



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

SERVICIO DE NEUROLOGÍA ADULTOS

**Asociación entre severidad de *miastenia gravis* y
neoplasias tímicas y extratímicas en pacientes
atendidos en el servicio de Neurología del CMN 20 de
Noviembre**

TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN NEUROLOGÍA

PRESENTA:
DR. CÉSAR SÁNCHEZ GONZÁLEZ

ASESOR DE TESIS:
DRA. LILIA NÚÑEZ OROZCO



CIUDAD DE MÉXICO, OCTUBRE DE 2021.



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.

**ASOCIACIÓN ENTRE EPILEPSIA Y DESMIELINIZACIÓN CORTICAL
VISIBLE EN RESONANCIA MAGNÉTICA CEREBRAL EN PACIENTES CON
ESCLEROSIS MÚLTIPLE DEL CMN 20 DE NOVIEMBRE**

No de Folio: 057.2021

CENTRO MÉDICO NACIONAL “20 DE NOVIEMBRE”

AUTORIZACIONES

DR. FELIX OCTAVIO MARTINEZ ALCALÁ SUBDIRECTOR DE
ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN CMN “20 DE NOVIEMBRE”, ISSSTE

DR. PAUL MONDRAGON TERAN
COORDINADOR DE INVESTIGACIÓN.
CMN “20 DE NOVIEMBRE”, ISSSTE

DR. LILIA NUÑEZ OROZCO ASESOR DE TESIS.
SERVICIO DE NEUROLOGÍA DEL CMN “20 DE NOVIEMBRE”, ISSSTE

DRA. LILIA NUÑEZ OROZCO TITULAR DEL CURSO
DE ESPECIALIZACIÓN EN NEUROLOGÍA “20 DE NOVIEMBRE”,
ISSSTE

DR. CÉSAR SÁNCHEZ GONZÁLEZ
AUTOR DE TESIS
SERVICIO DE
NEUROLOGÍA
CMN “20 DE NOVIEMBRE”, ISSSTE

AGRADECIMIENTOS

A mi mamá y tía, las amo, han sido inspiración y aliento durante los momentos más difíciles.

A mi familia por decisión, Adrián, Nadia, Iván, Pedro, Claudia, Alejandra y Antonio que siempre dan tanta consejería y ayuda en momentos buenos y malos.

A mi abuela siempre presente en cada acto de mi vida.

INDICE

1.- RESUMEN	06
2.- ABREVIATURAS	08
3.- INTRODUCCIÓN	09
4.- ANTECEDENTES	11
5.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	14
6.- JUSTIFICACIÓN	15
7.- PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	16
8.- HIPÓTESIS	16
9.- OBJETIVOS	
9.1.- OBJETIVO GENERAL	16
9.2.- OBJETIVOS PARTICULARES	16
10.- METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN	17
10.1 DISEÑO Y TIPO DE ESTUDIO	17
10.2 POBLACIÓN DE ESTUDIO	17
10.3 UNIVERSO DE TRABAJO	17
10.4 ESQUEMA DE SELECCIÓN	17
10.4.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN	17
10.4.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	17
10.5 METODOLOGÍA PARA EL CÁLCULO DE TAMAÑO DE MUESTRA	18
10.6 DESCRIPCIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES	19
10.8 TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTO EMPLEADOS	21
10.9 PROCEDIMIENTO Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO	22
11.- ASPECTOS ÉTICOS	22
12.- CONFLICTO DE INTERES	23
13.- CONDICIONES DE BIOSEGURIDAD	23
14.- PERSPECTIVAS	23
15.- DIFUSIÓN	23
16.- RESULTADOS	24
17.- DISCUSIÓN	29

18.- CONCLUSIONES	31
19.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	32
20.- ANEXOS	36

1.- RESUMEN

Introducción:

La *miastenia gravis* (MG) es una enfermedad autoinmune, caracterizada por fatiga y debilidad muscular localizada o generalizada, a predominio proximal y de curso fluctuante; los síntomas provienen del bloqueo post-sináptico de la transmisión neuromuscular por anticuerpos contra los receptores de acetilcolina y otras proteínas de la membrana post-sináptica. Se ha observado una asociación con malignidad, especialmente de origen hematológico, en varias otras enfermedades autoinmunes, como artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, miopatías inflamatorias, esclerodermia, síndrome de Sjögren y tiroiditis. Además, los pacientes con timoma pueden tener un mayor riesgo de una segunda neoplasia maligna. Sin embargo, no se tiene completamente descrito hasta qué punto se presenta la asociación MG-neoplasia.

En este contexto, el objetivo de este trabajo es determinar la asociación de neoplasias tímicas y extratímicas en pacientes con *miastenia gravis*. El diseño que se plantea es retrospectivo a partir de la revisión de expedientes clínicos de los pacientes con diagnóstico de *miastenia gravis* atendidos en el servicio de neurología del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” en el periodo de enero 1999 hasta enero 2021.

Objetivo: Determinar la asociación entre severidad de *miastenia gravis* y neoplasias tímicas y extratímicas.

Método: Estudio transversal, observacional, retrolectivo y descriptivo. La muestra consta de los pacientes con diagnóstico de MG, atendidos en el servicio de neurología del CMN 20 de noviembre del ISSSTE, en el periodo comprendido del 01 de enero de 1999 al 01 de octubre de 2021. La información se obtendrá de los datos referidos de los expedientes de pacientes con diagnóstico de MG dentro del periodo señalado, tanto para la información basal, la información se concentrará en los formatos de recolección de datos en formato de Excel.

La prevalencia de neoplasias tímicas y extra tímicas se determinará mediante el cociente de la frecuencia obtenida entre el total de la población estudiada. Posteriormente utilizaremos el programa estadístico SPSS v.20.0 para Windows para el análisis de la asociación entre severidad de *miastenia gravis* con neoplasias tímicas y extratímicas. Esta asociación se realizará mediante análisis Chi cuadrada para variables cualitativas y prueba de Pearson para variables cuantitativas. Consideraremos significancia estadística con $p < 0.05$.

Resultados: De los resultados obtenidos, encontramos correlación estadísticamente significativa entre la clasificación MGFA inicial y la presencia de timoma ($p < 0.05$); así como la presencia de tratamiento con esteroide y Micofenolato ($p < 0.05$). No se encontró asociación entre timoma en pacientes con miastenia gravis y sexo, anticuerpos positivos, prueba de estimulación repetitiva positiva, antecedente de timectomía, enfermedades tiroideas, oncológicas, tratamiento con azatioprina, piridostigmina, inmunoglobulina y rituximab.

Conclusiones: De lo anterior podemos concluir que; la clasificación MGFA inicial y la presencia de timoma; así como la presencia de tratamiento con esteroide y Micofenolato.

2.- ABREVIATURAS

CMN (Centro médico nacional)

ISSSTE (Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado)

SNC (Sistema Nervioso Central)

MGFA (Myasthenia Gravis Foundation of America)

CMN (Centro Médico Nacional)

MG (Miastenia Gravis)

ACHR (Receptor acetilcolina)

3.- INTRODUCCIÓN

La miastenia gravis (MG) es una enfermedad autoinmune caracterizada por la producción de autoanticuerpos contra diferentes antígenos de la unión neuromuscular, típicamente contra el receptor nicotínico de acetilcolina (nAChR). Estos autoanticuerpos causan daño a la transmisión neuromuscular a nivel postsináptico, lo cual se manifiesta clínicamente como debilidad y fatiga en los músculos esqueléticos con mejoría después del reposo o la administración de anticolinesterasa terapia [1].

La MG se asocia con timoma en 10 a 15% de los pacientes y, por lo tanto, es clasificado como un trastorno neurológico paraneoplásico atípico[2]. Según la literatura, la MG puede estar asociada con enfermedades neoplasias malignas extratímicas, especialmente en un grupo de pacientes con timoma [3–5]. También se ha observado una mayor frecuencia de neoplasias malignas en otras enfermedades autoinmunes, como artritis reumatoide, lupus eritomatoso sistémico, miopatías inflamatorias, esclerodermia, síndrome de Sjögren y tiroiditis, lo que sugiere que el deterioro de la respuesta inmune puede estar en el foco de este fenómeno [6,7]. Sin embargo, esta asociación también puede explicarse por la predisposición genética, así como por la influencia de diferentes factores externos, como terapia inmunosupresora prolongada [3,8]. Sin embargo, los factores de riesgo que podrían estar asociados con las neoplasias que se desarrollan en pacientes con MG permanece sin aclarar.

