Basedow (Klein, 2013). Siendo en estudio un número mayor que lo reportado en estudios previos, posiblemente por el numero de personas admitidas en el estudio que representan un numero bajo en comparación con el resto de las publicaciones, sin embargo esta información debe de considerarse para su interpretación con cautela.

La mortalidad sólo se presentó en dos pacientes lo que representa un 10%, discretamente superior al porcentaje reportado a nivel internacional que es del 4%.

5.4 CONCLUSIONES

Al obtenerse y analizarse los resultados obtenidos de esta investigación, llegamos a las siguientes conclusiones de nuestro estudio

- ❖ Se encontró que hasta en un 70 % de los pacientes con diagnóstico de miastenia gravis presentaron una prueba positiva para anticuerpos antireceptor de acetilcolina y de estos un predominio del sexo femenino en todas las edades. presentando similitud en las publicaciones en otros países.

- ❖ A la evaluación de la afección muscular en pacientes con miastenia gravis, se utilizó la escala de Osserman. Escala que determinó que un 45 % de los pacientes presentaron debilidad muscular a nivel ocular, lo que corresponde a un estadio I de esta clasificación. Surgiendo frecuencia de aparición el estadio IIa y por último IIIa. Por lo que el orden de aparición es diferente al resto de la bibliografía donde se reporta la afección ocular de hasta un 80%.

- ❖ Dentro de las comorbilidades asociadas a la miastenia gravis, se encontró que la patología tiroidea fue la que se presentó en el 25% de los pacientes, con principal afección sobre el género femenino, lo cual difiere del resto de las publicaciones, pues se ha reportado hasta un 4% y en ningún paciente se documentó alguna enfermedad autoinmune como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, psoriasis ni anemia perniciosa.

5.5 RECOMENDACIONES

- El evaluar a un paciente el cual manifieste debilidad fluctuante de los párpados, debe despertar la duda de un posible diagnóstico de síndrome miasteniforme.

- Las características tanto de género como de edad, al presentarse un cuadro de debilidad muscular, deben de orientar por orden de frecuencia la posible implicación de miastenia gravis, pues se ha demostrado mayor número de eventos en el sexo femenino en edades tempranas. Sin embargo se debe de tomar en cuenta que a partir de edades mayores de 50 años la frecuencia de aparición se iguala en ambos sexos.
- La ausencia de anticuerpos anti receptor de acetilcolina no debe de ser tomado como prueba única para el diagnostico de miastenia gravis. Pues ha sido demostrado que hasta un 20% a un 70% de pacientes, tendrán estos anticuerpos negativos. Requiriendo un panel inmunológico mas amplio y la aplicación de pruebas diagnosticas electrofisiológicas y farmacológicas.
- La presentación y grado de afección de la miastenia gravis es muy variable, motivo por el que el alto grado de sospecha diagnostica influirá en su progresión y futuras complicaciones.
- Por ultimo en este estudio, encontramos diferencias de los datos demográficos y clínicos en el comportamiento de miastenia gravis en nuestra población. Cabe señalar que nuestro estudio solamente involucro a 20 pacientes, por lo que los resultados obtenidos deben de interpretarse con reserva. Por lo que es necesario que se realicen más estudios epidemiológicos y analíticos multicéntricos para definir el espectro de la miastenia gravis en nuestra población.

5.6 BIBLIOGRAFÍA

Baltimore D, Boldin MP, O'Connell RM, Rao DS, Taganov KD. microRNAs: New regulators of immune cell development and function. 2008. *Nature Immunology*. 9; 839-45.

Bartocconi E, Scuderi F, Minicuci GM, Marino M, Ciaraffa F, Evoli A. Anti-MuSK antibodies: correlation with myasthenia gravis severity. 2006. *Neurology*. 8; 67(3):505.

Berrih S. Differential Estrogen Receptor Expression in Autoimmune Myasthenia Gravis. 2005. *Autoimmunity Reviews*; 146(5): 2345–2353.

