

T450-05

INSTITUTO SUPERIOR DE CIENCIAS MÉDICAS DE LA HABANA  
CENTRO DE ESTUDIOS DE POS GRADO HOSPITAL CLÍNICO QUIRÚRGICO  
“HERMANOS AMEJERAS”

**DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA MIASTENIA GRAVIS  
EN EL HOSPITAL HERMANOS AMEJERAS**

**TESIS PRESENTADA EN OPCIÓN AL GRADO CIENTÍFICO DE  
DOCTOR EN CIENCIAS MÉDICAS**

**AUTOR: Dr. Jesús Pérez Nellar**

**Ciudad Habana**

2004



A Tania, Tito y Gaby

INSTITUTO SUPERIOR DE CIENCIAS MÉDICAS DE LA HABANA  
DE ESTUDIOS DE POS GRADO  
HOSPITAL CLÍNICO QUIRÚRGICO “HERMANOS AMEJERAS”

**DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA MIASTENIA GRAVIS  
EN EL HOSPITAL HERMANOS AMEJERAS**

**TESIS PRESENTADA EN OPCIÓN AL GRADO CIENTÍFICO DE  
DOCTOR EN CIENCIAS MÉDICAS**

**AUTOR:** Dr. Jesús Pérez Nellar  
Profesor Asistente  
Especialista de 2do Grado en Neurología

**TUTOR:** Dr. José A. Llorens Figueroa  
Doctor en Ciencias Médicas  
Profesor Titular  
Especialista de 2do Grado en Cirugía

**Ciudad Habana**  
2004

## **TABLA DE CONTENIDO**

Síntesis	
Agradecimientos	
1. INTRODUCCIÓN	4
1.1 Problemas actuales en el diagnóstico.	5
1.2 Problemas actuales en el tratamiento.	6
1.3 Hipótesis	9
1.4 Objetivos.	10
2. MARCO TEÓRICO	11
2.1 Historia.	11
2.2 Epidemiología.	14
2.3 Manifestaciones Clínicas.	15
2.4 Pruebas de confirmación diagnóstica.	18
2.5 Clasificación.	22
2.6 Inmunopatogenia.	23
2.7 Tratamiento.	25
3. FALSOS NEGATIVOS EN EL DIAGNÓSTICO DE LA MIASTENIA GRAVIS	31
4. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EVOLUCIÓN A LARGO PLAZO DE 217 PACIENTES MI ASTÉNICOS ATENDIDOS EN EL CENTRO DE REFERENCIA DEL HOSPITAL HERMANOS AMEJEIRAS	41
5. ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE LA IMMUNOGLOBULINA INTRAVENOSA Y LA PLASMAFÉRESIS EN EL PERIOPERATORIO DE LA MIASTENIA GRAVIS.	63
6. DISCUSIÓN GENERAL	73
7. CONCLUSIONES	76
8. RECOMENDACIONES	77
Referencias Bibliográficas	78
Bibliografía del autor relacionada con la tesis	95
Anexos	96

## SINTESIS

La Miastenia Gravis (MG) es una enfermedad compleja para la que el Hospital Hermanos Ameijeiras, lugar donde se realizan las investigaciones contenidas en esta tesis, es centro de referencia en Cuba. Se realizó una encuesta para determinar los diagnósticos emitidos con anterioridad a la confirmación de la MG en 109 pacientes. Los errores en el diagnóstico fueron frecuentes, siendo la neurosis el diagnóstico falso más común. Se describen las características clínicas y la evolución a largo plazo de 217 pacientes tratados con timectomía e inmunosupresión, según el protocolo del centro. El 73,7 % de los casos tenía hiperplasia tímica y 13,4 % timomas. En 16 casos existía otra enfermedad autoinmune, su presencia no aumentó las complicaciones secundarias a la timectomía. El estado clínico de los pacientes en el momento del corte evolutivo fue: remisión: 77, remisión farmacológica: 45, mejoría significativa: 70, igual o peor: 5, fallecidos: 11 y desconocido: 9. La intensidad de la enfermedad fue la principal variable relacionada con el pronóstico. Se comparó un grupo de 33 pacientes miasténicos prospectivos tratados con inmunoglobulina intravenosa, con 38 controles históricos tratados con plasmaféresis durante el perioperatorio de la timectomía, ambos procederes fueron comparables en su eficacia, mientras la inmunoglobulina intravenosa tuvo reacciones adversas menos graves. Estas investigaciones han permitido conocer elementos substanciales del diagnóstico y tratamiento de la MG y demuestran la efectividad que tiene el trabajo en equipos interdisciplinarios para la asistencia e investigación en este tema.

## **Agradecimientos**

El autor agradece a las siguientes personas su aporte, sin el cual este trabajo no se hubiera realizado.

### **Tutor:**

Prof. José A Llorens Figueroa.

### **Otros colegas que contribuyeron a las investigaciones contenidas en esta tesis:**

Alfredo Amaro, Idoris Cordero, Ana Margarita Domínguez, Albio Ferrá, Sonia Hernández, Alejandro Negrín, Concepción Ochoa, Nicolás Parisi, Armando Pardo, Margarita Quiala, Andrés Rodríguez, Héctor Roselló.

### **Profesionales que revisaron el manuscrito original e hicieron sugerencias que lo mejoraron:**

José A Cabrera, Maricela Cisneros, Rosa Jiménez, Carlos Santos.

### **Mi familia y amigos cuyo aliento, tolerancia y ayuda han sido vitales.**

## 1. INTRODUCCIÓN

El nombre Miastenia Gravis (MG) se deriva de las palabras griegas *mus* (músculo) y **ασθετική** (debilidad, astenia), mientras *gravis* proviene del latín y significa grave<sup>1</sup>.

La enfermedad se caracteriza por una debilidad fluctuante de ciertos músculos voluntarios, en particular los inervados por los núcleos motores del tronco encefálico. Otras características de interés son la fatiga muscular durante la actividad continuada, con rápida restauración de la potencia después del reposo y mejoría espectacular de la fuerza tras la administración de drogas anticolinesterásicas<sup>2</sup>.

La MG es una enfermedad poco frecuente<sup>3,4</sup>, muchos médicos no tienen la oportunidad de ver un caso en toda su vida profesional. En la década del 60 fallecía un tercio de los pacientes que tenían esta condición, con posterioridad, el reconocimiento de su naturaleza autoinmune, permitió la introducción de diferentes métodos que han reducido la mortalidad a un 5 %<sup>5</sup>.

Esta es una enfermedad con cierta complejidad diagnóstica y terapéutica, que requiere la utilización de recursos costosos para el manejo de los pacientes que la padecen. En nuestro país se ha alcanzado un desarrollo que permite que actualmente muchos casos se beneficien de tratamientos como la timectomía y la inmunoglobulina intravenosa, considerados de avanzada a nivel mundial.

Los enfermos con MG usualmente son atendidos en centros de referencia, que cuentan con los recursos apropiados y donde la observación de un número importante de pacientes permite a los médicos adquirir la experiencia necesaria para su atención adecuada<sup>5</sup>.

El Hospital Hermanos Ameijeiras es un centro de referencia nacional para el diagnóstico y tratamiento de la MG. Desde el año 1989 el autor ha sido el neurólogo de cabecera de más de 400 pacientes miasténicos seguidos sistemáticamente, lo que constituye una cohorte comparable a las más extensas del mundo, con una proporción muy elevada de pacientes timectomizados. Esto le ha permitido acercarse a los problemas actuales en el diagnóstico y tratamiento de esta condición.

### **1.1 Problemas actuales en el diagnóstico de la Miastenia Gravis**

#### *Retardo en el diagnóstico*

Se estima que el ataque autoinmune en la MG ocurre generalmente en los primeros años de evolución, por lo que la efectividad del tratamiento inmunosupresor y la timectomía es mayor si estos métodos se aplican en estadios iniciales <sup>6,7</sup>, sin embargo, con frecuencia el acceso de los pacientes a los centros donde están disponibles estas ventajas se retarda, en ocasiones por dificultades diagnósticas y en otras por criterios de remisión inadecuados.

#### *Falsos Negativos*

Los diagnósticos falsos negativos son muy frecuentes al inicio de la enfermedad<sup>4,8</sup> y exponen al paciente al doble riesgo que significa que no reciba el tratamiento que requiere y que pueda sufrir alguna complicación de tratamientos que se apliquen para condiciones que no presenta. Aunque los errores que conducen a diagnósticos falsos positivos son importantes, no son frecuentes y no constituyen un problema de tanta magnitud como el de los falsos negativos.

### *Identificación de los casos con timomas*

Entre 10 y 15 % de los pacientes con MG tienen un timoma asociado, en estos casos el pronóstico es peor y el tratamiento conlleva cirugía y en algunos casos radioterapia y quimioterapia <sup>9</sup>. Los estudios imagenológicos actuales pueden ignorar hasta un 15 % de los timomas <sup>10,11</sup>, siendo en ocasiones la cirugía el único método capaz de aclarar su existencia. Actualmente varios investigadores buscan marcadores clínicos y asociaciones de variables que puedan predecir la presencia de timomas.

### *Clasificación de los casos*

El clasificar a los pacientes tiene importancia ya que generalmente establece grupos a los que se asignan tratamientos diferentes. La clasificación más conocida y que empleamos habitualmente en la evaluación de nuestros pacientes es la de Osserman y Genkins , que incluye cinco grupos que se identifican por números romanos. Esta clasificación, que se ha utilizado por más de 40 años, ha sido criticada por ser poco precisa la definición de los criterios de inclusión en cada grupo.

Recientemente se ha presentado un nuevo sistema de clasificación por la Academia Americana de Neurología y la Sociedad Americana de Cirugía Torácica <sup>13</sup>, el cual parece ser más completo, aunque aún no ha sido aplicado por un número grande de investigadores y durante un tiempo suficiente como para comprobar su eficacia.

## **1.2 Problemas actuales en el tratamiento de la Miastenia Gravis**

### *Escaros ensayos clínicos controlados*

Sólo dos ensayos adecuadamente controlados se han realizado: uno con ciclosporina <sup>14</sup> y el otro comparando prednisolona con y sin azatioprina <sup>15</sup>. Por tanto, no hay datos basados en la evidencia sobre regímenes de tratamiento óptimos en la MG e incluso no

se ha evaluado la timectomía<sup>16,17</sup>. A la interrogante de ¿Por qué hay tan pocos ensayos terapéuticos?, Kissel y Franklin<sup>5</sup> responden con los siguientes argumentos:

1. La miastenia tiene una prevalencia relativamente baja, por tanto puede ser difícil reclutar suficientes pacientes para un ensayo prospectivo controlado.
2. Los clínicos pueden elegir no referir pacientes con condiciones tratables para estudios, aún si no hay certeza de cuál es el mejor tratamiento.
3. El uso de agentes concomitantes, particularmente drogas anticolinesterásicas, puede ser difícil de controlar.
4. La heterogeneidad clínica, humoral y electrofisiológica de la enfermedad hacen difícil seleccionar una población homogénea para el estudio.
5. La variabilidad de patología tímica, así como de sí se realiza o no la timectomía y la diversidad de técnicas quirúrgicas, son variables potenciales de confusión.

Recientemente se ha propuesto un sistema que incluye la mayoría de los aspectos de la enfermedad pertinentes para un ensayo clínico: una clasificación, una escala cuantitativa de la intensidad de la miastenia, descriptores del tratamiento y un esquema para clasificar los tipos de timectomía<sup>13</sup>.

Estas guías o pautas pudieran estimular la realización de ensayos clínicos controlados en el futuro.

*No existe consenso sobre la mejor estrategia para los cuidados perioperatorios*

Hay un consenso entre los profesionales que trabajan en este campo de que la timectomía nunca es una operación de urgencia y que es necesaria la estabilización preoperatoria de los síntomas, así como la observación posterior en Unidades de Cuidados Intensivos<sup>17</sup>. Hay aspectos, sin embargo, donde no hay criterios homogéneos.

Existen grupos que como el nuestro, acostumbran retirar las drogas anticolinesterásicas para disminuir la broncorrea, que se relaciona con un mayor riesgo de complicaciones respiratorias <sup>18</sup>, mientras que otros las introducen en el postoperatorio inmediato<sup>19</sup>. Se ha demostrado que la reintubación para apoyo ventilatorio después de la timectomía se relaciona con la dosis preoperatoria de drogas anticolinesterásicas <sup>20</sup>.

También hay autores que tienen como práctica retirar los esteroides durante el perioperatorio, por el riesgo de que se retarde la cicatrización <sup>21</sup>; nosotros no hemos tenido problemas importantes en ese aspecto, por lo que los utilizamos rutinariamente.

Un aspecto importante es cuán agresiva es la preparación y si a todos los casos se debe realizar plasmaférésis o tratar con inmunoglobulina intravenosa, con la alternativa de hacerlo sólo en aquellos casos con síntomas orofaríngeos o respiratorios importantes <sup>22</sup>. Nosotros utilizamos la primera variante, la cual es más costosa, aunque también más segura, ya que existe el riesgo de que algunos pacientes empeoren con el estrés de la cirugía y en el postoperatorio se descompensen o tengan crisis miasténicas; por otro lado hemos observado que es difícil retirar completamente los inhibidores de la acetilcolinesterasa sin apoyar a los pacientes con alguno de estos métodos terapéuticos.

*No existe consenso sobre las indicaciones y técnica quirúrgica para la timectomía.*

Aunque hay un consenso general sobre la utilidad de la timectomía, nunca se ha realizado un estudio controlado <sup>16,17</sup>, no existe una definición clara de las indicaciones<sup>23</sup> y tampoco del papel de las diferentes técnicas quirúrgicas <sup>24</sup>. Además de la toracotomía transesternal, técnica realizada por nuestro grupo, existen otros abordajes como la timectomía transcervical, la toracotomía anterolateral y la tiemctomía video

laparoscópica, cada una con ventajas y desventajas, que se evalúan actualmente en estudios comparados <sup>25</sup>.