El timo juega un papel central en la fisiopatología de la MG debido a la presencia de los elementos clave del proceso autoinmune, como las células presentadoras de antígenos, linfocitos T y B. Aproximadamente el 80% de los pacientes con MG tienen anomalías tímicas; hasta el 70% de los pacientes tienen hiperplasia tímica, el 10-15% timoma y en el 15-20% el timo es normal o regresivo, es decir, atrófico y reemplazado por tejido graso [9–11].

El tratamiento de la MG en la actualidad ha mejorado dramáticamente en las últimas décadas debido a la utilización de las inmunoterapias. En general, el objetivo de la terapia es devolver a los pacientes la función normal lo más rápidamente posible, limitando al mismo tiempo los efectos secundarios y los costos.

Las tendencias actuales en el tratamiento de la MG surgen de la patogenia de la enfermedad y

proporcionan un control satisfactorio en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, el curso de la enfermedad y el resultado del tratamiento pueden verse afectados por otras afecciones como son enfermedades autoinmunes asociadas y/o enfermedades comunes o neoplasias en la población general [9,12]. En algunos pacientes, estas enfermedades ocurren antes y en otros después de la manifestación de MG.

4.- ANTECEDENTES

La *Miastenia gravis* (MG), es una enfermedad autoinmune que afectan las transmisiones neuromusculares con una prevalencia mundial estimada entre 25 y 142 por millón[13]. Los síntomas clínicos pueden ser intermitentes desde debilidad ocular hasta depresión respiratoria. Esta enfermedad inicialmente es manejada por neurólogos con medicamentos inhibidores de la colinesterasa y terapia inmunosupresora.

El timo juega un papel central en la fisiopatología de la MG debido a la presencia de los elementos clave del proceso autoinmune miasténico, como las células presentadoras de antígenos, las células T y B. Aproximadamente el 80% de los pacientes con MG tienen anomalías tímicas; hasta el 70% de los pacientes tienen hiperplasia tímica, el 10-15% timoma y en el 15-20% el timo es normal o regresivo, es decir, atrófico y reemplazado por tejido graso[11]. Las tendencias actuales en el tratamiento de la MG surgen de la patogenia de la enfermedad y proporcionan un control satisfactorio en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, el curso de la enfermedad y el resultado del tratamiento pueden verse afectados por otras afecciones: enfermedades autoinmunes asociadas (EA), enfermedades comunes en la población general o tumores.[12] En algunos pacientes, estas enfermedades ocurren antes y en otros después de la manifestación de MG.

Según la literatura, la MG puede estar asociada con neoplasias malignas extratímicas secundarias, especialmente en un grupo de pacientes con timoma [14]. También se ha observado un aumento de la frecuencia de neoplasias malignas en varias otras enfermedades autoinmunes, como la artritis reumatoide, el lupus eritomatoso sistémico, las miopatías inflamatorias, la esclerodermia, el síndrome de Sjögren y la tiroiditis, lo que sugiere que el deterioro de la respuesta inmunitaria puede estar en el centro de este fenómeno [15]. No obstante, esta asociación también puede explicarse por la predisposición genética, así como por la influencia de diferentes factores exógenos, como la terapia inmunosupresora prolongada.[16] Sin embargo, los factores de riesgo que podrían estar asociados con las neoplasias que se desarrollan en pacientes con MG siguen sin estar claros.

Los pacientes con enfermedades autoinmunes a menudo se asocian con un mayor riesgo de desarrollar neoplasias malignas, posiblemente debido a la inflamación crónica y al uso prolongado de inmunosupresores. Algunas enfermedades autoinmunes se asocian con neoplasias específicas

como el cáncer de pulmón y el linfoma en la artritis reumatoide [17–19].

Es sabido que la MG está asociada con hiperplasia del timo en pacientes jóvenes y timoma en pacientes mayores. La edad de inicio es antes en mujeres que en hombres, y la incidencia de MG generalizada es mayor en las mujeres [20].

La relación entre MG y malignidades extratímicas no se ha determinado completamente. Estudios previos mostraron resultados mixtos [7,21,22]. Aunque algunos estudios han informado que el cáncer de mama es uno de los principales en pacientes con MG [7,8], estadísticamente no se ha observado relación significativa entre MG y cualquier malignidad específica. Algunos estudios previos han señalado al cáncer de mama como la principal malignidad extratímica en pacientes con MG [7,8].

Los mecanismos de la relación entre MG y neoplasias extratímicas no son conocidos, pero las hipótesis incluyen la presencia de timoma [23–25], la perturbación inmunológica subyacente a MG, la terapia inmunosupresora relacionada [26], y se han propuesto factores genéticos predisponentes [27]. La relación entre MG y timoma es conocida. La MG, como síndrome paraneoplásico, ocurre en el 30-50% de los pacientes con timoma, y el 10-15% de los pacientes con MG tienen una timoma [28]. Se ha sugerido que el timoma está fuertemente asociado con neoplasias extratímicas secundarias o incluso múltiples, que pueden estar relacionadas con alteraciones de la función inmune [24,25].

Estudios previos han mostrado resultados contradictorios sobre la incidencia de enfermedades neoplásicas extratímicas en pacientes con MG. Algunos estudios informaron un riesgo reducido de cáncer (1,7-2,8%) en pacientes con MG, mientras que otros mostraron que el riesgo era mayor que en la población sana (7,5%).[4,5,7,8,29] La mayor frecuencia de neoplasias extratímicas (15,4%) en pacientes con MG fue informado por Levin et al. [7]. Por otro lado, la mayoría de los autores registró que la frecuencia de tumores en pacientes con MG fue similar a la frecuencia observada en otras enfermedades autoinmunes, lo que sugiere que la falta de regulación inmunológica puede ser responsable de ambos: autoinmunidad y tumorigénesis [3,7].

Los hallazgos anteriores también indicaron que las neoplasias más frecuentes en pacientes con MG eran tumores sólidos, especialmente de mama y colon; mientras que las neoplasias malignas

hematológicas fueron menos frecuentes [3,7]. Por el contrario, también se ha descrito que los cánceres en pacientes con diversas enfermedades autoinmunes incluyendo MG, son en su mayoría de origen hematológico [30].

Levin y colaboradores han señalaron que la terapia con azatioprina a largo plazo en pacientes con MG no aumentó la posibilidad de desarrollo de malignidad [7]. Además, el uso prolongado de azatioprina no se correlacionó con un mayor riesgo de malignidad en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal [31] así como en pacientes que se sometieron a un trasplante de riñón [32].

Teniendo en cuenta la influencia del tratamiento inmunosupresor en la aparición de neoplasias en pacientes con MG, se ha mostrado que la terapia con inmunoglobulina intravenosa (IgIV) se relaciona significativamente con el desarrollo del tumor, sin embargo considera que el aumento del riesgo oncogénico no debe atribuirse directamente a la terapia con IgIV [3]. Una de las posibles explicaciones podría ser que los pacientes tratados con IgIV tienen la forma más grave de enfermedad y eran refractarios a todos los demás fármacos, lo que sugiere que la desregulación inmunitaria grave puede ser responsable del desarrollo del tumor.

5.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los pacientes con enfermedades autoinmunes a menudo se asocian con un mayor riesgo de desarrollar neoplasias malignas, posiblemente debido a la inflamación crónica y al uso prolongado de inmunosupresores. Algunas enfermedades autoinmunes se asocian con neoplasias específicas como el cáncer de pulmón y el linfoma en la artritis reumatoide [17].