Berrih S, Le Panse R. Myasthenia gravis: A comprehensive review of immune dysregulation and etiological mechanisms. 2013. *Journal of Autoimmunity*. 52C:90-100.

Berrih S, Frenkian M, Eymard B. Diagnostic and clinical classification of autoimmune myasthenia Gravis. 2014. *Journal of Autoimmunity*. 48-49 (2014) 143e148

Conti BM, Milani M, and Kaminski HJ. Myasthenia gravis: past, present, and future. 2006. *Journal Clinical Investigation*. 116:2843–2854.

Flachenecker P. Epidemiology of neuroimmunological disease. 2006. *Journal Neurology*. Volume 253, Issue 5 Supplement, V2-V8.

García Zenón T, Villalobos Silva JA, Rodríguez Hinojosa H. Miastenia gravis: caso clínico y revisión de la bibliografía. 2011. *Medicina Interna de México*. 27(3):299-309.

Grob D, Brunner N, Namba T, Pagala M. Lifetime course of myasthenia gravis. 2008. *Muscle Nerve*. 37(2):141-9.

Kim N, Stiegler AL, Cameron TO, Hallock PT, Gomez AM, Huang JH, Hubbard SR, Dustin ML, and Burden SJ. Lrp4 Is a Receptor for Agrin and Forms a Complex with MuSK. 2008. *Cell* 135, 334–342.

Klein R, Marx A, Ströbel P, Schalke B, Nix W, Willcox N. Autoimmune associations and autoantibody screening show focused recognition in patient subgroups with generalized myasthenia gravis. 2013. *Human Immunology*. 74(9):1184-93.

Meriggioli MN, Sanders DB. Autoimmune myasthenia gravis: Emerging clinical and biological heterogeneity. 2009. *Lancet Neurology*. 8: 475-90.

Meyer A, Levy Y. Geoepidemiology of myasthenia gravis. 2009. *Autoimmunity Reviews*. 9, A383–A386.

Phillips LH. The epidemiology of myasthenia gravis. 2004. *Seminars Neurology*. 24(1); 17-20

Ramirez C, de Seze J, Delrieu O, Stojkovic T, Delalande S, Fourrier F, Leys D, Defebvre L, Destée A, Vermersch P. Myasthenia gravis and pregnancy: clinical course and management of delivery and the postpartum phase. 2006. *Review Neurology*.162(3):330-8.

Scadding GK, Vincent A, Newsom-Davis J, Henry K. Acetylcholine receptor antibody synthesis by thymic lymphocytes: correlation with thymic histology. 1981. *Neurology*; 31(8):935-43.

Straub RH. 2007. The complex role of estrogens in inflammation. 2007. *Endocrine Reviews*; 28:521-74.

Suzuki S, Utsugisawa K, Nagane Y, and Suzuki N. Three Types of Striational Antibodies in Myasthenia Gravis. 2011. *Autoimmune Disease*. Article ID 740583, 7 pages.

Tormoehlen LM, Pascuzzi RM. Thymoma, Myasthenia Gravis and Other paraneoplastic Syndromes. 2008. *Hematology / oncology clinics of North America*. 22; 509-526.

Trouth A J, Dabi A, Solieman N, Kurukumbi M, and Kalyanam J. The Myasthenia Gravis Foundation of America. 2012 *Autoimmune Disease Volume*, Article ID 874680, 10 pag.

Tuzun E, Meriggioli MN, Rowin, Yang JH, and Christadoss P. “Myasthenia gravis patients with low plasma IL- 6 and IFN- γ benefit from etanercept treatment.” 2005. *Journal of Autoimmunity*, vol. 24, no. 3, pp. 261–268.

Vincent A, Bowen J, Newsom J, McConville J. Seronegative generalized myasthenia gravis: clinical features, antibodies, and their targets. 2003. *Lancet Neurology*. 2; 99-106.