### **1.3 Hipótesis**

El trabajo en equipos multidisciplinarios puede contribuir a mejorar el estado del conocimiento sobre la Miastenia Gravis y permite que los pacientes que la padecen reciban un tratamiento integral y de avanzada.



## **1.4 Objetivos**

### **General**

Demostrar cómo el trabajo de un equipo multidisciplinario de Miastenia Gravis, ubicado en un Centro de Referencia, puede contribuir al conocimiento de esta condición y mejorar el diagnóstico y tratamiento de los enfermos en el país.

### **Específicos**

1. Mostrar evidencias relacionadas con la demora y el error en el diagnóstico de la MG.
2. Correlacionar las características clínicas de la MG con la histología del timo.
3. Determinar las enfermedades autoinmunes asociadas a la MG.
4. Describir la evolución a largo plazo y determinar los factores pronósticos de pacientes miasténicos tratados con timectomía e inmunosupresión.
5. Comparar la efectividad de la inmunoglobulina intravenosa cubana con la de la plasmaférésis en el perioperatorio de la timectomía en pacientes con MG.

## 2. MARCO TEÓRICO

### 2.1. Historia

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad que conocemos hoy como Miastenia Gravis fueron descritas por Thomas Willis hace 3 siglos. Willis hizo una extraordinaria descripción en su libro De Anima Brutorum, publicado inicialmente en latín en el año 1672 y en versión inglesa en 1683 describe enfermos con diagnóstico inequívoco de miastenia gravis<sup>1</sup>.

Discutiendo lo que él llamó “the habitual and spurious palsies”, es decir las parálisis habituales y falsas, escribió: “Están perturbados con miembros muy disminuidos en su real vigor y fuerza y con languidez de sus extremidades.... en la mañana son capaces de caminar con firmeza, esparcir sus brazos hacia un lado o el otro, o levantar cualquier objeto pesado, antes del mediodía el acopio de espíritus que había fluido hacia los músculos se agota y escasamente pueden mover sus manos y pies”<sup>26</sup>.

Al parecer, Willis estaba familiarizado con la miastenia generalizada y había observado el fenómeno de fatigabilidad con recuperación después del reposo característico de la enfermedad. También escribió pacientes con otros síntomas comunes como diplopia y disfonía, señalando su carácter fluctuante. De un caso con afectación importante de la musculatura fonatoria escribió: “En este momento tengo a mi cargo una mujer honesta y prudente, que por muchos años ha estado expuesta a esta falsa parálisis, no solo en los miembros, pero también en su lengua, ella por algún tiempo puede hablar con libertad y facilidad, pero después que habla mucho va quedando tan muda como un pez y no puede recuperar el uso de su voz hasta una o dos horas”<sup>26</sup>.

A pesar de la clara descripción hecha por Willis, debieron pasar dos siglos para que apareciera otra observación sugestiva de un paciente con MG. Este fue un caso publicado por Sir. Samuel Wilks, en 1877, incluido dentro de sus pacientes con parálisis bulbares, aunque el quedó sorprendido al no encontrar ninguna afectación del sistema nervioso central en la necropsia del paciente. Dos años más tarde Erb que trabajaba en la clínica de Friedreich en Heidelberg, publicó varios casos típicos de miastenia. Erb estableció varios rasgos comunes de la enfermedad, como son: la frecuencia de la ptosis con diplopia, disfagia y debilidad del cuello y el curso clínico con remisiones y exacerbaciones espontáneas .

En 1893, ocurre un hecho crítico en la historia de la miastenia, cuando Goldflam publicó un importante artículo describiendo tres casos y analizando el complejo sintomático, sintetizando las observaciones previas y diferenciándola de la parálisis bulbar. Aún en la literatura europea actual la miastenia se conoce también como enfermedad de Erb-Goldflam. En ese momento no se conocían las observaciones de Willis y no fue hasta 1903 que se reconoció su aporte cuando Guthrie dirigió la atención hacia él en una carta enviada a la revista Lancet<sup>27</sup>.

En 1895 se utiliza por primera vez el nombre de miastenia gravis pseudoparalítica para designar la enfermedad. Este fue sugerido por Jolly y aceptado, en una reunión de la sociedad de Neurología y Psiquiatría de Berlín en noviembre de 1899, siendo después adoptado en todo el mundo, aunque sin el apéndice de “pseudoparalítica”, adicionado por Jolly para indicar la ausencia de alteraciones estructurales en el Sistema Nervioso Central<sup>28</sup>. Jolly hizo importantes observaciones que fueron las bases para el

electrodiagnóstico de la enfermedad e interpretó correctamente las alteraciones que encontró como evidencias de un defecto en la transmisión neuromuscular.

En 1934 Mary Walker, interna de un hospital de Londres, tenía una paciente miasténica de 56 años bajo su cuidado. El Dr. Denny Brown, neurólogo consultante, le habló de la enfermedad y de su semejanza con la intoxicación por curare. La Dra. Walker que conocía que la fisostigmina era el antídoto del curare, decidió administrar una inyección a la paciente, la cual presentó una importante mejoría temporal. El 2 de junio de 1934 aparecía esta importante observación en la revista Lancet, con fotografía de la paciente “antes y después”<sup>29</sup>. Desde ese momento se considera la mejoría con las drogas anticolinesterásicas una característica clínica esencial de la Miastenia Gravis.

A principios de la década del 60 los principales elementos clínicos que caracterizaban la enfermedad habían sido descritos y Simpson<sup>30</sup> elabora la hipótesis de la naturaleza autoinmune de la miastenia, la cual fue confirmada con posterioridad. Uno de los principales elementos que tuvo en cuenta fue la conocida asociación de la miastenia con anormalidades tímicas.

En la década del 70 del siglo XX, un grupo de investigadores, dentro de los que se destacan Patrick, Lindstron, Frambrough, Lennon y Engel demuestran la naturaleza autoinmune de la MG, lo cual conduce al desarrollo del tratamiento inmunosupresor, lográndose reducir la mortalidad de un 30 % a un 5 %<sup>1</sup>.

Blalock en 1939<sup>31</sup> al publicar el caso de una mujer de 21 años con remisión de una miastenia gravis generalizada después de la extirpación de un tumor túnico llamó la atención sobre la utilidad de este proceder, posteriormente se reconoce la asociación de la MG a la patología tímica y se establece la timectomía como método terapéutico.

En nuestro país se ha abordado con dedicación esta enfermedad, neurólogos, cirujanos, epidemiólogos, anestesiólogos, intensivistas y otros especialistas han estudiado la epidemiología <sup>3</sup>, introducido oportunamente métodos diagnósticos como la electrofisiología <sup>32</sup>, tratamientos novedosos en su momento como los esteroides <sup>33</sup>, la timectomía <sup>33,34</sup>, la plasmaférésis <sup>35,36</sup> y la Inmunoglobulina Intravenosa <sup>36</sup>.

## 2.2 Epidemiología

Es una enfermedad rara, de distribución bimodal, con un pico alrededor de los 30 años con predominio en las mujeres y otro entre los 50 y 60 en los hombres.

En varios estudios epidemiológicos realizados en 8 provincias del país (Pinar del Río, Ciudad Habana, Habana, Matanzas, Cienfuegos, Sancti Spíritus, Camagüey, Guantánamo), se encontraron las siguientes tasas por millón de habitantes: prevalencia (29.22), incidencia (4.52), mortalidad (0.72) y la letalidad fue de 10.77 % <sup>3</sup>.

Un estudio sueco de población realizado recientemente señala una prevalencia de alrededor de 14 por 100 000 habitantes, 17,1 para mujeres, con una edad media de 34,5 años y 10,8 para hombres, con la edad media de 48,3 años .

En una investigación basada en un método de captura y recaptura de pacientes hospitalizados en Colombia, la prevalencia, al igual que en los estudios realizados en nuestro país fue muy baja, de 27,7 casos por millón de habitantes, lo que pudiera deberse a diferencias étnicas, geográficas, o a una mayor mortalidad; pero también pudiera corresponderse con metodologías de estudio diferentes <sup>37</sup>.

La incidencia de la enfermedad encontrada en estudios de población es de 21 casos por millón de habitantes, y se ha demostrado que aumenta en relación con la edad, siendo de en el grupo de 0 a 14 años, 14,68 en el grupo de 15 a 64 y 63,38 en mayores de 64 años <sup>38</sup>.

## 2.3 Manifestaciones Clínicas <sup>39</sup>

### *Presentación*

El inicio es generalmente insidioso, con progresión en semanas o meses, en ocasiones puede presentarse abruptamente, en especial cuando es desencadenada por condiciones tales como embarazo, infecciones, tensión emocional ó medicamentos con efecto bloqueador sobre la unión neuromuscular. Los síntomas iniciales generalmente incluyen ptosis palpebral y diplopia, en algunos casos estas manifestaciones oculares se presentan de forma aislada y en otros acompañan a síntomas como disfagia, disfonía, debilidad masticatoria o debilidad de la musculatura esquelética. Es infrecuente la ausencia de síntomas oculares al inicio de la enfermedad, aunque esta puede iniciar con disfagia, debilidad esquelética o disfonía.

### *Síntomas*

Los síntomas de la enfermedad típicamente fluctúan. Empeoran con la actividad física y mejoran con el reposo, el agotamiento progresivo provoca con frecuencia que el paciente se sienta peor al final del día y el reposo nocturno permite que esté mejor en la mañana. Los síntomas no sólo fluctúan con el curso del día, también de un día a otro y de una época a otra del año. En las mujeres ocurre con frecuencia un empeoramiento de los síntomas durante la menstruación. Las infecciones e inmunizaciones, la cirugía y las tensiones emocionales pueden también aumentarlos.

La ptosis palpebral y la diplopia son síntomas muy comunes. En algunos pacientes la enfermedad se mantiene limitada a la musculatura ocular durante todo su curso (miastenia ocular), sin embargo, la mayoría de los casos tendrán debilidad en otros grupos musculares. La musculatura bulbar y facial se afecta con frecuencia, provocando disfagia, disartria, disfonía o debilidad masticatoria. Cuando la musculatura esquelética

esta involucrada el paciente se queja de dificultades para subir escaleras, levantarse de la silla o para sostener los brazos por encima de los hombros. Cuando se afecta la musculatura diafragmática e intercostal puede ocurrir disnea. La insuficiencia respiratoria y la afectación bulbar constituyen las principales causas de morbilidad y mortalidad en la MG.

#### *Examen Físico*

Signos oculares: La afectación ocular típicamente es bilateral, aunque frecuentemente asimétrica, la ptosis palpebral y la paresia de los músculos extraoculares generalmente no sigue un patrón que pueda relacionarse con la afectación de algún nervio craneal en particular, la pupila está respetada y generalmente hay afectación del orbicular, por lo que la ptosis se acompaña de dificultad para el cierre de los ojos.

Debilidad facial: La debilidad de la musculatura de la cara casi siempre está presente, y hace que el paciente presente una fascie típica, los pliegues nasogenianos se borran, la boca puede estar semiabierta y hay dificultades para ocultar los labios, silbar o cerrar con fuerza los ojos. Debido a la debilidad de los zigomáticos y risorios y a una relativa conservación del elevador del labio superior la sonrisa es vertical y parece una mueca. Dificultad masticatoria: Es frecuente la debilidad masticatoria que cuando es muy importante impide que el paciente cierre la boca, la cual sostiene con la mano.

Signos bulbares: El examen de la musculatura bulbar puede demostrar una débil elevación del velo del paladar, así como del reflejo, disartria, disfonía, puede encontrarse regurgitación nasal de líquidos, tos durante la deglución y sialorrea en los casos más severos. La debilidad de la lengua es muy evidente en los casos con afectación bulbar.

Musculatura sistémica: La debilidad del cuello es muy frecuente, cuando el compromiso es importante, la cabeza se cae y el paciente tiene que sostenerla con la mano (ptosis de la cabeza). La debilidad de las extremidades generalmente predomina en la musculatura proximal, afectando la cintura de los miembros, sin embargo algún grado de afectación distal en la musculatura extensora de las manos puede demostrarse en muchos casos. Dificultad respiratoria: La dificultad respiratoria se observa en las formas más severas de miastenia. El paciente se queja de disnea y puede apreciarse taquipnea, respiración intercostal y cianosis. El cambio de postura no ofrece mucha ayuda al paciente miasténico. Grados menos importantes de insuficiencia respiratoria pueden determinarse a la cabecera del enfermo poniéndolo a contar o a soplar contra un papel, una apreciación más exacta puede obtenerse con espirometría.

Crisis miasténica: Cuando la afectación bulbar o respiratoria es tan severa que obliga a pasar al paciente a la Unidad de Cuidados Intensivos se considera que presenta una crisis.

### *Fatiga muscular*

La debilidad puede aumentar, e incluso hacerse evidente en músculos no afectados, produciendo fatiga, a través de la actividad muscular repetida o por una contracción tónica prolongada. Hacer parpadear al paciente o pedirle que sostenga la mirada hacia arriba por unos minutos puede poner en evidencia la fatiga del elevador de los párpados, mantener la mirada extrema unos minutos puede agotar algún músculo extraocular, especialmente el recto interno, contando puede empeorar la disfonía, y haciendo cuclillas o sosteniendo los brazos elevados la fatiga de la musculatura de las extremidades.