La *miastenia gravis* (MG) es una enfermedad autoinmune que afecta a la unión neuromuscular y se caracteriza por la producción de autoanticuerpos contra el receptor de acetilcolina. Es bien sabido que la MG se asocia con hiperplasia del timo en pacientes jóvenes y timoma en pacientes mayores [33]. La edad de aparición es más temprana en mujeres que en hombres, y la incidencia de MG generalizada es mayor en mujeres [34]. La MG puede tratarse con anticolinesterasa y/o inmunosupresores [35]. La timectomía es necesaria en pacientes con síntomas refractarios o timoma [36].

No se ha determinado la relación entre MG y neoplasias extratímicas. Estudios anteriores mostraron resultados mixtos [22]. Aunque algunos estudios han informado que el cáncer de mama es una de las principales neoplasias malignas extratímicas en pacientes con MG [7], hasta la fecha no se ha observado una relación estadísticamente significativa entre la MG y ninguna neoplasia maligna específica. La MG es una enfermedad rara, los estudios previos sufrieron con frecuencia de sesgo de selección o tamaño de muestra pequeño. Además, las controversias también pueden resultar de complejas interacciones patogénicas entre MG y malignidad extratímica [23].

6.- JUSTIFICACIÓN

Las enfermedades autoinmunes se han asociado con el desarrollo de enfermedad neoplásica. En el caso particular de la *miastenia gravis*, se ha encontrado asociación con hiperplasia tímica y timoma, sin embargo no se ha definido si existe asociación con neoplasias de diferente origen en población mexicana o incluso latina, por lo cual conocer la asociación de miastenia con neoplasias tanto tímicas como extratímicas permitirá abrir el panorama al que se enfrenta la población con *miastenia gravis* y en caso de ser necesario, iniciar planes de tamizaje y/o tratamiento ante el probable desarrollo de neoplasias durante el curso de la enfermedad, con lo que se podrá mejorar la calidad y esperanza de vida.

7.- PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿ Existe una asociación estadísticamente significativa de neoplasias tímicas y extratímicas en pacientes con *miastenia gravis* del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” atendidos en el servicio de Neurología durante el periodo de 01 enero 1999 hasta 01 octubre 2021?

8.- HIPOTESIS

Existe una asociación estadísticamente significativa de neoplasias tímicas y extratímicas en pacientes con *miastenia gravis* del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” atendidos en el servicio de Neurología durante el periodo de 01 enero 1999 hasta 01 octubre 2021.

9.- OBJETIVOS

9.1 Objetivo General

Determinar la asociación entre severidad de *miastenia gravis* y neoplasias tímicas y extratímicas

9.2 Objetivos específicos

Describir las características epidemiológicas de los pacientes con *miastenia gravis*

Determinar la prevalencia de neoplasias en pacientes con *miastenia gravis*

Determinar la severidad de *miastenia gravis* de acuerdo con la “Myasthenia Gravis Foundation of America” (MGFA).

Determinar la asociación entre la presencia de anticuerpos anti receptor de acetilcolina y neoplasias tímicas y extratímicas

10.- METODOLOGÍA

10.1 Diseño y tipo de estudio

Estudio transversal, observacional, retrolectivo y descriptivo

10.2 Población de estudio

Pacientes con diagnóstico de EM, atendidos en el servicio de neurología del CMN 20 de noviembre del ISSSTE, en el periodo comprendido del 30 de diciembre de 2015 al 30 de diciembre de 2020

10.3 Universo de trabajo

Pacientes tratados en el CMN 20 de noviembre con el diagnóstico de *miastenia gravis*.

10.4 Esquema de selección

10.4.1 Criterios de inclusión

1. Edad mayor a 18 años.
2. Ambos géneros.
3. Contar con expediente clínico en el CMN 20 de Noviembre desde enero 1999 hasta enero 2021.
4. Pacientes que cuenten con el diagnóstico de *miastenia gravis*.

10.4.2 Criterios de exclusión

1. Pacientes con diagnóstico de neoplasia previo a diagnóstico de *miastenia gravis*

10.5 Metodología para el cálculo del tamaño de la muestra y tamaño de la muestra.

Se considera una población conocida de 120 pacientes con MG en el CMN 20 de noviembre y una prevalencia de neoplasias reportada del 30% por lo que para un poder muestral del 0.90 y un error tipo 1 de 0.01 utilizaremos la fórmula para proporciones en poblaciones finitas.

$$n = \frac{Z_{\alpha}^2 N p q}{e^2 (N - 1) + Z_{\alpha}^2 p q}$$

En donde

z alfa: 1.65 (para un poder muestral de 0.90)

N= 120

p=0.05

q= 1-p

e= 0.01

Se requiere una muestra de 118 pacientes los cuáles serán aleatorizados utilizando un software de estadística, específicamente Excel.

10.6 Descripción operacional de las variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de Variable	Escala de medición
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento del estudio	Años cumplidos	Cuantitativa continua	Razón
Género	Concepto que distingue entre hombre y mujer	1. Masculino 2. Femenino	Cuantitativa dicotómica	Nominal
Severidad de <i>miastenia gravis</i>	Clasificación de la Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) por severidad de afección	I. Ocular II. Debilidad leve más allá de ocular. IIa. Predominio en extremidades y/o axial IIb. Predominio orofaríngeo o musculatura respiratoria III. Debilidad moderada más allá de ocular. IIIa. Predominio en extremidades y/o axial IIIb. Predominio orofaríngeo o musculatura respiratoria IV. Debilidad severa más allá de ocular. IVa. Predominio en extremidades y/o axial IVb. Predominio orofaríngeo o musculatura respiratoria V. Paciente intubado.	Cuantitativa jerárquica	Nominal
Tiempo en vigilancia Hiperplasia tímica	Tiempo que ha estado en seguimiento por consulta externa de neurología CMN 20	Años en seguimiento	Cuantitativa continua	Razón

	de Noviembre			
Ptosis timoma	Caída del párpado >1.5mm por debajo del limbo corneal superior	1. Presente 2. Ausente	Cuantitativa dicotómica	Nominal
Diplopía Neoplasia extratimica	Visión doble	1. Presente 2. Ausente	Cuantitativa dicotómica	Nominal
Anticuerpos vs AchR (agregar a abreviaturas)	Proteína inmunológica con afinidad exclusiva para el receptor de acetilcolina	1. Presente 2. Ausente	Cuantitativa dicotómica	Nominal

10.8 Técnicas y procedimientos empleados

1. Se realizará una búsqueda en el sistema electrónico SIAH del CMN 20 de Noviembre de los pacientes atendidos con el diagnóstico de miastenia gravis en el servicio de neurología.
2. Revisión y selección del expediente electrónico de los pacientes tratados por *miastenia gravis* en el servicio de neurología del CMN 20 de Noviembre que estén completos.
3. Vaciamiento en una hoja de cálculo (Excel®) de los datos encontrados en el expediente clínico.
4. Análisis estadístico de las variables en el programa SPSS.

10.9 Procedimiento y análisis estadístico

La información recolectada se analizará con estadística descriptiva de acuerdo con métodos convencionales. Los datos evaluados en escala nominal (observaciones cualitativas) se describirán en términos de porcentajes o proporciones. Además, la información se resumirá en tablas de frecuencia y se elaboraron gráficas fragmentarias (de pastel) o bien, gráficas de barras. Los datos evaluados en escala numérica (observaciones cuantitativas) se describirán en términos de porcentajes o proporciones, media aritmética (promedio) y desviación estándar. La información se resumirá en tablas de frecuencia y se representará visualmente con histogramas de frecuencia y gráficas de caja y líneas.

Las pruebas de contraste estadístico se realizarán con prueba de Pearson en caso de variables cuantitativas y, en caso de variables cualitativas se utilizará prueba de Chi²

Se considerará un valor $p < 0.05$ como indicativo de significancia estadística y la totalidad del análisis se realizará con el software SPSS.