## *Diagnóstico diferencial*

En la mayoría de los textos dedicados a la miastenia, generalmente escritos por neurólogos, se enfoca el diagnóstico diferencial hacia otras condiciones neurológicas como miopatías mitocondriales, distrofia oculofaríngea y tumores cerebrales en los casos con síntomas oculares prominentes; síndrome de Eaton-Lambert, botulismo y miopatías, en aquellos con miastenia generalizada; esclerosis lateral amiotrófica, polimiositis y lesiones troncoencefálicas en los casos con disfunción bulbar prominente. Este punto de vista puede ser apropiado para médicos con formación neurológica, sin embargo los médicos generales confunden con más frecuencia la enfermedad con trastornos psiquiátricos y para otros especialistas como internistas, oftalmólogos y otorinolaringólogos los trastornos psiquiátricos, así como otras condiciones propias de sus especialidades son importantes.

### **2.4 Pruebas de confirmación diagnóstica**

Como en muchos pacientes es necesaria la inmunoterapia o la timectomía, es esencial establecer con firmeza el diagnóstico, por lo que como regla general el mismo debe basarse en el cuadro clínico y al menos una prueba de confirmación diagnóstica positiva. Las pruebas de confirmación diagnóstica en la MG son de 3 tipos: farmacológicas, electrodiagnósticas y serológicas.

#### *Pruebas Farmacológicas*

Estas pruebas se basan en la demostración de la mejoría de algún signo clínico después de la administración de drogas anticolinesterásicas. La más utilizada es la respuesta a la inyección intravenosa de cloruro de edrofonio (tensilón)<sup>40</sup>. Después de seleccionar los elementos objetivos, preferiblemente mensurables que se evaluarán, se administran 2 mg de tensilón como dosis de prueba, después de observar por uno o dos minutos, si no

hay una clara respuesta, se pasan 8 mg adicionales, la mayoría de los casos responden en 30 a 45 segundos, con una mejoría en los signos clínicos que persiste por unos 5 minutos. Pueden presentarse signos colinérgicos como sudación, fasciculaciones y lagrimeo, son menos comunes las reacciones cardiovasculares graves como bradicardia y fibrilación ventricular. Debe tenerse disponible atropina, por si ocurren estas complicaciones, especialmente en pacientes ancianos. La sensibilidad de esta prueba es de un 60 % y pueden haber falsos positivos en pacientes con enfermedades como la Esclerosis Lateral Amiotrófica y tumores. Algunos sugieren hacer una prueba control con un placebo, pero nosotros generalmente no lo consideramos necesario.

Cuando los signos clínicos a evaluar son difíciles de valorar en pocos minutos, puede utilizarse la neostigmina, administrando de uno a dos miligramos por vía intramuscular, debe esperarse la respuesta máxima entre una y dos horas, con una duración de 3 a 4 horas. En la evaluación de pacientes ambulatorios puede utilizarse un anticolinesterásico oral como la piridostigmina (mestinon) durante 7 a 10 días como prueba terapéutica.

### *Pruebas electrofisiológicas*

#### a) Prueba de estimulación repetitiva

Esta es la prueba electrofisiológica clásica para demostrar un trastorno en la transmisión neuromuscular. Se provoca una estimulación supramaxima al nervio a estudiar, para obtener la activación de todos los axones que inervan el músculo a estudiar y el potencial de acción muscular se registra con electrodos de superficie en el músculo. Los trenes de estimulación utilizados son de tres a cinco Hz. El parámetro a medir es la relación de la amplitud del potencial de acción motor de la quinta respuesta comparada con el de la primera, se considera positiva si se demuestra un decremento mayor del 10 %.

%. Esta prueba es positiva en 50 % de los casos. Tampoco es específica de la MG y puede ser positiva en trastornos presinápticos como el síndrome de Eaton-Lambert y en la Esclerosis Lateral Amiotrófica <sup>39</sup>. b) Electromiografía de fibra aislada

Esta prueba es muy sensible para detectar trastornos en la unión neuromuscular, siendo positiva en 83 % de los casos, se utiliza en pacientes en los que ha sido negativa la estimulación nerviosa repetitiva, sin embargo es muy poco específica, siendo anormal en otros trastornos neuromusculares.

El estudio consiste en el registro de los potenciales de acción individuales de dos fibras musculares dentro de una misma unidad motora. El intervalo entre ambas fibras musculares varía durante descargas consecutivas, a este fenómeno se le llama “jitter” . El jitter depende de la variación en la transmisión sináptica y en músculos normales varía entre 10  $\mu$ s y 50  $\mu$ s y es expresado como la media del valor de diferentes intervalos consecutivos <sup>41,42</sup>.

*Determinación de anticuerpos contra el receptor de acetilcolina* El hallazgo de anticuerpos contra el receptor de acetilcolina en el suero es la prueba más específica para confirmar el diagnóstico de MG. Cuando la misma es positiva, no se necesitan otros estudios diagnósticos con este propósito. Sin embargo, la mayoría de los hospitales no la realizan, está disponible habitualmente en centros de referencia, demorando de una a dos semanas la recepción de los resultados, por lo que el clínico generalmente realiza antes las pruebas farmacológicas y electrofisiológicas <sup>43</sup>.

Esta prueba se realiza generalmente por métodos de radioinmunoensayo utilizando bungarotoxina, siendo los valores normales por debajo de 0,03 a 0,05 nmol / L en dependencia del laboratorio. La determinación es positiva en 85 % de los casos con miastenia generalizada y en 50 % de los casos con miastenia ocular, los títulos absolutos

de anticuerpos no guardan relación con la intensidad de la enfermedad, por lo que no son útiles para seguir la efectividad del tratamiento.

Existen un número de casos seronegativos, que hasta hace poco constituían una incógnita. Hay evidencias recientes que indican que el 70% de los pacientes con MG generalizada "seronegativos" tienen anticuerpos contra otra proteína estrechamente relacionada al receptor de acetilcolina en la unión neuromuscular denominada Muscle specific tyrosine kinase "MuSK"<sup>44</sup>. Este subgrupo al parecer tiene preferencia por presentar manifestaciones localizadas a la musculatura bulbar con pobre respuesta al tratamiento inmunosupresor convencional<sup>45</sup>.

Hay otros autoanticuerpos asociados a la MG, se deben destacar los anticuerpos anti- titin, predictores de la presencia de timoma en pacientes menores de 60 años<sup>46</sup> y los anticuerpos anti-interferon Alfa y anti-interleukina 12, predictores de recurrencias de timoma<sup>47,48</sup>.

#### *Otras Investigaciones complementarias*

Un 85 % de los pacientes presentan alguna alteración túnica y alrededor de un 15 % un timoma, por lo que en todos los casos deben realizarse estudios radiológicos simples y Tomografía Computarizada del mediastino". Con menor frecuencia pueden haber otras enfermedades autoinmunes asociadas, especialmente trastornos tiroideos<sup>49</sup>. Se debe realizar un perfil tiroideo a todos los casos y cuando se sospeche algún otro trastorno autoinmune, se indicarán las investigaciones necesarias para su diagnóstico. En los casos que estén recibiendo tratamiento inmunosupresor es importante el diagnóstico precoz de cualquier infección o infestación subclínica.

## 2.5 Clasificación

La clasificación más conocida y que empleamos habitualmente en la evaluación de nuestros pacientes es la de Osserman y Genkins, que clasifica a los pacientes de acuerdo con la intensidad de la enfermedad<sup>12</sup>. Las indicaciones para el tratamiento médico y quirúrgico y los resultados varían de acuerdo con el grupo clínico del paciente.

Esta clasificación tiene cinco grupos que se identifican por números romanos (Tabla 1). Tabla 1.

Clasificación de Osserman y Genkins.

GRUPO	
I	OCULAR
II a	GENERALIZADA LIGERA
II b	GENERALIZADA MODERADA
III	GENERALIZADA INTENSA-AGUDA
IV	GENERALIZADA INTENSA-TARDÍA

La MG ocular afecta al 20 % de los casos, tiene un buen pronóstico y en estos casos generalmente no está indicada la timectomía. El grupo II es el más numeroso, alrededor de 35 % de los pacientes presentan una MG generalizada ligera (II a) y 25 % una MG generalizada moderada (II b). En estos casos está indicada la timectomía. La MG generalizada intensa (III y IV), se diferencia de la moderada por la afectación de la musculatura respiratoria y bulbar. En la aguda, los síntomas progresan rápidamente hasta una crisis miasténica, mientras que en la crónica hay un compromiso progresivo después de varios años del inicio de la enfermedad<sup>18</sup>.

Recientemente se ha presentado un nuevo sistema de clasificación por la Fundación Americana de Miastenia Gravis, con la participación de la Academia Americana de

Neurología y la Sociedad Americana de Cirugía Torácica <sup>13</sup>, el cual parece ser más completo, aunque aún no ha sido aplicado por un número grande de investigadores y durante un tiempo suficiente como para comprobar su eficacia.

Tabla 2. Clasificación de la Fundación Americana de Miastenia Gravis.

<b>I</b>	Debilidad de cualquier músculo extraocular. Puede haber debilidad del orbicular de los ojos. La fuerza en otros músculos es normal
<b>II</b>	Ligera
<b>III</b>	Moderada
<b>IV</b>	Severa
<b>IV</b>	Debilidad que afecta músculos diferentes de los oculares. Puede o no afectar músculos oculares. a) Predominante afectación de músculos axiales, de las extremidades o ambos. b) Predominante afectación de músculos orofaríngeos, respiratorios o ambos.
<b>V</b>	Definida por intubación con o sin ventilación mecánica, excepto cuando se utiliza durante el manejo postoperatorio de rutina. El uso de sonda nasogástrica sin intubación coloca al paciente en la clase IV b

## 2.6 Inmunopatogenia

La debilidad muscular de los pacientes con MG es debida a un ataque autoinmune, mediado por anticuerpos contra los receptores de acetilcolina en las uniones neuromusculares, como consecuencia hay un bloqueo funcional de los sitios de unión de la acetilcolina y una reducción del número de receptores, hasta un tercio de lo normal. Este es un proceso reversible; los receptores pueden regenerar si el proceso autoinmune se controla. Pero si persiste pueden ocurrir cambios morfológicos, consistentes en simplificación de los pliegues de la membrana postsináptica e incremento de la distancia entre las membranas pre-sináptica y post-sináptica <sup>50</sup>.

Los anticuerpos que atacan al receptor de acetilcolina son policlonales y se dirigen contra la porción extracelular del receptor y fundamentalmente a un segmento llamado Región Inmunogénica Principal. Estos anticuerpos poseen gran heterogeneidad con variabilidad funcional en su capacidad para producir síntomas, no correlacionándose la intensidad de la enfermedad con su concentración absoluta<sup>51</sup>.

Los anticuerpos son producidos por células B, pero las células T y otras células del sistema inmune son importantes para la estimulación de las células B y el procesamiento del antígeno. Este proceso comienza cuando las células presentadoras del antígeno ingieren el antígeno (Receptor de Acetilcolina) y lo procesan enzimáticamente a pequeños péptidos o epitopes, combinan estos epitopes con moléculas de superficie llamadas HLA Clase II y expresan complejos HLA-epitopes en su superficie. Despues células T capaces de reconocer estos complejos se unen a las células presentadoras del antígeno “cargadas” y son estimulados por ellas. Los linfocitos estimulados proliferan y proveen “ayuda” a los linfocitos B para la producción de anticuerpos<sup>50</sup>.

La glándula túnica tiene un papel clave en la fisiopatología de la MG. Ella contiene los elementos celulares básicos para el proceso autoinmune (células presentadoras de antígeno, células B y células T). Además, el antígeno “blanco” del proceso autoinmune (receptor de acetilcolina) también está presente en el timo<sup>50</sup>. Las células mioides del timo poseen un receptor en su superficie idéntico al receptor de acetilcolina del músculo estriado. La función normal de estas células se desconoce, así como el papel funcional de los receptores de acetilcolina en ellas<sup>52</sup>. La relación fisiopatológica del timo con la MG se sustenta también en las observaciones histológicas. Aproximadamente el 75 %

de los pacientes miasténicos presentan alguna anormalidad en la glándula, siendo la hiperplasia la más común, y entre un 10 y 15 % tienen timomas <sup>2</sup>.

La secreción de anticuerpos en cultivos celulares del timo se ha correlacionado con los resultados de la timectomía. El remover células con secreción activa del timo en estadios precoces confiere el mayor beneficio <sup>53</sup>.

No se conoce que es lo que origina o desencadena la pérdida de la autotolerancia, se ha especulado sobre la relación con la exposición a virus u otros agentes infecciosos, en pacientes con determinada predisposición genética, dada por asociaciones a grupos específicos del sistema HLA<sup>50</sup>.

## **2.7 Tratamiento**

### **Protocolo de actuación del Grupo de Miastenia del Hospital Hermanos Ameijeiras**

(Anexo 1).

Hay un grupo de recomendaciones y medidas que se aplican a todos los casos, las principales son:

- Evitar el agotamiento físico y mental. Programar siestas y descansos en los horarios más críticos.
- Las mujeres deben conocer que durante la etapa menstrual los síntomas pueden empeorar y hacer más reposo en esos días.
- Un grupo de drogas con efecto bloqueador neuromuscular deben evitarse. Los más importantes son: succinilcolina, d-tubocuranina, pancuronio, d-penicilamina, toxina botulínica, antibióticos aminoglucósidos, quinidina, betabloqueadores, anticálcicos, sedantes, antidepresivos tricíclicos, contrastes yodados, anticonceptivos.

El tratamiento de la miastenia gravis, como el de toda condición médica, debe ser individualizado, sin embargo, pueden establecerse subgrupos importantes de pacientes para los que se siguen pautas terapéuticas generales. Los principales son los casos con miastenia ocular, aquellos menores de 60 años con miastenia generalizada, los que tienen más de 60 años u otras condiciones médicas importantes y los pacientes con timomas. La crisis miasténica es una situación grave que debe considerarse también.

### ***Miastenia Ocular***

En los pacientes con miastenia ocular sin timoma asociado no está indicada la timectomía. En estos casos debe comenzarse el tratamiento con drogas anticolinesterásicas, si el paciente no responde a una dosis de 60 mg de piridostigmina (Mestinon) tres veces al día o a una dosis equivalente de algún otro anticolinesterásico, pasamos a utilizar prednisona. Esta es una situación muy común, generalmente la miastenia ocular responde poco a los anticolinesterásicos, sin embargo es muy sensible a los esteroides. La dosis de prednisona debe ser baja (20 mg diarios o 40 mg días alternos) y después de obtenida la mejoría esperada se debe reducir o retirar de forma gradual. Habitualmente mantenemos la dosis inicial de prednisona por tres semanas antes de comenzar la reducción.

Si un paciente mantiene síntomas limitados a la musculatura ocular por más de dos años, es infrecuente que la enfermedad afecte otros grupos musculares en el futuro, pero en los casos con poco tiempo de evolución hay que mantener una observación muy estrecha en relación con la aparición de síntomas de generalización.

### ***Miastenia generalizada (mayores de 60 años sin timoma)***

En estos pacientes usualmente no se realiza la timectomía, y el tratamiento se basa en la inmunosupresión con esteroides e Imuran (azatioprina), así como el empleo de drogas

anticolinesterásicas. En los casos con miastenia generalizada, las dosis de prednisona deben ser altas, puede comenzarse por 20 mg diarios y aumentarse gradualmente hasta llegar a 60 mg, si se introduce la droga de forma ambulatoria, de esta forma se evita que empeoren los síntomas durante el inicio del tratamiento, sin embargo la respuesta es menos predecible. En casos hospitalizados puede comenzarse con 40 a 60 mg diarios. Cuando haya afectación de la musculatura bulbar o respiratoria debe utilizarse simultáneamente un método de acción rápida como la plasmaférésis o la inmunoglobulina intravenosa, para evitar una crisis miasténica desencadenada por el inicio del tratamiento con esteroides.

Cuando se decida utilizar Azatioprina hay que tener en cuenta que sus efectos pueden demorar de 3 a 6 meses. Esta droga puede ser muy útil para remplazar o reducir la dosis de esteroides y evitar sus efectos adversos. Aunque la Azatioprina no está exenta de complicaciones, en la práctica estas son menos frecuentes e importantes. La dosis utilizada es de 2 a 3 mg por Kg de peso diarios.

Dentro de los anticolinesterásicos el más empleado es la piridostigmina, la dosis promedio es de una tableta de 60 mg tres o cuatro veces al día, dosis más altas generalmente son inefectivas y frecuentemente producen efectos colaterales colinérgicos. Es importante ajustar la dosis de anticolinesterásicos para que su mayor efecto coincida con los requerimientos funcionales del paciente y los momentos de más debilidad muscular.

### ***Miastenia generalizada (menores de 60 años)***

En este grupo de pacientes el tratamiento se basa en la timectomía y el empleo de drogas inmunosupresoras.

La timectomía en nuestro centro se realiza por vía transternal, con un tiempo quirúrgico menor de una hora y escasas complicaciones. Para garantizar el éxito de la cirugía los casos deben prepararse apropiadamente, lo cual previene complicaciones postoperatorias potencialmente mortales como la crisis miasténica. La preparación de los casos incluye un estudio para el diagnóstico de infección o infestación subclínica e investigaciones para el diagnóstico de enfermedades del tiroides y otros procesos autoinmunes. En caso de encontrarse uno de ellos, se compensa antes de realizar la timectomía. Previo a la cirugía se retiran los medicamentos anticolinesterásicos y se lleva el paciente a un estado de compensación con el uso de prednisona (30-60 mg diarios) y plasmaférésis ó inmunoglobulina intravenosa.

En el caso que se emplee la plasmaférésis se realizan de 2 a 3 recambios en días alternos durante el preoperatorio y dos recambios durante el postoperatorio. A partir de 1996 hemos comenzado a sustituir la plasmaférésis por una Inmunoglobulina intravenosa producida por el Centro de Hemoderivados de Cuba, cuyo nombre comercial es Intacglobin. La experiencia clínica con dicho producto ha sido excelente, por lo que actualmente es excepcional que utilicemos la plasmaférésis en algún caso. Los pacientes con Inmunoglobulina intravenosa reciben 2 gramos por kilogramo de peso como dosis total, administrándose dos tercios de la dosis durante el preoperatorio y el resto los días posteriores a la operación. Los pacientes tienen garantizada su atención en la unidad de terapia intensiva los primeros días del postoperatorio, durante los que se mantienen recibiendo esteroides y se realizan las plasmaférésis y los ciclos de inmunoglobulina intravenosa postoperatorios. El alta hospitalaria se efectúa el séptimo día en la mayoría de los casos, manteniéndose una evaluación periódica en la consulta externa especializada.

El tratamiento inmunosupresor con prednisona se mantiene por el menor tiempo posible, cuando se estima que tendrá que prolongarse o hay complicaciones del mismo, puede introducirse la Azatioprina, con esto se logra en muchos casos retirar el esteroide y en otros reducir la dosis. En un 35 % de los casos se pueden retirar los inmunosupresores en el futuro, en los que esto no pueda lograrse debe tratarse de utilizar la menor dosis posible.

### ***Timoma***

Un 15 % de los pacientes miasténicos tienen un timoma asociado, en algunos casos el tumor es pequeño y puede no evidenciarse en la TAC. En los casos con timoma está indicada la timectomía. Cuando exista un timoma invasivo que infiltre pleura u otros órganos y cuando no pueda ser extirpado completamente, el paciente debe recibir radioterapia y quimioterapia, para lo cual es consultado el oncólogo. Por lo demás la conducta no difiere de la de otros pacientes miasténicos timectomizados.

### ***Crisis Miasténica***

Consiste en una debilidad de tal gravedad que necesita intubación para soporte ventilatorio o protección de vías aéreas. En algún momento, usualmente en los primeros dos a tres años después del diagnóstico, 12% a 16% de los pacientes miasténicos experimentan crisis. Estos casos deben ubicarse en unidades de cuidados intensivos y el tratamiento consiste en medidas de soporte vital, apoyo nutricional, identificación y tratamiento de factores desencadenantes, especialmente infecciones, supresión de drogas antiacolinesterásicas e inmunoterapia con prednisona y algún agente de acción rápida como la plasmáferesis o la inmunoglobulina intravenosa. El pronóstico depende en gran medida del tiempo de intubación y la mortalidad está entre 5-10 %.

### ***Avances recientes en el tratamiento***

Los pacientes que no responden a la inmunoterapia convencional se considera que tienen una MG refractaria. Para estos casos se está proponiendo el tratamiento inmunoablativo, con ciclofosfamida, en dosis de 50 mg x Kg/día x 4 días, seguido de factor estimulante de granulocitos <sup>54,55</sup>, o el Trasplante Médula Osea <sup>56,57</sup>.

Al arsenal terapéutico convencional se han incorporado nuevos inmunosupresores como la ciclosporina A <sup>2</sup> y el Tacrolimo <sup>58,59</sup>, que tienen una latencia de acción intermedia, similar a la prednisona, y el Micofenolato Mofetil de latencia larga, como la azatioprina. Con la Ventilación Mecánica no invasiva Bi PAP (Bilavel Positive Airway Pressure), se evitó la intubación endotraqueal en 7 de 11 episodios de crisis miasténica con necesidad de apoyo ventilatorio, la hipercapnia al inicio ( $paCO_2 > 50$  mm Hg) predijo la necesidad de intubar. Son conocidas las complicaciones de la intubación en la MG, por lo que esta parece ser una opción importante en determinados casos <sup>60</sup>.

Las vacunas terapéuticas son una esperanza cercana para el tratamiento de la MG y otros trastornos autoinmunes <sup>61</sup>.

### **3. FALSOS NEGATIVOS EN EL DIAGNÓSTICO DE LA MIASTENIA**

#### **GRAVIS.**

##### **Introducción**

La MG es una enfermedad poco frecuente, con manifestaciones clínicas variables. Estas condiciones propician que se cometan errores diagnósticos, que pueden retardar el inicio del tratamiento<sup>2</sup>. Identificar las principales fuentes de error en el diagnóstico sería la primera etapa para trazar una estrategia que mejore el diagnóstico y permita acudir a los pacientes tempranamente a los efectivos medios terapéuticos con que contamos en la actualidad<sup>6,7</sup>.

##### **Hipótesis**

Existe demora y se cometen errores en el diagnóstico de la MG en nuestro medio.

##### **Objetivos**

1. Determinar la especialidad de los médicos involucrados en el diagnóstico de un grupo de pacientes con MG confirmada en la consulta especializada del Hospital Hermanos Ameijeiras.
2. Identificar los diagnósticos falsos negativos de MG emitidos antes de la confirmación del diagnóstico.
3. Determinar el tiempo que se retrasó el diagnóstico en los casos estudiados.

## **Material y Método**

Todos los pacientes que asistieron a la consulta de MG del Hospital Hermanos Ameijeiras durante el año 1998 y en los cuales el diagnóstico de esta enfermedad estaba confirmado se incluyeron en el estudio. El diagnóstico de la miastenia se basó en los signos y síntomas típicos de la enfermedad, caracterizada por la afectación muscular, con un patrón de distribución característico en el cual predomina el compromiso de los músculos dependientes de nervios craneales y de la musculatura del tronco y las extremidades, con un curso clínico fluctuante con empeoramiento después del ejercicio y con el curso del día y mejoría después del reposo y de la administración de drogas anticolinesterásicas. El diagnóstico clínico fue confirmado por la prueba de estimulación repetitiva electromiográfica <sup>39,42</sup> y/o por una prueba farmacológica con anticolinesterásicos <sup>39,40</sup>. Los pacientes en los que el diagnóstico no estaba confirmado y aquellos en los que los síntomas se relacionaban con otra enfermedad que no sea la MG se excluyeron.

La evaluación diagnóstica se realizó por un especialista de neurología con experiencia en el manejo de pacientes con MG. A todos los pacientes se les realizó una encuesta (Anexo 2), la cual abordaba un grupo de datos pertinentes para el estudio.

Se tuvieron en cuenta un grupo de variables sociodemográficas que incluyen la edad, sexo, color de la piel, procedencia y nivel educacional. Los pacientes se clasificaron según el grupo al que pertenecían según la escala de Osserman <sup>12</sup> en el momento en que se diagnosticó la enfermedad.

Diagnósticos emitidos: Se interrogó al paciente y se consultaron los documentos médicos que poseía para determinar los diagnósticos emitidos por diferentes médicos desde el inicio de los síntomas.

Médico que diagnostica: Se identificó la especialidad del médico que emitió todos los diagnósticos en relación con los síntomas de la MG. Esto se basó en la información obtenida del paciente y en la revisión de los documentos médicos que poseía .

Retardo diagnóstico: Es el tiempo que transcurre desde que el paciente experimenta el primer síntoma relacionado con la miastenia gravis hasta el momento en que se le informó el diagnóstico de MG.

#### Etica de la Investigación

El protocolo fue aprobado por la Comisión Científica del Hospital Hermanos Ameijeiras, que cuenta con un Comité de Ética para la Investigación. Los pacientes dieron su consentimiento informado para ser incluidos en la misma.

#### Diseño del estudio y presentación de los datos

Este estudio tiene un diseño retrospectivo y descriptivo. Los datos obtenidos se ordenaron en tablas y gráficas de frecuencia para su presentación.

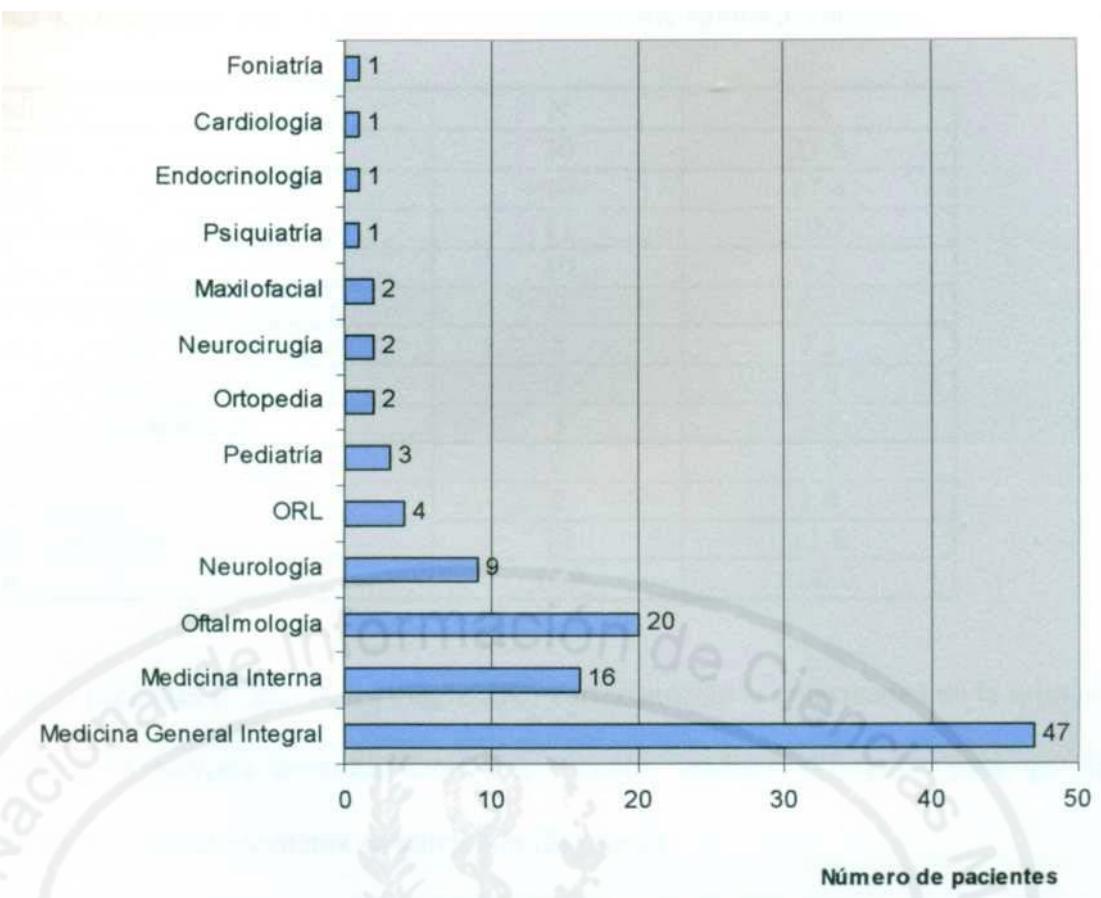
## Resultados

Se estudiaron un total de 109 pacientes, sus características generales aparecen en la tabla 3. La edad era de 29 años, había 74 mujeres (67.9%) y 86 blancos (78.9%). En 43 pacientes (39.4%) la enfermedad estaba afectando de forma aislada a la musculatura ocular, el resto tenía formas generalizadas, la mayor parte estaba en los grupos II a y II b de Osserman, sólo dos casos se clasificaron en el grupo III y un caso en el V, no había ningún paciente del grupo IV.