11.- ASPECTOS ÉTICOS

Los investigadores confirmamos que la revisión de los antecedentes científicos del proyecto justifican su realización, que contamos con la capacidad para llevarlo a buen término, nos comprometemos a mantener un estándar científico elevado que permita obtener información útil para la sociedad, a salvaguardar la confidencialidad de los datos personales de los participantes en el estudio, pondremos el bienestar y la seguridad de los pacientes sujetos de investigación por encima de cualquier otro objetivo, y nos conduciremos de acuerdo a los estándares éticos aceptados nacional e internacionalmente según lo establecido por la Ley General de Salud, Las Pautas Éticas Internacionales Para la Investigación y Experimentación Biomédica en Seres Humanos de la OMS, así como la Declaración de Helsinki y los lineamientos establecidos por las normas oficiales mexicanas NOM04 y NOM012 de la Secretaria de Salud.

12.- CONFLICTOS DE INTERESES

Ninguno.

13.- CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD

Considerando que únicamente se hará recolección de información del expediente clínico, no existe ningún riesgo para el paciente, el estudio se ajustará al reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación en Salud", Título segundo, Capítulo 1, Art. 17, referente a una "investigación sin riesgo" ya que se trata de un estudio que contempla investigación documental retrospectiva.

14.- PERSPECTIVAS

Con la información que este estudio epidemiológico aporte a nuestro servicio se sentarán las bases para nuevos estudios epidemiológicos a largo plazo, que puedan ser representativos de la población mexicana. De igual manera se aportará nueva evidencia de la relación de estas patologías en población mexicana, que permitirá generar políticas de salud pública encaminadas a la detección de esta población de riesgo para dar tratamiento y seguimiento oportuno.

15.- DIFUSIÓN

Los resultados del estudio/tesis se presentarán en el Congreso de la Academia Mexicana de Neurología 2020 y se publicará en la revista Mexicana de Neurociencias.

16.- RESULTADOS

Análisis descriptivo.

Durante el periodo de estudio contemplado en la metodología de este trabajo, recopilamos la información de 120 pacientes con diagnóstico de Miastenia Gravis que cumplieron con los criterios de inclusión.

De estos, el 54.62% (n= 65) fueron mujeres, y el 45.38% (n=54) fueron hombres. Con una relación de 1: 1.2. En cuanto a la edad de diagnóstico, se encontró una media de 46.08 años (\pm 17.52), con rangos que van desde los 6 años a los 80.

Para determinar la gravedad de la enfermedad al momento del diagnóstico se utilizaron dos clasificaciones, la Clasificación de Osserman para Miastenia Gravis, y la Clasificación de la MGFA. Se encontró que el 14.29% (n=17) presento una puntuación de 1, reportado como debilidad exclusivamente ocular, el 40.34% (n=48) se clasificaron como Miastenia leve, el 31.93% (n=38) se clasificaron como moderada, y el 13.45% (n=16) se clasifico como grave. No hubo sujetos con puntuación MGFA de 5.

En la gráfica 1 se representa desglosado la clasificación clínica reportada.

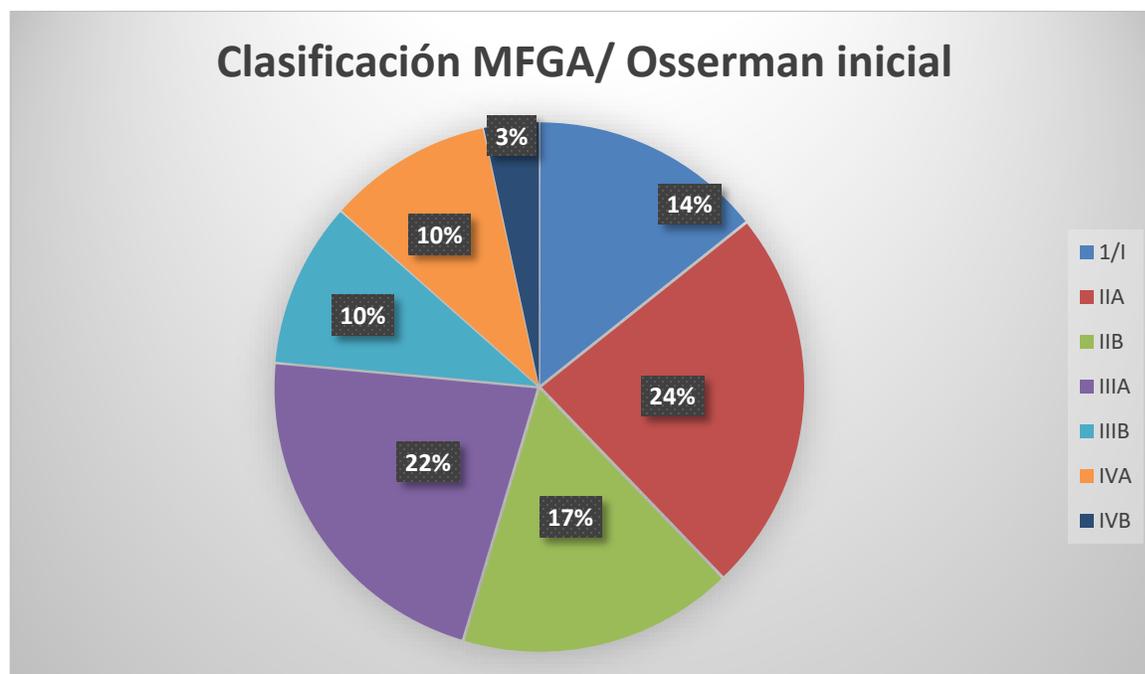


Ilustración 1. Clasificación MFGA/ Osserman inicial

De igual manera, se registró la clasificación actual de estos pacientes en seguimiento, encontramos que el 41.23% (n=47) presenta una clasificación exclusivamente ocular, de estos 2 sujetos se reportaron sin síntomas, el 56.14% (n=64) presento una clasificación leve, y el 2.63% (n=3) una clasificación moderada, no se registraron pacientes severos o graves.

En la gráfica 3 se representa desglosada la clasificación clínica reportada.

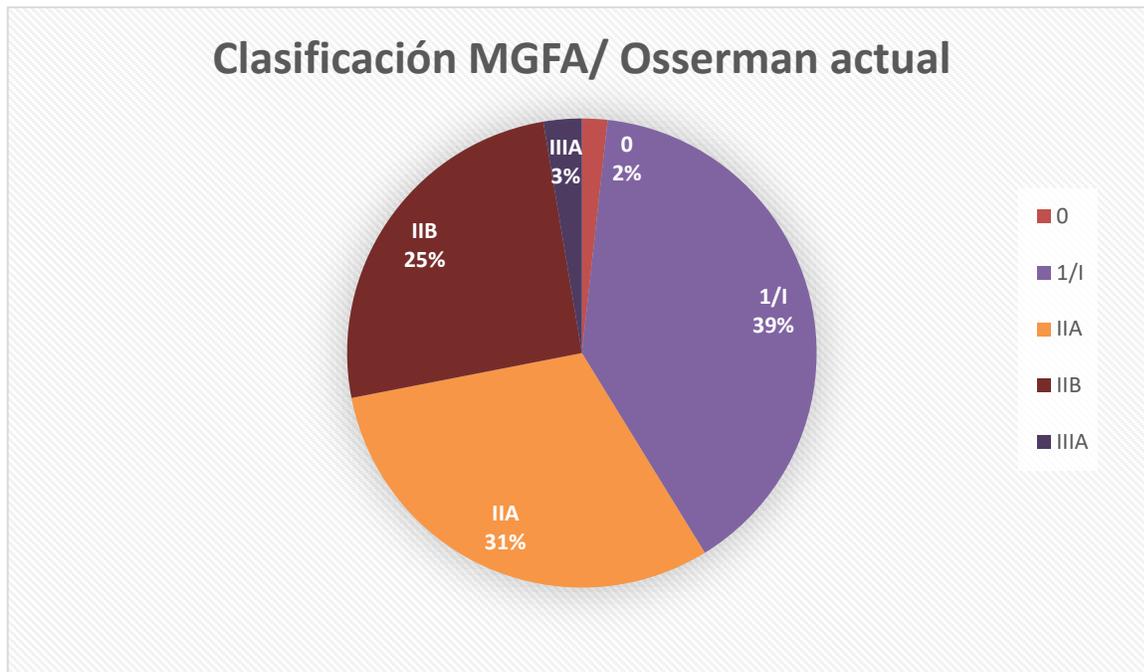


Ilustración 2. Clasificación MGFA/ Osserman actual

Se evaluó el tiempo de seguimiento en la consulta externa de los pacientes estudiados, se encontró una media de 10.68 años (± 6.85), con rangos desde 1 hasta los 22 años.