**Tabla 3.** Características generales de los pacientes estudiados.

Edad (media)	29.2 años
Color de la piel	
Blanca	86 (78.9%)
Negra o Mestiza	23 (21.1%)
Grado de Osserman	
I	43 (39.4%)
II a	28 (25.7%)
II b	34 (31.2%)
III	2 (1.8%)
IV	0 (0.0%)
V	1 (0.9%)

La mayoría de los pacientes acudió inicialmente a un médico general 47 (43.1 %) o al internista 16 (14.7%), un número importante consultó a un oftalmólogo 20 (18.3%), mientras sólo nueve (8.5%) fueron primero al neurólogo (Figura 1).



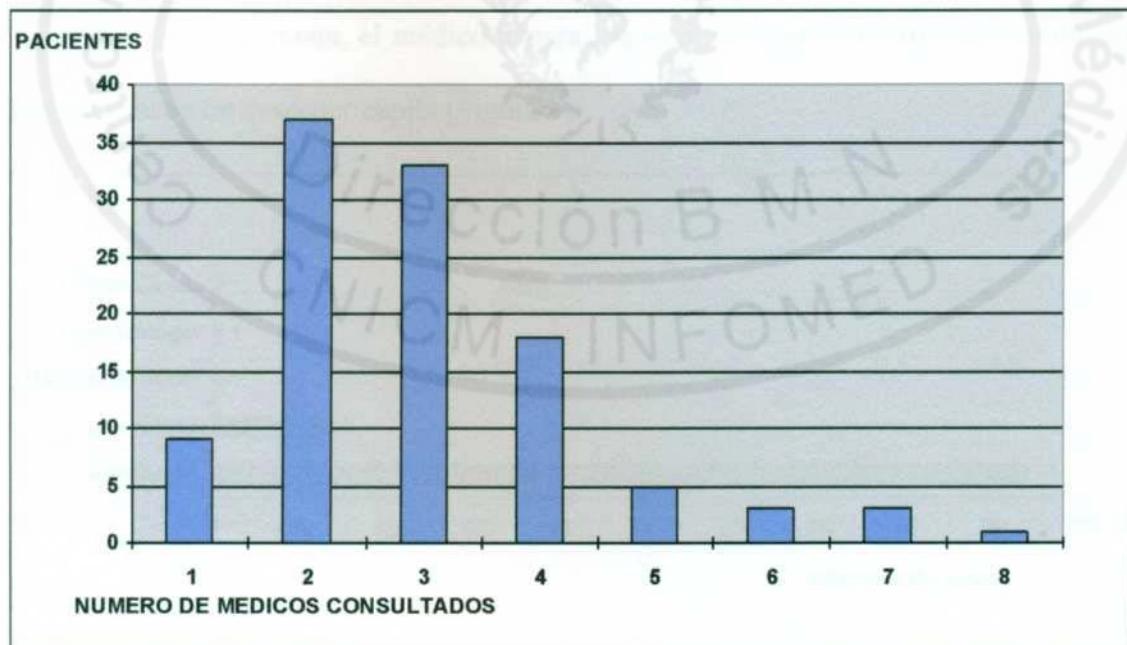
**Figura 1.** Especialidad de los médicos que vieron por primera vez al paciente.

La neurosis fue el diagnóstico inicial más frecuente 30 pacientes (27.5%). Los tumores cerebrales también fueron un diagnóstico común en la primera consulta 19 casos (17.4%), mientras otras condiciones como neuropatías periféricas, miopatía ocular, hipotiroidismo, trastornos de refracción ocular, osteoartrosis e intoxicación medicamentosa fueron consideradas con menor frecuencia. Otros diagnósticos emitidos en casos aislados fueron migraña, miopatía inflamatoria e isquemia cerebral.

**Tabla 4.** Diagnóstico emitido por el primer médico que valoró al paciente.

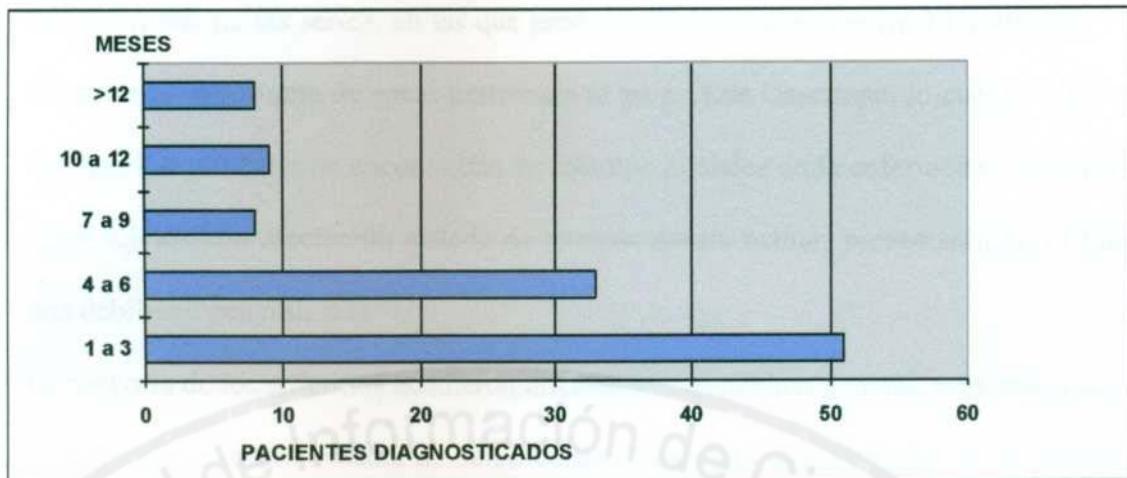
Condición	N	%
Neurosis	30	27.5
Tumor cerebral	19	17.4
Desconocida	11	10.1
Miastenia gravis	10	9.2
Neuropatía periférica	9	8.3
Miopatía ocular	8	7.3
Hipotiroidismo	3	2.8
Trastorno de refracción	3	2.8
Osteoartrosis	2	1.8
Intoxicación	2	1.8
Otras condiciones	12	11.0
Total	109	100.0

Sólo a 10 pacientes (9.2%) se les diagnosticó correctamente la enfermedad en la primera consulta y la mayoría consultó entre dos y cuatro médicos diferentes para que le diagnosticaran adecuadamente su condición (Figura 2).



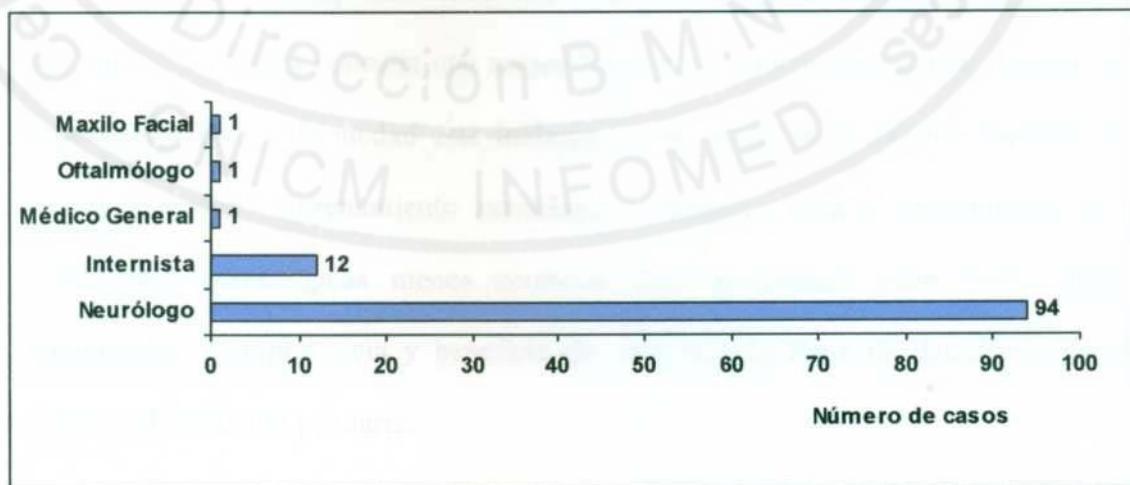
**Figura 2.** Número de médicos consultados hasta que se emite el diagnóstico.

En la mayoría de los casos se diagnosticó la enfermedad en los primeros seis meses y en 51 (46.8%) en los primeros tres meses de evolución, sólo en ocho casos el retardo fue de más de un año (Figura 3).



**Figura 3.** Retardo en el diagnóstico de la miastenia gravis.

En 94 casos (86.2%) el diagnóstico de MG fue emitido por un neurólogo y en 12 (11.0%) por un internista, el médico general, el oftalmólogo y el cirujano maxilofacial diagnosticaron un caso per cápita (Figura 4).



**Figura 4.** Especialista que hace el diagnóstico de miastenia gravis.

## Discusión

Se estudiaron 109 pacientes miasténicos, con una edad y distribución sexual similar a la de la mayoría de las series, en las que predominan las mujeres entre 20 y 40 años <sup>62,64</sup>. Un número importante de casos pertenecía al grupo I de Osserman, lo cual se relaciona con que los pacientes se encontraban en estadios iniciales de la enfermedad, muchos de estos sujetos con afectación aislada de la musculatura ocular, presentarán en el futuro una debilidad generalizada <sup>65</sup>.

La mayoría de los enfermos acudieron inicialmente al médico general, esto tiene que ver con la estructura del sistema de salud cubano, donde la casi totalidad de la población tiene acceso gratuito e inmediato al médico de familia, que generalmente constituye la puerta de entrada al sistema <sup>66</sup>. El primer diagnóstico emitido determina en gran medida la celeridad con que el paciente llega a los servicios de neurología, donde debe recibir el tratamiento final. Muchos de nuestros enfermos fueron considerados neuróticos, este punto de vista fue muy manifiesto entre los médicos generales, que fueron los que realizaron la primera consulta con mayor frecuencia. Aunque en el texto básico de su especialidad esta enfermedad está incluida <sup>67</sup>, los médicos de familia carecen de la experiencia y el entrenamiento neurológico necesario para el diagnóstico de las condiciones neurológicas menos comunes. Los neurólogos están comenzando a comprender la importancia y beneficio de compartir la toma de decisiones con los médicos de atención primaria.

La misión educativa de los departamentos de neurología se ha enfocado tradicionalmente sobre los residentes de neurología, aunque muchos pacientes con diagnósticos neurológicos son tratados por médicos no neurólogos<sup>68</sup>. Los departamentos de neurología deben incrementar su participación en el adiestramiento neurológico de médicos no neurólogos, así como personal técnico y de enfermería, lo cual puede contribuir significativamente a la atención de pacientes neurológicos<sup>69,70</sup>. Aunque la mayoría de los enfermos tuvieron que ver entre 2 y 4 médicos, no hubo un retardo importante, estableciéndose el diagnóstico en 84 de los 109 pacientes durante los primeros 6 meses y generalmente por un neurólogo. Esto sugiere que el flujo de estos pacientes hacia el neurólogo en el sistema de salud cubano es bastante rápido, por lo que de mejorar el criterio diagnóstico inicial, la llegada de los pacientes a los servicios neurológicos debe ser más precoz aún. El tipo de falso negativo encontrado se relacionó con la especialidad del médico que diagnostica. En la mayoría de los textos dedicados a la miastenia, generalmente escritos por neurólogos, se enfoca el diagnóstico diferencial hacia otras condiciones neurológicas como miopatías mitocondriales, distrofia oculofaríngea y tumores cerebrales en los casos con síntomas oculares prominentes; síndrome de Eaton-Lambert, botulismo y miopatías, en aquellos con miastenia generalizada; esclerosis lateral amiotrófica, polimiositis y lesiones troncoencefálicas en los casos con disfunción bulbar prominente.

Este punto de vista puede ser apropiado para médicos con formación neurológica, sin embargo los médicos generales confunden con más frecuencia la enfermedad con trastornos psiquiátricos y para otros especialistas como internistas, oftalmólogos y otorinolaringólogos los trastornos psiquiátricos, así como otras condiciones propias de sus especialidades son importantes.

En el momento actual el diagnóstico de la MG descansa básicamente en el neurólogo y en menor grado en los internistas, si bien el complejo tratamiento de esta condición requiere de cuidados neurológicos especializados, mucho pudiera contribuir a la efectividad del mismo un mayor grado de sospecha a nivel primario, que propicie la presentación más precoz de los pacientes al neurólogo.



## **4. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EVOLUCIÓN A LARGO PLAZO DE 217 MIASTÉNICOS ATENDIDOS EN EL CENTRO DE REFERENCIA DEL HOSPITAL HERMANOS AMEJEIRAS.**

### **Introducción**

El origen de la MG es desconocido, sin embargo, al parecer las etapas esenciales y primarias parecen tener lugar en el timo<sup>50,71</sup> y el mecanismo patogénico básico consiste en una pérdida de la auto tolerancia, con ataque auto inmune contra el receptor de acetilcolina en la placa motora<sup>50</sup>.

En este precepto se fundamenta el manejo de esta enfermedad en el Centro de Referencia del Hospital Hermanos Ameijeiras, el cual está protocolizado desde el año 1984, siendo sus pilares la timectomía y la inmunosupresión.

Aunque Blalock<sup>31</sup>, al publicar en 1939 el caso de una mujer de 21 años con remisión de una MG después de la extirpación de un tumor del timo, llamó la atención sobre la utilidad de este proceder, no es hasta los años 60 que comienzan a aparecer grandes series de pacientes miasténicos clasificados según la histología del timo<sup>72</sup>.

Se ha sugerido que el mecanismo de producción de la enfermedad en los pacientes con hiperplasia tímica sea diferente de aquellos con timoma<sup>50</sup>. Estas diferencias en los mecanismos inmunopatogénicos pudieran condicionar un comportamiento clínico desigual.

Una encuesta realizada a 56 neurólogos con interés y experiencia en el tratamiento de pacientes con MG demostró lo variado de las opiniones relacionadas con la indicación de timectomía. Estudios recientes encaminados a conocer la efectividad de la timectomía en la MG, han demostrado su utilidad a partir de las bajas tasas de

morbilidad, y el gran número de pacientes que logran un estado de remisión <sup>74,81</sup>. A pesar de ello, los resultados obtenidos en varias series, acerca de los factores que influyen en el pronóstico a largo plazo son contradictorios <sup>82,83</sup>, sin precisar el tipo de paciente que más se beneficiaría con este proceder. Esto se ha dificultado por el empleo de diversos tipos de drogas y de protocolos diferentes de inmunosupresión.

Es importante que cada grupo dedicado al cuidado de pacientes con MG, evalúe y publique sus resultados, para que los médicos e instituciones que les refieren casos conozcan la relación riesgo/beneficio y eficacia del tratamiento en dicho centro, y además para contar con marcos de referencia en una situación que no ha podido ser abordada en ensayos clínicos controlados <sup>16,17</sup>.

### **Hipótesis**

Los pacientes con MG atendidos en el Centro de Referencia del Hospital Hermanos Ameijeiras, al igual que los de otras grandes series publicadas, tienen características clínicas diferentes de acuerdo con las alteraciones presentes en el timo. Los resultados del tratamiento aplicado según el protocolo de esta institución son favorables. Deben existir factores que permitan predecir la efectividad del tratamiento a largo plazo.

### **Objetivos**

1. Correlacionar las características clínicas de la MG con la histología del timo.
2. Determinar las enfermedades autoinmunes asociadas a la MG.
3. Describir la evolución a largo plazo de pacientes miasténicos tratados con timectomía e inmunosupresión.
4. Determinar los factores pronósticos de remisión de la MG después de un tratamiento basado en la inmunosupresión y la realización de timectomía.

## Material y Método

### **Tabla 5. Características demográficas de los pacientes según la histología del timo.**

Se realizó un estudio en el cual se incluyeron 217 pacientes con diagnóstico de MG timectomizados en el Hospital Clínico Quirúrgico " Hermanos Ameijeiras " desde enero de 1984 hasta diciembre de 1995, atendidos según un protocolo de actuación médica definido (Anexo 1).

El diagnóstico de MG en estos casos se basó en la presencia de síntomas y signos típicos de la enfermedad y en uno o más de los siguientes factores: respuesta positiva a la prueba farmacológica con una droga anticolinesterásica <sup>39,40</sup> o a la prueba de decremento electromiográfica <sup>39,42</sup>.

La timectomía se ejecutó a través de una esternotomía media, realizándose la resección completa de la glándula, incluyendo el tejido graso peritímico.

En los criterios de selección para la timectomía, se incluyeron todos los casos con timoma, y aquellos con MG generalizada menores de 60 años, sin otras enfermedades médicas o psiquiátricas que contraindicaran el proceder. La presencia de otras enfermedades autoinmunes no se consideró como impedimento para la cirugía. Se excluyeron los pacientes con miastenia ocular.

La preparación de los casos incluyó un estudio para el diagnóstico de infección subclínica e investigaciones para el diagnóstico de enfermedades del tiroides y otros procesos autoinmunes. En caso de encontrarse uno de ellos, se esperó su compensación para luego realizar la timectomía.

Previo a la cirugía se retiraron los medicamentos anticolinesterásicos y se llevó al paciente a un estado de equilibrio de la MG con el uso de prednisona y plasmaférésis. Los pacientes tuvieron garantizada su atención en la unidad de terapia intensiva los primeros días del postoperatorio, manteniéndose bajo estricto control y vigilancia,

durante los cuales recibieron esteroides y se realizaron las plasmeféresis necesarias para evitar una descompensación de la enfermedad.

El alta hospitalaria se efectuó entre el 7mo y 10mo día en la mayoría de los casos, manteniéndose una evaluación periódica en la consulta externa especializada, que para la evolución de estos pacientes ofrece el servicio de neurología de nuestro hospital. Los pacientes se siguieron con una frecuencia al menos trimestral durante el primer año y luego anual a partir de esa fecha.

La intensidad de la enfermedad se midió de acuerdo con los criterios de la clasificación de Osserman y Genkins <sup>12</sup>.

El tiempo de evolución postoperatorio en el momento de la investigación osciló entre 15 y 155 meses, con un promedio de 83,4 meses.

**Histología del timo:** Los enfermos se clasificaron según los resultados de la biopsia operatoria en las siguientes categorías: timoma, hiperplasia túnica y timo normal, para el diagnóstico histopatológico se utilizaron los criterios de la OMS <sup>84,85</sup>.

Los pacientes fueron clasificados de acuerdo con su evolución clínica en los siguientes grupos:

**Remisión:** Pacientes asintomáticos sin medicación.

**Remisión farmacológica:** Pacientes asintomáticos con medicación mínima, consistente en Azatioprina (50-150 mg diarios) o Prednisona (5-10 mg diarios).

**Mejoría significativa:** Remisión parcial de los síntomas con tratamiento, estado clínico mejorado y dosis inferiores de medicación inmunosupresora y anticolinesterásica.

**Igual o Peor:** No se encontraron cambios importantes en la sintomatología u ocurre un empeoramiento, necesitando aumentos de las dosis o del número de hospitalizaciones.

**Fallecido:** pacientes que fallecieron como consecuencia directa o no de la enfermedad.

**Desconocido:** en nuestra muestra hubo 9 pacientes a los cuales no se les pudo seguir evolutivamente.

#### Ética de la Investigación

El protocolo fue aprobado por la Comisión Científica del Hospital Hermanos Ameijeiras, que cuenta con un Comité de Ética para la Investigación. Esta investigación no requirió modificar la conducta médica habitual en estos pacientes, la cual está protocolizada. Los pacientes dieron su consentimiento informado para todas las actuaciones médicas realizadas. Para la mejor información de pacientes y familiares, se confeccionó un folleto sobre la enfermedad y su tratamiento, que se les entregaba en la primera consulta.

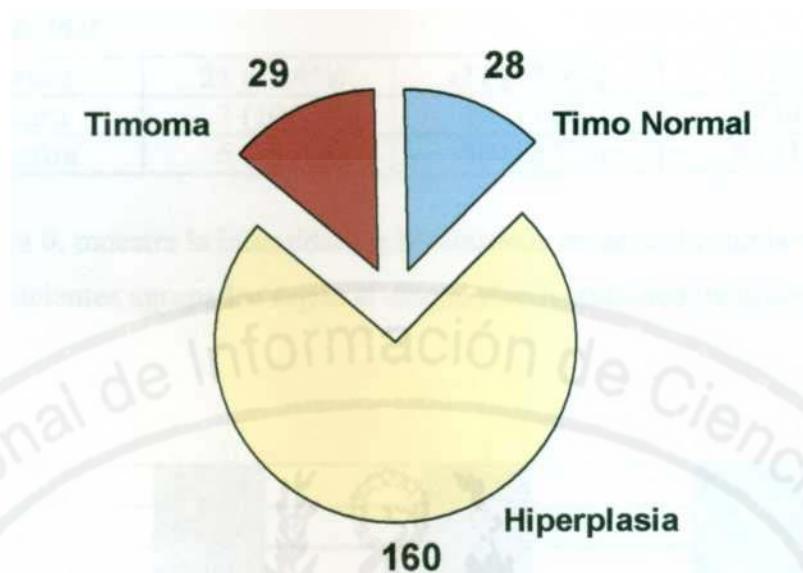
#### Análisis Estadístico

Los datos descriptivos se organizaron en tablas de distribución por frecuencia, la comparación entre grupos se hizo mediante la t de Student (para las variables cuantitativas) o el test de Chi Cuadrado (para las variables cualitativas).

Para evaluar en conjunto las variables preoperatorias: edad, clasificación de Osserman, histología túnica, edad de inicio y tiempo de seguimiento, así como para conocer su influencia aislada en la evolución a largo plazo, se empleó un modelo de regresión logística, donde se tomó como variable de respuesta la dicotomía: - remisión vs no- remisión.

## Resultados

De los 217 pacientes timectomizados, 160 (73.7%) tenían una hiperplasia tímica y 29 (13.4%) un timoma, mientras 28 (12.9%) no presentaron alteraciones de la glándula (Figura 5).



**Figura 5.** Distribución de los pacientes miasténicos según la histología del timo.

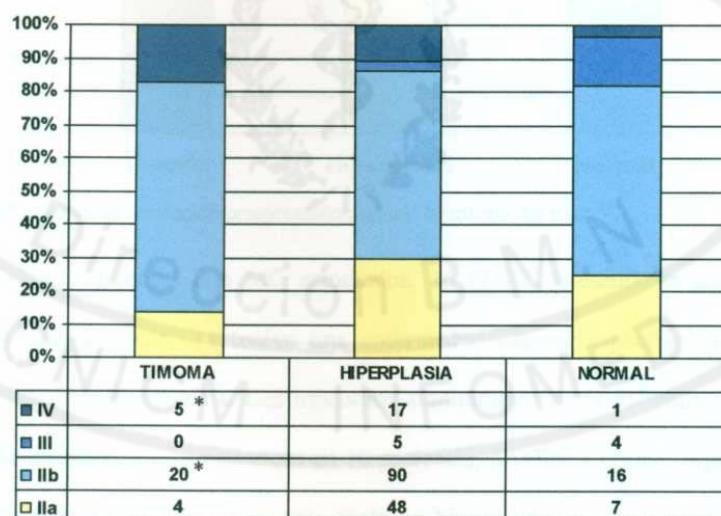
La media de la edad en los casos con hiperplasia era de 29.1 años, mientras que la de los que tenían timoma de 46.0 y la de aquellos sin alteraciones en la glándula 44.3. El grupo con hiperplasia tímica era 17 años más joven que el grupo con timoma y 15 años más joven que el grupo con timo normal. En los pacientes estudiados hubo un predominio del sexo femenino, el cual fue más acentuado en el grupo con hiperplasia tímica que en el grupo con timoma. En los pacientes con timo normal sin embargo, encontramos un ligero predominio del sexo masculino (tabla 5).

**Tabla 5.** Características demográficas de los pacientes según la histología del timo

Característica	Timoma (N = 29)	Hiperplasia (N= 160)	Normal (N = 28)
Edad (años)	<b>46.1</b>	29.0*	44.3
Edad (rango)	31 - 63	11-59	20 - 58
Sexo (F:M)	1.9:1	3.4:1*	0.6:1
<b>Color de Piel</b>			
Blanca	21 (72.4%)	111 (69.4%)	18 (64.3%)
Negra	3 (10.3%)	19(11.9%)	4 (14.3%)
Mestiza	5 (17.3%)	30(18.7%)	6(21.4%)

\*p<0.01

La figura 6, muestra la intensidad de la miastenia de acuerdo con la escala de Osserman, en los pacientes agrupados según el diagnóstico histológico de la pieza quirúrgica del timo.



\* p<0,01

**Figura 6.** Intensidad de la MG según la histología del timo.

En el grupo con hiperplasia fue relativamente frecuente encontrar formas ligeras del grupo de HA y al igual que en el grupo con timoma fue poco frecuente la forma III. En este último grupo se encontró de forma significativa, una mayor frecuencia de los grupos II b y IV.

Los pacientes con timoma eran seleccionados antes que el resto de los casos para la timectomía (Figura 7).

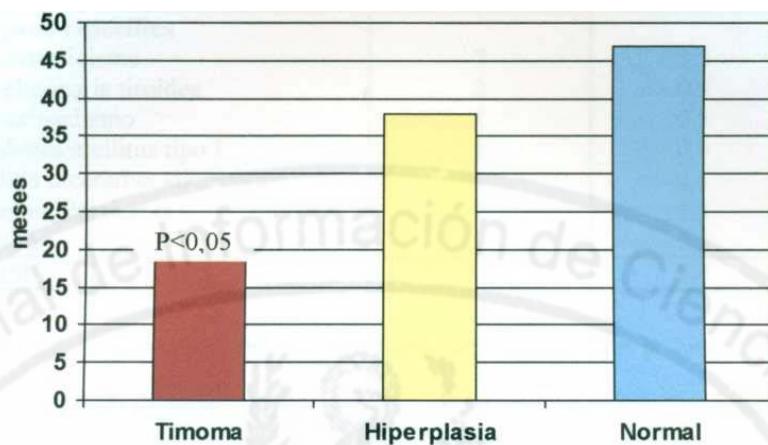


Figura 7. Tiempo de evolución preoperatorio según la histología del timo.