Se registraron de igual manera los síntomas oculares presentes como ptosis y diplopía, se encontró que el 30.77% de los pacientes no presentaron ninguno de estos síntomas, el 10.26% presento ptosis palpebral, y el 58.97% presentó algún grado de Ptosis y diplopía asociada. Ningún paciente presentó diplopía de manera aislada.

De los pacientes estudiados se obtuvieron datos de estudios de anticuerpos anti receptor de Acetilcolina en 100 de los pacientes en total, encontramos que el 69% (n=69) de estos dio positivo para la presencia de los anticuerpos, y el 31% (n=31) dio negativo.

De igual manera se busco la presencia de la prueba de estimulación repetitiva. Aquí observamos que, de 109 pacientes reportados con la prueba, en el 97.25% (n=106) fue positiva, y en el 2.75% (n=3) fue negativa.

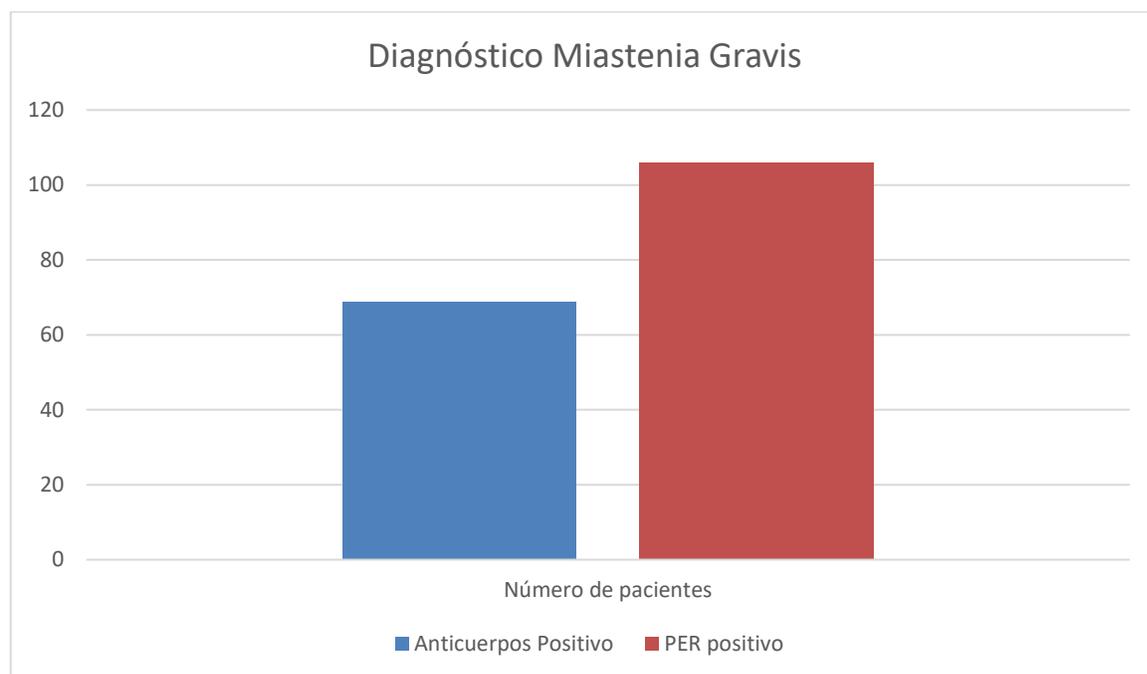


Ilustración 3. Métodos diagnósticos de Miastenia Gravis

Un dato que observamos en relación a los pacientes fue en cuantos se hizo diagnóstico de timoma, encontramos que en el 20% (n=24) se diagnosticaron con algún tipo de anomalía tímica, mientras que en el 80% (n=96) no se realizó el diagnóstico. Dentro de los tipos de anomalía, el más común de todos fue la hiperplasia folicular en un 11.67% (n=14); Timoma adiposo en 3.33% (n=4), de tipo desconocido en 3.33% (n=4), carcinoma tímico en el 0.83% (n=1), y el 0.83% (n=1) de tipo mixto.

Al 56.66% (n=68) se les practicó timectomía como parte del abordaje de la enfermedad.

De igual manera se registró la presencia o ausencia de enfermedad tiroidea. El 18.33% (n=22) presentó alguna alteración en la glándula tiroidea, de predominio hipotiroidismo en el 17.5% (n=21), e hipertiroidismo en el 0.83% (n=1).

Se buscó antecedentes de neoplasias en los pacientes, con un 5.83% (n=7) positivo para distintas neoplasias, entre ellas la más frecuente la neoplasia de mama en un 1.66% (n=2), seguido de

Cordoma 0.83% (n=1), Cáncer laríngeo 0.83% (n=1), Metástasis de Timoma 0.83% (n=1), Carcinoma epidermoide 0.83% (n=1) y Disgerminoma 0.83% (n=1).

Tabla 1. Variables estudiadas.

Variable	% (n)
Timoma	20% (24)
Timectomia	56.66% (68)
E. Tiroidea	18.33% (22)
Cáncer	5.83% (7)

Tratamientos empleados.

De los pacientes estudiados, se le administro esteroide al 9.17% (n=11), con una dosis media de 24.09mg (± 22.22), con dosis entre los 5 y los 60mg.

En cuanto al tratamiento con inmunomoduladores, se utilizo Azatioprina en el 58.33% (n=70), con una dosis media de 105.14mg (± 37.23) con rangos de 25 a 200mg. El Micofenolato se utilizó en el 2.5% (n=3), el Rituximab en el 4.17% (n=5).

En cuanto al uso de inmunoglobulina, se encontró que en el 12.5% (n=15) se utilizo. En el 6.67% (n=8) fue de manera mensual, 3.33% (n=4) de manera bimensual, y en el 2.5% (n=3) de manera trimensual.

En el uso de inhibidores de acetilcolinesterasa, se utilizo en los pacientes Piridostigmina, en el 98.33% (n=118), con una dosis media de 67.17mg, (± 22.93), con rangos de los 15 a los 120mg.

Tabla 2. Tratamientos empleados

Tratamiento	%(n)	Dosis (s.d.)
Esteroides	9.17% (11)	24.09mg (± 22.22)
Azatioprina	58.33% (70)	105.14mg (± 37.23)
Micofenolato	2.5% (3)	
Rituximab	4.17% (5)	
Inmunoglobulina	12.5% (15)	
Piridostigmina	98.33% (118)	67.17mg, (± 22.93)

En el análisis de variable realizamos pruebas de correlación, mediante prueba de chi cuadrada para las variables cualitativas, y prueba de Pearson para las cuantitativas.

Se realizaron pruebas de asociación para la presencia de timoma en pacientes con miastenia Gravis. No encontramos correlación entre esta y el sexo, la presencia de anticuerpos positiva, la prueba de estimulación repetida positiva, La presencia de timectomia, de enfermedades tiroideas, oncológicas, el tratamiento con Azatioprina, Piridostigmina, inmunoglobulina, Rituximab,

Encontramos correlación significativamente estadística entre la clasificación MGFA inicial y la presencia de timoma ($p < 0.05$); así como la presencia de tratamiento con esteroide y Micofenolato ($p < 0.05$).

Tabla 3. Asociación entre presencia de timoma y variables

	Asociación	P
Clasificación MGFA inicial	8.6182	0.035
Tratamiento con esteroide	5.1800	0.023
Tratamiento con Micofenolato	12.3077	0.000

17.- DISCUSION

De los resultados previamente obtenidos, podemos observar que, de los pacientes estudiados, una proporción de estos presenta anomalías tímicas, sin embargo, esto difiere de lo encontrado en la literatura, donde se reporta alrededor de un 80%. Dentro de los pacientes con las anomalías tímicas, encontramos igual menor proporción en las alteraciones reportadas en relación a la literatura.