De los 217 pacientes con MG estudiados, 16 (7.4%) presentaban otra enfermedad autoinmune asociada, 14 tenían una enfermedad órgano específico y sólo 2 una enfermedad multisistémica. Los trastornos autoinmunes de la glándula tiroidea fueron los más frecuentes, encontrándose en 10 pacientes, de ellos 7 tenían hipertiroidismo, 2 una oftalmopatía tiroidea y un caso tenía un hipotiroidismo secundario a tiroiditis de Hashimoto. Se encontraron además casos aislados con artritis reumatoide, esclerodermia localizada, diabetes mellitus tipo I, colitis ulcerativa idiopática, anemia perniciosa y vitíligo (tabla 6).

Ninguno de los pacientes miasténicos con otras enfermedades autoinmunes tuvo complicaciones de la timectomía.

**Tabla 6. Enfermedades Autoinmunes asociadas a la Miastenia Gravis en 217 pacientes timectomizados.**

Enfermedad	N	%
<b>Multisistémicas</b>		
Artritis reumatoide	1	0.5
Eritema nodoso	1	0.5
<b>Organo específica</b>		
Hipertiroidismo	7	3.2
Oftalmopatía tiroidea	2	0.9
Hipotiroidismo	1	0.5
Diabetes mellitus tipo I	1	0.5
Colitis ulcerativa idiopática	1	0.5
Anemia Perniciosa	1	0.5
Vitíligo	1	0.5
<b>Total</b>	<b>16</b>	<b>7.4</b>

Las enfermedades autoinmunes asociadas de acuerdo con la histología del timo se muestran en la figura 8.

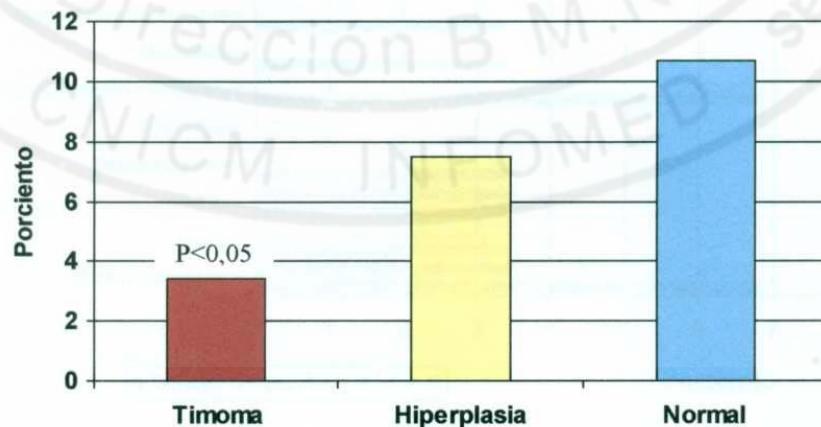


Figura 8. Frecuencia de enfermedades autoinmunes asociadas a la MG según la histología del timo.

Sólo un paciente con timoma (3 .4%) tenía otra enfermedad autoinmune (hipotiroidismo secundario a tiroiditis Hashimoto), sin embargo, en este caso la biopsia mostraba que además del timoma había signos de hiperplasia en la porción no tumoral de la glándula. Entre los 28 casos con timo normal había un paciente con hipertiroidismo, otro con artritis reumatoide y un tercero con vitíligo. El resto de las enfermedades autoinmunes se presentaron en los 160 pacientes con hiperplasia tímica.

Se observaron 26 complicaciones de la timectomía en 16 pacientes (7.4%), las cuales fueron mucho más frecuentes en los pacientes con timoma que en el resto de los casos, observándose 11 en 29 casos, mientras que en el grupo con hiperplasia se encontraron 13 complicaciones en 160 pacientes, y en el grupo con timo normal 2 en 28 casos (figura 9).

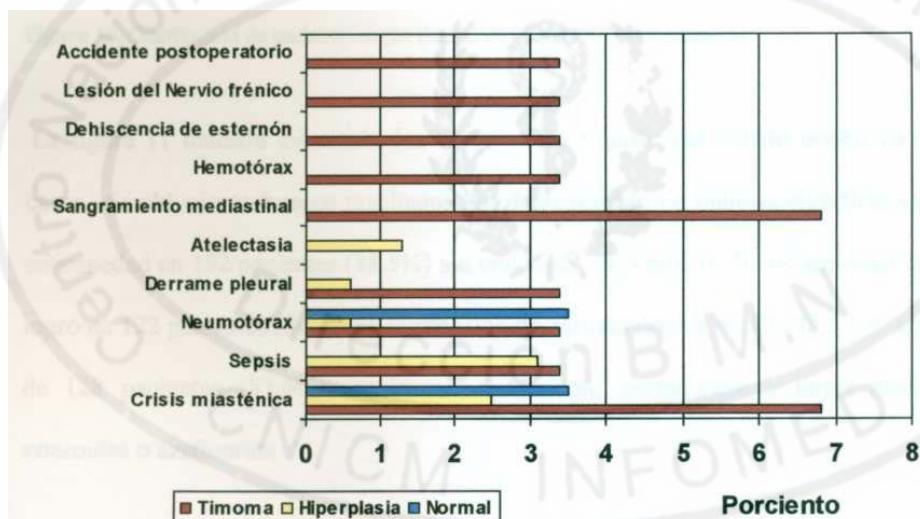


Figura 9. Complicaciones postoperatorias de acuerdo con la histología del timo.

Un total de 217 pacientes miasténicos fueron evaluados tras un periodo posterior a la timectomía que osciló entre 15 y 155 meses, con un tiempo de observación promedio de 83.4 meses. El 78.3% (170/217) de los casos tenían 4 o más años de evolución (Figura 10).

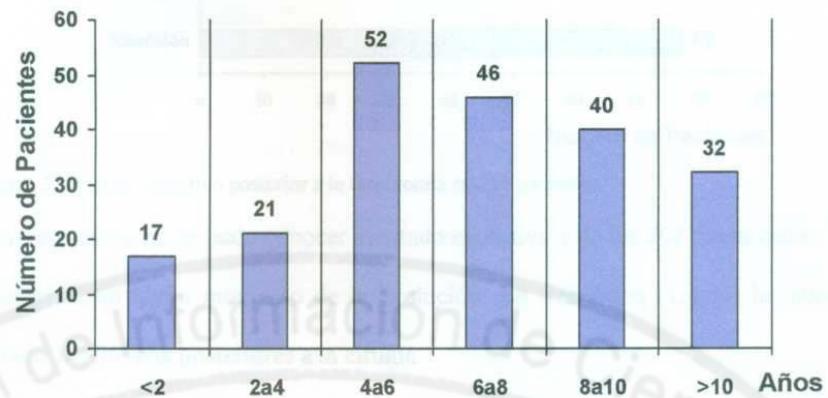
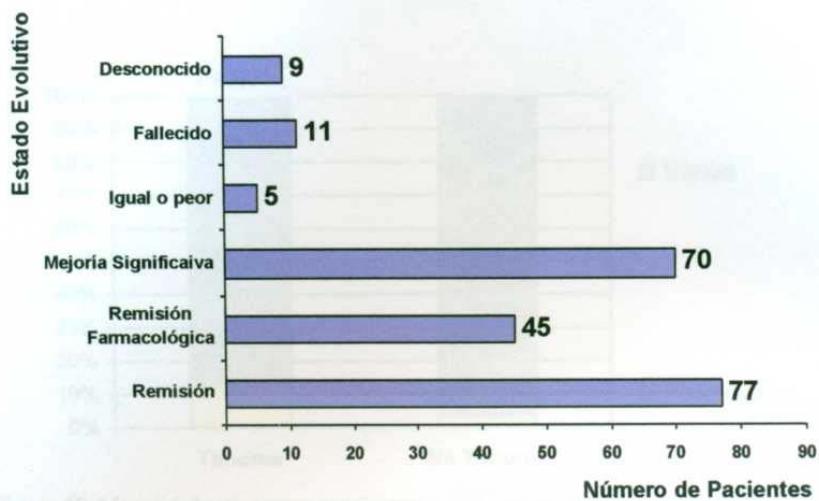


Figura 10. Distribución de pacientes según tiempo de evolución postoperatorio.

La figura 11 muestra los resultados terapéuticos a partir del estado evolutivo de los casos. Se obtuvieron buenos resultados , es decir remisión o mejoría significativa de la enfermedad en 192 pacientes (88.5%) sin embargo , la remisión de los síntomas sólo se logró en 122 pacientes (56.2%) y la remisión no farmacológica en 77 (35,5 %). Un total de 128 pacientes (57.6%) requirieron tratamiento permanente a largo plazo con esteroides o azatioprina.



**Figura 11.** Estado evolutivo posterior a la timectomía en 217 pacientes.

En nueve casos no se pudo conocer el estado evolutivo y de los 208 observados, 11 (5,1 %) fallecieron en algún momento de la evolución. En tres casos (1,4 %) la muerte ocurrió durante los 30 días posteriores a la cirugía.

De los casos fallecidos: uno estuvo relacionado con la diseminación de un timoma maligno, cuatro con la miastenia gravis o el tratamiento inmunosupresor, uno con la cirugía y cinco ocurrieron por causas ajenas a la enfermedad y su tratamiento.

La mortalidad en los casos con timoma fue mucho más alta (13,8 %) que en los que no tenían tumor tímico (3,7 %).

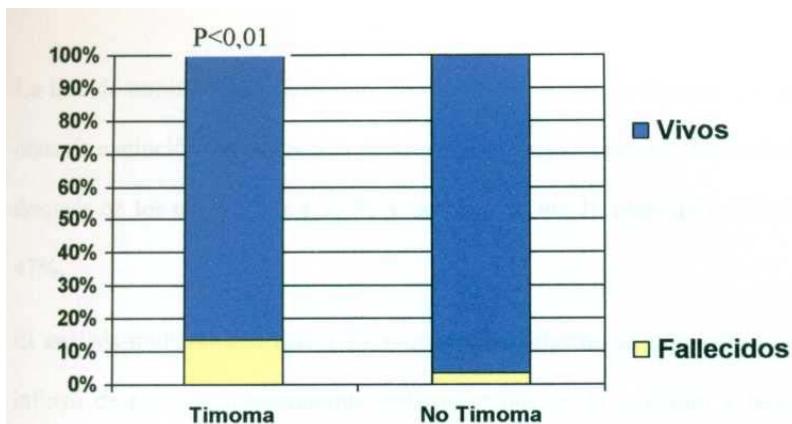


Figura 12. Mortalidad en los casos con timoma comparada con los casos sin timoma.

Los resultados terapéuticos en los casos con timoma fueron peores que en el resto de los pacientes, lo cual se evidenció también por una menor frecuencia de remisiones en este grupo de enfermos.

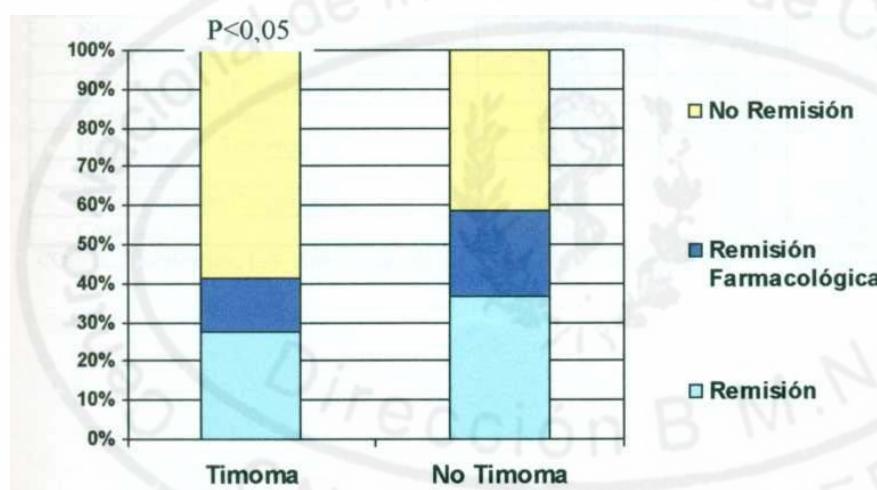


Figura 13. Remisión de la MG en los casos con timoma y sin timoma.

La tasa de remisiones, muestra un ligero incremento en el tiempo. En los primeros cinco años de evolución, la frecuencia de remisiones de la miastenia fue de un 30 %, elevándose después de los cinco años a 37 % y después de los 10 años de evolución aumentó a un 47%.

El análisis multivariado (tabla 7), mostró que únicamente la clasificación de Osserman, influyó de manera independiente y significativa, en la remisión a largo plazo, pues a medida que aumentó la intensidad, se incrementó el riesgo relativo de una mala respuesta (“no remisión”), en 1.5 veces.

Tabla 7. Análisis multivariado de posibles factores que influencian la evolución a largo plazo postimpectomía.

VARIABLE	COEFIC.	E.S.	SIG.	R.R.
<b>Edad</b>	<b>.0280</b>	<b>.0594</b>	<b>.6373</b>	<b>1.0284</b>
<b>Escala de Osserman</b>	<b>-.3826</b>	<b>.1775</b>	<b>.0311</b>	<b>.6821</b>
<b>T. de Evolución Postoperatorio</b>	<b>-.0040</b>	<b>.0057</b>	<b>.4804</b>	<b>.9960</b>
<b>Histología (Timoma)</b>	<b>-.9013</b>	<b>.5182</b>	<b>.0820</b>	<b>.4060</b>
<b>Histología (sin Timoma)</b>	<b>-.9428</b>	<b>.5928</b>	<b>.1117</b>	<b>.3895</b>
<b>Edad de Inicio</b>	<b>-.0561</b>	<b>.0593</b>	<b>.3441</b>	<b>.9455</b>
<b>T. de Evolución Preoperatorio</b>	<b>-.0019</b>	<b>.0044</b>	<b>.6617</b>	<b>.9981</b>
<b>Constante</b>	<b>3.0311</b>	<b>.9349</b>	<b>.0012</b>	<b>.</b>

COEFIC: Coeficiente, E.S: Error Estándar, SIG.: Significación estadística, R.R: Riesgo Relativo.