Esto se puede explicar en parte por un sesgo en el muestreo de recolección de pacientes, al tratarse de una población específica de estudio, de un hospital de tercer nivel, varios casos compatibles con lo ya descrito se atendieron en niveles de salud generales.

Podemos observar que la gravedad de la enfermedad al momento del diagnóstico se encuentra la gran mayoría en un estadio leve a moderado, y que, en la evaluación actual, o el control longitudinal, tenemos una mejoría al encontrar a la mayoría en estado exclusivamente oculares, sin síntomas o en estadios leves.

En el análisis de asociación de la variable dependiente, en este caso la clasificación inicial, encontramos que existe una asociación fuerte entre el estadio de la enfermedad y la presencia de alteraciones tímicas.

Esto lo podemos relacionar directamente al tiempo de seguimiento promedio de los pacientes, el cual es un tiempo de 10 años.

En cuanto a los criterios diagnósticos, encontramos que existen dos criterios principales para este, la prueba con anticuerpos positivos y la prueba de estimulación repetitiva positiva. Aunque no contamos con la totalidad de los pacientes con ambos estudios, podemos ver que en la gran mayoría tenemos la prueba de anticuerpos positiva, así como casi en todos la PER positiva. Esto concuerda con estudios previos de la literatura, donde refieren la presencia de anticuerpos positiva del 14 al 70%, dependiendo el momento de captación.

Sabemos que igual que la afectación al timo, puede haber alteraciones tiroideas en estos pacientes. Encontramos las alteraciones en un porcentaje distinto a lo reportado en la literatura, una vez más, esto está relacionado al tipo de muestreo que se realiza en una población específica.

En cuanto a los tratamientos, observamos que en un pequeño porcentaje de pacientes se utilizó esteroides en el tratamiento de estos pacientes. Se reportó una dosis promedio de 24mg de prednisona, lo cual es concordante en las guías de tratamiento como dosis meta para control de la miastenia Gravis.

La gran mayoría de los pacientes estuvieron tratados con inhibidores de la acetilcolinesterasa, con dosis promedio de 67mg, lo cual es concordante en la literatura de las dosis estándar.

Dentro de los inmunomoduladores más utilizados encontramos a la Azatioprina, con una dosis promedio de 105mg, esto está descrito aunado con el uso de esteroide (prednisona) para control y prevención de las crisis miasténicas.

El uso de inmunoglobulina se reserva para los tratamientos de crisis miasténicas, utilizado en el 12.5% de los pacientes estudiados, esto concuerda con lo reportado en la literatura, donde reporta que alrededor del 15% de las pacientes presentarán crisis miasténicas durante los primeros dos años de la enfermedad, y que estos requerirán de la administración de la inmunoglobulina.

En las análisis de variable, encontramos asociaciones significativas entre la presencia de timoma y el uso de la prednisona y el Micofenolato, esto lo podemos explicar debido a que en los pacientes que presentan alteraciones tímicas hasta en un 50% presentan diagnóstico de Miastenia Gravis. Y en el tratamiento de la misma se utilizan esteroides e inmunomoduladores como agentes para el tratamiento de la prevención de recaídas.

Podemos observar en los tratamientos asociaciones fuertes relacionadas al uso de esteroides y Micofenolato en los pacientes con la presencia de alteraciones tímicas;

Dentro de las fortalezas de este estudio podemos mencionar que existe un buen número de muestra, que esto es una ventaja para hacer inferencias estadísticas con una población de características específicas como la nuestra.

Dentro de las limitaciones podemos observar que, por el tipo de población estudiada, puede existir un sesgo de selección, y que por esto en varias variables descritas tuviéramos resultados no concordantes con estudios previos.

18. CONCLUSIONES

De lo anterior, podemos concluir que:

-En el CMN “Hospital 20 de Noviembre” se encuentran con menores porcentajes de anomalías tímicas, diferente de lo referido a la literatura.

-La población estudiada en particular en este estudio difiere en porcentajes de comorbilidades según lo reportado en la literatura, esto puede ser explicado por las características de la institución donde se realiza el estudio. Encontramos que no existen asociaciones entre las alteraciones tímicas y estas.

-Los tratamientos referidos en el estudio concuerdan a lo referido en la literatura, con buenos índices de recuperación y están relacionados directamente a la aparición de alteraciones tímicas.

9.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Meriggioli M, Sanders D. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. *Lancet Neurol* 2009;8:475–90.
- [2] Dalmau J, Rosenfeld M. Update on paraneoplastic neurologic disorders. *Community Oncol* 2010;7:219–24.
- [3] Citterio A, Beghi E, Millul A, Evoli A, Mantegazza R, Antozzi C, et al. Risk factors for tumor occurrence in patients with myasthenia gravis. *J Neurol* 2009;256:1221–7.
- [4] Monden Y, Uyama T, Kimura S, Taniki T. Extrathymic malignancy in patients with myasthenia gravis. *Eur J Cancer* 1991;27:745–7.
- [5] Evoli A, Batocchi AP, Tonali P, Marciano M. Risk of cancer in patients with myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 1998;841:742–5.
- [6] Carsons S. The association of malignancy with rheumatic and connective tissue diseases. *Semin Oncol* 1997;24:360–72.
- [7] Levin N, Abramsky O, Lossos A, Karussis D, Siegal T, Argov Z, et al. Extrathymic malignancies in patients with myasthenia gravis. *J Neurol Sci* 2005;237:39–43.
- [8] Papatestas AE, Osserman KE, Kark AE. The relationship between thymus and ocnogenesis: a study of the incidence of nonthymic malignancy in myasthenia gravis. *Br J Cancer* 1971;15:635–45.
- [9] Cavalcante P, Bernasconi P, Mantegazza R. Autoimmune mechanisms in myasthenia gravis. *Current Opinion in Neurology* 2012;25:621–9.
<https://doi.org/10.1097/WCO.0B013E328357A829>.
- [10] Juel VC, Massey JM. Myasthenia gravis. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2007;2.
<https://doi.org/10.1186/1750-1172-2-44>.
- [11] Berrih-Aknin S. Myasthenia Gravis: Paradox versus paradigm in autoimmunity. *Journal of Autoimmunity* 2014;52:1–28. <https://doi.org/10.1016/J.JAUT.2014.05.001>.
- [12] Gilhus NE. Myasthenia Gravis. *New England Journal of Medicine* 2016;375:2570–81.
<https://doi.org/10.1056/NEJMRA1602678>.
- [13] Álvarez-Velasco R, Gutiérrez-Gutiérrez G, Trujillo JC, Martínez E, Segovia S, Arribas-Velasco M, et al. Clinical characteristics and outcomes of thymoma-associated myasthenia gravis. *European Journal of Neurology* 2021;28:2083–91.
<https://doi.org/10.1111/ENE.14820>.
- [14] Y L, Y X, X T, H H, X H, M C, et al. Thymic neoplasms patients complicated with

- bronchiectasis: Case series in a Chinese hospital and literature review. *Thoracic Cancer* 2019;10:791–8. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.13000>.
- [15] F P, SV G, M E, E P, DM B. Outcome measures and treatment effectiveness in late onset myasthenia gravis. *Neurological Research and Practice* 2020;2. <https://doi.org/10.1186/S42466-020-00091-Z>.
- [16] A L, R R, M M, A DR, F M, M L, et al. Gene-Specific Methylation Analysis in Thymomas of Patients with Myasthenia Gravis. *International Journal of Molecular Sciences* 2016;17. <https://doi.org/10.3390/IJMS17122121>.
- [17] Z S, E S, G B, Y S. Malignancies in autoimmune rheumatic diseases - a mini-review. *Gerontology* 2011;57:3–10. <https://doi.org/10.1159/000314634>.
- [18] Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Clarke A. Malignancy and autoimmunity. *Current Opinion in Rheumatology* 2006;18:129–34. <https://doi.org/10.1097/01.BOR.0000209423.39033.94>.
- [19] KE S, E B, J A. Malignant lymphomas in autoimmunity and inflammation: a review of risks, risk factors, and lymphoma characteristics. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention : A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 2006;15:2069–77. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-06-0300>.
- [20] D G, N B, T N, M P. Lifetime course of myasthenia gravis. *Muscle & Nerve* 2008;37:141–9. <https://doi.org/10.1002/MUS.20950>.
- [21] Wakata N, Sugimoto H, Nomoto N, Konno S, Nakazora H, Nemoto H, et al. Extrathymic tumors in patients with myasthenia gravis: A 35-year retrospective study. *Neurologist* 2006;12:53–5. <https://doi.org/10.1097/01.NRL.0000195828.36108.C3>.
- [22] Owe JF, Daltveit AK, Gilhus NE. Does myasthenia gravis provide protection against cancer? *Acta Neurol Scand* 2006;183:33–6.
- [23] SM G, A R, R P, SY K, M B, O L, et al. A population-based assessment of mortality and morbidity patterns among patients with thymoma. *International Journal of Cancer* 2011;128:2688–94. <https://doi.org/10.1002/IJC.25583>.
- [24] LB T, JD B, WD T. Second primary cancers after thymoma. *International Journal of Cancer* 2003;107:868–70. <https://doi.org/10.1002/IJC.11480>.
- [25] JS W, KB W, R G, G B, F A, M D-W, et al. Association between thymoma and second neoplasms. *JAMA* 2000;283:1142–3. <https://doi.org/10.1001/JAMA.283.9.1142>.
- [26] RG A, J W, TR C. Risk of cancer in inflammatory bowel disease treated with azathioprine: a UK population-based case-control study. *The American Journal of Gastroenterology*

- 2010;105:1604–9. <https://doi.org/10.1038/AJG.2009.745>.
- [27] A C, E B, A M, A E, R M, C A, et al. Risk factors for tumor occurrence in patients with myasthenia gravis. *Journal of Neurology* 2009;256:1221–7. <https://doi.org/10.1007/S00415-009-5091-9>.
- [28] HK M-H, A M. Thymoma. *Current Opinion in Oncology* 2000;12:426–33. <https://doi.org/10.1097/00001622-200009000-00007>.
- [29] Liu CJ, Chang YS, Teng CJ, Chen TJ, Ou SM, Tzeng CH, et al. Risk of extrathymic cancer in patients with myasthenia gravis in Taiwan: a nationwide population-based study. *Eur J Neurol* 2012;19:746–51.
- [30] Ehrenfeld M, Abu-Shakra M, Buskila D, Shoenfeld Y. The dual association between lymphoma and autoimmunity. *Blood Cells Mol Dis* 2001;27:750–6.
- [31] Fraser AG, Orchard TR, Robinson EM, Jewell DP. Long-term risk of malignancy after treatment of inflammatory bowel disease with azathioprine. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1125–32.
- [32] Marcen R, Pascual J, Tato AM, Teruell JL, Villafruela JJ, Fernandez M, et al. Influence of immunosuppression on the prevalence of cancer after kidney transplantation. *Trans Proc* 2003;35:1714–6.
- [33] MC L, TH H, HN C, LW L, PL C, HM T, et al. Molecular profiling of thymoma with myasthenia gravis: Risk factors of developing myasthenia gravis in thymoma patients. *Lung Cancer (Amsterdam, Netherlands)* 2020;139:157–64. <https://doi.org/10.1016/J.LUNGCAN.2019.11.007>.
- [34] D G, N B, T N, M P. Lifetime course of myasthenia gravis. *Muscle & Nerve* 2008;37:141–9. <https://doi.org/10.1002/MUS.20950>.
- [35] ZF M, XA M, C Q, YR L, TC OH. Course and prognosis of myasthenia gravis: a systematic review. *European Journal of Neurology* 2010;17:913–21. <https://doi.org/10.1111/J.1468-1331.2010.03017.X>.
- [36] J D-M, R R-G, I I. Treatment strategies for myasthenia gravis. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2009;10:1329–42. <https://doi.org/10.1517/14656560902950619>.

20.- ANEXOS

ANEXO 1

AUMN850206/02	ABUNDIS MUÑOZ NAYELI	FEMENINO	34 A
AORM840926/01	ACOSTA RENDON JOSE MANUEL	MASCULINO	35 A
LADC601207/07	AGUILAR LAURELES LUIS ALBERTO	MASCULINO	34 A
VALM530105/03	AGUIRRE SAENZ MARIA VICTORIA	FEMENINO	59 A
MAAC571104/03	ALCANTARA REYNOSO MARIA AMPARO	FEMENINO	65 A
AEMM640729/02	ALEJANDRE MEJIA MARTHA BEATRIZ	FEMENINO	56 A
AEGR420403/04	ALEMAN GONZALEZ ROBERTO	MASCULINO	77 A
CAPJ610803/03	ARELLANO ZAYAS KATYA ABIGAIL	FEMENINO	45 A
AEZL591219/04	AREVALO ZAVALA LAURA	FEMENINO	60 A
AIAK800323/02	ARIAS AGUILAR KAREN	FEMENINO	38 A
AUCV610512/04	ASTUDILLO CARBAJAL VICTOR HUGO	MASCULINO	58 A
BAGM590816/04	BALTAZAR GALICIA MINERVA	FEMENINO	59 A
BAGL740212/01	BARRERA GUZMAN LUIS ALBERTO	MASCULINO	46 A
BARN580622/04	BAZAVILVAZO RODRIGUEZ NORMA	FEMENINO	60 A
BERL630422/02	BERNAL RIOS LUZ ANGELICA	FEMENINO	56 A
CARM620223/02	CABRERA RAMIREZ MARTHA	FEMENINO	58 A
CAGX480417/04	CAMACHO GARCIA ANICETO	MASCULINO	70 A
CARA470125/04	CAMPOS RIVAS ANGELA	FEMENINO	73 A
CAGS830702/02	CAREAGA GUTIERREZ SHEILA	FEMENINO	37 A
CAHE500914/04	CARLOS HERNANDEZ ESPERANZA	FEMENINO	69 A
CABO560705/01	CASARRUBIAS BAUTISTA OSCAR	MASCULINO	62 A
CAHV590801/02	CHAVEZ HERNANDEZ VERONICA	FEMENINO	59 A
MAFC430104/03	CHAVEZ RODRIGUEZ MARIA DE JESUS	FEMENINO	71 A
CASE500819/04	CHAVEZ SANDOVAL J. ENCARNACION	MASCULINO	68 A
COGM500319/04	CORTES GODINEZ MARIO	MASCULINO	68 A
AEOA510301/03	CRUZ HERNANDEZ MA DEL CARMEN	FEMENINO	56 A
ROPJ480624/03	CUEVAS FLORES JACOBO	MASCULINO	71 A
CUHG491011/04	CUEVAS HERNANDEZ GERARDO	MASCULINO	70 A
CUCR640404/08	CUTZ LARA KATIA ZULEIMA	FEMENINO	27 A
CUDE670625/08	DE LA CRUZ SANCHEZ MARISOL	FEMENINO	19 A
OFUL570508/01	DE LA O FERNANDEZ ULISES	MASCULINO	61 A
DEUM470613/04	DELGADO URIOSTEGUI MARIA	FEMENINO	72 A
DICE521207/04	DIAZ CRIOLLO EL VIA	MASCULINO	66 A
DIRR500831/08	DIAZ DAMIAN ELIZABETH	FEMENINO	34 A
AURR500510/03	DIAZ MARTINEZ FERNANDO	MASCULINO	65 A
EERE591024/02	ESPEJEL ROSAS EUGENIA ROSARIO	FEMENINO	59 A
EICG331126/04	ESPINAL Y CALDERON GLORIA	FEMENINO	86 A
AOCL600101/07	FLORES ALONSO DANIEL	MASCULINO	31 A
FOGM540205/04	FLORES GUTIERREZ MIGUEL ANGEL	MASCULINO	66 A
ROGM540911/03	FLORIAN MORALES SONIA	FEMENINO	61 A
GAPG590905/02	GALICIA PEREZ MARIA GUADALUPE	FEMENINO	60 A

GACL360825/04	GANDARILLA CORRAL LUIS	MASCULINO	82 A
GOMJ530716/04	GOMEZ MARTINEZ JAVIER	MASCULINO	67 A
GOJF540518/04	GONZALEZ JUAREZ FRANCISCO	MASCULINO	64 A
GUEN430715/04	GUERRERO ENRIQUE	MASCULINO	76 A
HELA620711/05	HERAS SOTELO ROGELIO	MASCULINO	83 A
GULG580905/03	HERNANDEZ JOSEFINA	FEMENINO	49 A
HEAE670407/04	HERNANDEZ AMBROSIO EPIFANIO	MASCULINO	51 A
HELT770516/05	HERNANDEZ ARRIOLA VENANCIO	MASCULINO	66 A
HECG540929/04	HERNANDEZ CORTEZ GUEDELIA	FEMENINO	64 A
MAMJ610416/01	HERNANDEZ JOSEFINA	FEMENINO	A
BOQM590419/03	HERNANDEZ MEJIA MARIA DOLORES	FEMENINO	55 A
OOPF750509/08	HERNANDEZ ONOFRE GABRIELA DEL ROSARIO	FEMENINO	24 A
HEVE440708/04	HERNANDEZ VARILLAS EDGARDO GUSTAVO	MASCULINO	74 A
HEDF531014/04	HERRERA DOMINGUEZ FERNANDO	MASCULINO	66 A
HEML370525/04	HERRERO Y MONCADA MARIA LUISA	FEMENINO	82 A
HIAL730329/02	HILERIO ALFARO LUCILA	FEMENINO	46 A
IARV490711/04	ISLA RUANO MARIA VIRGINIA	FEMENINO	71 A
IALI800424/01	ISLAS LERMA ISRAEL	MASCULINO	38 A
JAPM680418/04	JASSO PARRA MARIA MICAELA	FEMENINO	52 A
JICN551119/02	JIMENEZ CELAYA NOEMI	FEMENINO	63 A
JIFA420901/04	JIMENEZ FIESCO AURORA	FEMENINO	77 A
JIAE850108/05	JIMENEZ HERNANDEZ CESAREO	MASCULINO	65 A
AALR601217/06	LIMON CORTES MARGARITA	FEMENINO	84 A
IUGP590321/03	LOPEZ IBARRA FRANCISCO JESUS	MASCULINO	64 A
LOFB701006/01	LOYOLA FRINEO BRUNO	MASCULINO	49 A
MACA461005/04	MALDONADO CONTRERAS MA. DE LOS ANGE	FEMENINO	72 A
MADJ560601/01	MALDONADO DIAZ JUAN	MASCULINO	63 A
HEMJ800925/06	MALDONADO GOMEZ VIRGINIA	FEMENINO	58 A
MASR341102/04	MARIN Y SANDOVAL JOSE RODOLFO	MASCULINO	85 A
MAPD841021/01	MARQUEZ POSADAS DANIEL	MASCULINO	34 A
MABL650830/04	MARTINEZ BOTELLO LAURA	FEMENINO	54 A
MACH510402/04	MARTINEZ COSS HECTOR	MASCULINO	67 A
MAGM820910/02	MARTINEZ GASCA MIRIAM NELLY	FEMENINO	37 A
DEMN761128/06	MARTINEZ GUERRERO BLANCA PATRICIA	FEMENINO	57 A
MAMA630807/07	MARTINEZ MARTINEZ AARON	MASCULINO	18 A
MERE481107/04	MEDINA RAMIREZ ERNESTINA SOLEDAD	FEMENINO	70 A
MESM730613/02	MELCHOR SANTOS MINERVA	FEMENINO	47 A
MONG480916/04	MOCTEZUMA NAJERA JOSE GUADALUPE	MASCULINO	70 A
MOMP590319/04	MOLINA MENENDEZ MARIA DEL PILAR	FEMENINO	61 A
MOSR521113/04	MORANTE SANTAOLAYA RAUL	MASCULINO	66 A
NABD821107/02	NARVAEZ BEDOLLA DIANA PAMELA	FEMENINO	37 A
NAMA761203/02	NAVA MORALES ANAVEY	FEMENINO	42 A
OECY781219/02	OLVERA CRUZ YOLANDA	FEMENINO	41 A

OONE540103/04	OROZCO NIÑO ESTHELA	FEMENINO	65 A
OEEE390715/04	ORTEGA ESPINOSA JOSE ENRIQUE	MASCULINO	80 A
OESL530520/04	ORTEGA SANCHEZ MARIA DE LA LUZ	FEMENINO	65 A
PALE730122/02	PACHECO LAMA ESMERALDA	FEMENINO	46 A
LIPD860715/06	PALAFX PEREZ MARIA ELVIRA	FEMENINO	59 A
MOHL590828/03	PELAEZ ORTEGA BARCENA ALEJANDRO IGNACIO	MASCULINO	64 A
PEVF500402/04	PEREZ VEGA FELIPE ALBERTO	MASCULINO	69 A
PEEE690504/02	PESCADOR ESPITIA ESPERANZA	FEMENINO	50 A
POCF340922/04	PORTILLO DEL CASTILLO FERNANDO	MASCULINO	85 A
RACH450924/01	RAMIREZ CASTAÑON HECTOR PEDRO	MASCULINO	73 A
CAFE530618/03	RAMIREZ CORTES MARIA SOLEDAD	FEMENINO	63 A
REME551127/04	REYES MARTINEZ ELISINDA DEL CARMEN	FEMENINO	63 A
REPE600420/04	REYES PIÑA ELSA BEATRIZ	FEMENINO	59 A
CARK840830/06	REYNA JUANA	FEMENINO	66 A
ROCA381004/04	RODRIGUEZ MARIA DEL CARMEN	FEMENINO	81 A
ROVJ541029/04	RODRIGUEZ VARGAS J. GUADALUPE	MASCULINO	64 A
ROGS820718/02	ROJAS GALLARDO SOCORRO	FEMENINO	36 A
LOCR540508/03	RUIZ ANAYA ANTONIO	MASCULINO	68 A
RURG750709/05	RUIZ MONCIBAIZ PEDRO MARIO	MASCULINO	74 A
SACM511115/04	SABANES CORTES MARGARITA MARIA	FEMENINO	68 A
SACM861015/05	SALINAS RESENDIS PRUDENCIO	MASCULINO	59 A
GACA640508/03	SANCHEZ MIRANDA SAMUEL	MASCULINO	56 A
SAOJ540524/01	SANCHEZ OCHOA JESUS CARLOS	MASCULINO	65 A
SAOD600203/02	SANDOVAL OSUNA DOMITILA	FEMENINO	59 A
SACH690524/01	SANTIAGO CHAVEZ HECTOR	MASCULINO	50 A
SAPA801215/05	SANTOS GONZALEZ ROBERTO	MASCULINO	65 A
SASK890722/02	SANTOS SANCHEZ KATHERINE MARISOL	FEMENINO	30 A
MENM730923/03	SILVA ALBERTO NANCY GUADALUPE	FEMENINO	26 A
SIRD480205/04	SILVA RUIZ DANIEL	MASCULINO	71 A
SOG900220/02	SOTELO GONZALEZ MARIA ELIZABETH	FEMENINO	A
MAMR820414/03	TAPIA ROSAS DALIA JATZIRI	FEMENINO	34 A
VAGT610515/04	VALDES GOVEA MARIA TERESA	FEMENINO	57 A
VAHC620811/01	VARGAS HERNANDEZ CARLOS	MASCULINO	57 A
VEGS650811/02	VELASCO GARCIA SUSANA MYRNA	FEMENINO	53 A
VEHE530803/02	VELASCO HERNANDEZ ESTELA	FEMENINO	66 A
VEAF660529/05	VELAZQUEZ GOMEZ DIONICIO	MASCULINO	80 A
VEPF910516/02	VELAZQUEZ PALACIO FELISA FREDA MARGARITA	FEMENINO	29 A
VERR670205/02	VELAZQUEZ RUIZ ROSARIO MINERVA	FEMENINO	52 A
VIHN520525/01	VILLANUEVA HIDALGO NOE	MASCULINO	68 A
ZARM560101/02	ZAMORA RENDON MARTA	FEMENINO	63 A