## Discusión

Actualmente se reconoce que alrededor del 70 % de los miasténicos tienen una hiperplasia tímica y entre el 10 y el 15 % un timoma<sup>86</sup>. La proporción de casos con timoma, hiperplasia tímica y timo atròfico encontrada por nosotros es similar a la de publicaciones<sup>72,78</sup>. previas

Teniendo en cuenta la edad, el sexo y la histología del timo, los pacientes miasténicos estudiados pudieran clasificarse en dos grandes grupos:

1. Pacientes con inicio de la enfermedad antes de los 30 años, predominio del sexo femenino y alta frecuencia de hiperplasia tímica.
2. Pacientes con inicio de la enfermedad después de los 40 años, distribución similar entre los sexos y alta frecuencia de timoma y timo atròfico.

Hay autores que sugieren que el primer grupo de pacientes se caracteriza por asociarse a los grupos HLA B8 y DR3 y que tiene buena respuesta a la timectomía, mientras que el segundo grupo no se asocia a ningún grupo HLA específico y tiene mala respuesta al tratamiento<sup>87,89</sup>.

Alrededor de 3/4 de los pacientes miasténicos tienen una hiperplasia tímica y por esta razón las características de este subgrupo de pacientes configuran los rasgos generales del grupo de pacientes. El timo hiperplásico se caracteriza por tener un gran número de folículos linfoides, con linfocitos activados y sensibilizados para el receptor de acetilcolina<sup>50</sup>. En las células mioides hay moléculas similares al receptor de acetilcolina y ésta parece ser la fuente del autoantígeno<sup>52</sup>. Otras enfermedades autoinmunes como la colitis ulcerativa<sup>90</sup>, lupus eritematoso sistémico<sup>91</sup> y enfermedad de Graves<sup>92</sup> pueden acompañarse de gran número de folículos linfoides en el timo. Las principales características clínicas encontradas

en este grupo de pacientes fueron: edad de inicio de la enfermedad por debajo de los 30 años, marcado predominio del sexo femenino, distribución de la debilidad muscular similar a la del grupo con timoma, pero diferente a la del grupo con timo atrófico, baja frecuencia de complicaciones y buena respuesta a la timectomía. Otros autores han publicado resultados similares <sup>74,93</sup>, por otro lado se señala también que este grupo de pacientes tiene generalmente títulos altos de anticuerpos contra el receptor de acetilcolina y muy buena respuesta a la timectomía <sup>93</sup>.

Los tumores tímicos se han clasificado en dos grandes grupos <sup>84,85</sup>, los timomas con cuatro categorías (medular, mixto, organoide y cortical) y los carcinomas con dos categorías (carcinoma bien diferenciado y carcinoma indiferenciado). Los timomas corticales son los que se asocian fundamentalmente a la miastenia <sup>94</sup>. Hay datos que sugieren que este tipo de timoma expresa una proteína que comparte ciertos epitopes con la cadena α del receptor de acetilcolina <sup>95</sup>, por lo que en estos casos a diferencia de lo que ocurre en el timo hiperplásico, el tejido túnico no parece expresar receptores de acetilcolina intactos. Nuestros datos confirman publicaciones previas relacionadas con las características clínicas de la miastenia asociada a timoma <sup>96-98</sup>.

En la mayoría de nuestros casos con timoma el inicio de la miastenia ocurrió después de la cuarta década de la vida y el predominio del sexo femenino no fue tan marcado como en los casos con hiperplasia. En los casos con timoma encontramos formas más severas de la miastenia, mayor número de complicaciones de la timectomía y más alta mortalidad que en el resto de los casos, lo cual coincide con lo descrito por otros autores <sup>9>98</sup>. Se señala también una menor frecuencia de remisiones en los pacientes con timomas <sup>95-98</sup>, lo cual fue observado en nuestros enfermos.

Es interesante el hecho de que en esta serie los pacientes con timoma fueran timectomizados mucho antes que el resto de los casos. La opinión de los neurólogos en relación con las indicaciones de la timectomía es muy variable <sup>17,73</sup> y en pacientes sin timoma, muchos médicos esperan que falle el tratamiento medicamentoso para remitir los casos para la cirugía. Sin embargo la mayoría de los neurólogos consideran la presencia de un timoma una indicación absoluta para la timectomía <sup>17,73</sup> y estos casos son remitidos independientemente de la respuesta de la miastenia al tratamiento médico.

En un grupo de pacientes miasténicos se encuentra en la timectomía un timo atròfico o restos de tejido túnico normal sin signos de hiperplasia. Este subgrupo de pacientes se caracteriza por tener una alta frecuencia de seronegatividad ". Las principales características clínicas de los casos nuestros sin alteraciones del timo fueron: la edad de inicio mayor de 40 años, predominio del sexo masculino, gran predominio en la debilidad de la musculatura ocular y escaso compromiso de la musculatura bulbar.

De acuerdo con nuestros hallazgos, la presentación de una miastenia gravis en un hombre mayor de 40 años con estudios de neuroimagen que descarten un timoma, sería muy sugestiva de la presencia de un timo normal. De contarse con la determinación de anticuerpos contra receptor de acetilcolina, títulos bajos o seronegatividad reforzarían más la impresión clínica.

En un estudio epidemiológico de MG realizado en Dinamarca entre 1975 y 1989 se encontraron otras enfermedades autoinmunes en 20 de 212 casos incidentes y en 30 de 220 casos prevalentes, siendo las enfermedades más comunes los trastornos del tiroides y la artritis reumatoide <sup>4</sup>. Otras enfermedades menos frecuentes en miasténicos, pero con reconocida relación son el lupus eritematoso sistémico <sup>100</sup>, la artritis reumatoide <sup>101</sup>, la

esclerodermia<sup>102,103</sup>, anemia aplásica autoinmune<sup>104</sup>, síndrome de Sjogren<sup>105</sup> colitis ulcerativa<sup>106</sup>, enfermedad de Crohn<sup>107</sup>, anemia hemolítica autoinmune<sup>108</sup>, anemia perniciosa<sup>109</sup>, vitílico<sup>110</sup>, polimiositis sordera autoinmune<sup>112</sup>, esclerosis múltiple<sup>113</sup>, y síndrome nefrótico por glomerulopatía autoinmune<sup>114</sup>.

Los casos estudiados por nosotros fueron referidos a un centro terciario de salud para ser timectomizados, por lo que la frecuencia que se encontró debe considerarse propia del grupo de pacientes que atendimos y no de la MG en general.

La presencia de otra enfermedad autoinmune no se consideró una contraindicación para la timectomía, pero se tomó la precaución de que todos los pacientes fueran a la cirugía compensados metabólicamente y además se adoptaron importantes medidas para evitar una crisis miasténica perioperatoria.

En nuestros pacientes con estas medidas preoperatorias, la presencia de otra enfermedad autoinmune no aumentó la mortalidad ni las complicaciones secundarias a la timectomía, por lo que consideramos que si se tienen en cuenta las precauciones tomadas la timectomía puede realizarse con seguridad en estos casos.

Otros autores han referido pacientes miasténicos con otras enfermedades autoinmunes timectomizados sin complicaciones. Entre ellos están: hipertiroidismo<sup>115</sup>, artritis reumatoide<sup>101</sup>, lupus eritematoso<sup>101</sup> y enfermedad de Crohn<sup>107</sup>.

Dentro de los trastornos autoinmunes el hipertiroidismo fue el más frecuente en este trabajo. Grob<sup>116</sup> señala que el tres porciento de los pacientes miasténicos desarrollan hipertiroidismo secundario a la enfermedad de Graves y uno porciento de los pacientes con hipertiroidismo tienen una MG en algún momento de su evolución. La incidencia de estas

asociaciones es mucho mayor de la que pudiera esperarse por el azar. En el grupo de pacientes estudiados por nosotros la frecuencia de hipertiroidismo fue de 3.2%, la cual está en el rango descrito en estudios anteriores, aunque algunos autores dan cifras algo más altas de alrededor del cinco porciento<sup>11</sup>.

En la mayoría de los casos descritos en este trabajo el hipertiroidismo estaba presente antes del inicio de la miastenia, Grob<sup>116</sup> señala que es más común esta situación que la contraria.

La valoración de los resultados a largo plazo de la timectomía y su posible efecto en el curso natural de la enfermedad, entraña dificultades bien conocidas, dada la ausencia de ensayos clínicos correctamente controlados<sup>17</sup>. Pocos autores han investigado en detalle la predictibilidad de los resultados quirúrgicos a largo plazo, tomando en consideración variables preoperatorias de los pacientes. Las comparaciones entre los diferentes grupos estudiados hasta la fecha, han sido obstaculizadas por diferencias en la selección de pacientes, la definición del estatus clínico (diferentes escalas preoperatorias), el número de casos incluidos y la duración del seguimiento, fundamentalmente. Por otra parte las diferentes modalidades terapéuticas empleadas, las técnicas quirúrgicas y la extensión de la exéresis de grasa peritímica, han aportado nuevas fuentes de confusión en las comparaciones<sup>24</sup>.

Se ha reportado la presencia de tejido tímico ectópico en alrededor de un 20-30 % de las autopsias de pacientes miasténicos<sup>82,118</sup> y en el 39.5% de los timectomizados por esta enfermedad<sup>119</sup>. La presencia de tejido tímico ectópico en el mediastino es un predictor del resultado de la timectomía<sup>82</sup>.

El tiempo de seguimiento de los casos es importante<sup>80,81,120</sup> siendo bien conocido que los beneficios de la timectomía pueden demorarse en ocasiones hasta 5 años y que los miasténicos tienden a mejorar clínicamente con el de cursar del tiempo<sup>78-82</sup>; nuestros

pacientes tuvieron un período de observación promedio de 7 años, que consideramos suficiente para establecer conclusiones con respecto a la evolución a largo plazo. Debemos tener en cuenta que los resultados evolutivos de nuestros pacientes no sólo tienen que ver con la timectomía, sino también con los demás métodos inmunosupresores empleados, por tanto se requeriría un estudio, aleatorizado, controlado y a doble ciegas para poder establecer con exactitud el verdadero impacto de la timectomía en la miastenia gravis. Tal investigación aún no se ha realizado<sup>17</sup>.

La frecuencia de remisión encontrada por nosotros fue relativamente alta. Aproximadamente la mitad de los casos remitieron, aunque sólo fue completa, es decir el paciente pudo estar libre de todo tratamiento médico en el 37 % de los casos sin timoma y en el 28 % de los que tenían timomas. Estas cifras son comparables con las de otros estudios similares<sup>120-128</sup>. Al igual que otros autores encontramos menor frecuencia de remisión en los casos con timoma<sup>95-97</sup>. Bramis y cols.<sup>129</sup>, publicaron recientemente en una serie de pacientes muy homogénea, que las remisiones o mejorías de los síntomas se notaron en el 70% de pacientes con timoma, seis meses después de la timectomía, contrastando con la favorable tasa de respuesta, 96%, entre aquellos con miastenia no timomatosa. En nuestros pacientes con timoma la mortalidad operatoria y postoperatoria fue mucho mayor, similares resultados se han reportado en la literatura<sup>130</sup>.

La asociación entre la MG y los timomas presenta algunas cuestiones aún no solucionadas en relación con las interacciones del tumor con el sistema inmune, pero el mecanismo inmunopatogénico no parece ser igual al del resto de los casos con miastenia gravis<sup>131</sup>. En nuestra serie hubo un grupo de pacientes que no mejoraron con la timectomía y otros que demoraron en experimentarla hasta cinco o más años, semejante a lo referido en otros estudios<sup>17</sup>. Existen varias hipótesis propuestas para explicar estos hechos: la presencia de

un tejido tímico residual, a veces de localización aberrante, no extirpado, podría perpetuar la respuesta autoinmune<sup>82,118</sup>; y por otra parte es bien conocida, la llamada memoria inmunológica dependiente de linfocitos diseminados por el organismo que han sido previamente sensibilizados en el timo<sup>50</sup>. Las tasas de remisión de nuestra serie demuestran que los beneficios de la timectomía pueden esperarse aún hasta 10 años después de realizado el proceder, así en los primeros 5 años de evolución la frecuencia de remisiones fue de un 30 %, elevándose después de los 5 años entre 35 y 40 % y después de los 10 años a un 47 %, cifras similares han sido reportadas en la literatura<sup>74-81</sup>.

La mejoría en las técnicas anestésicas y quirúrgicas, así como los cuidados perioperatorios han reducido marcadamente la morbilidad operatoria. Nuestra serie reveló índices de mortalidad muy bajos. Aunque fallecieron once pacientes, cinco lo hicieron por causas ajenas a la miastenia o su tratamiento, hecho esperado cuando se sigue un número importante de pacientes por un tiempo prolongado.

Para conocer los factores que influyeron en la aparición de remisión temprana en la MG, por análisis multivariado, Papatestas y cols<sup>132</sup>, revisaron 2062 pacientes miasténicos de los cuales 962 fueron timectomizados en el Mount Sinai Medical Center, entre 1951 y 1985, encontrando que: la timectomía, la enfermedad leve y la ausencia de timomas influenciaron significativa e independientemente la evolución a largo plazo. Nuestros datos son coincidentes con los de algunas series<sup>82-129</sup>, al no encontrar que la edad, el sexo, ni la histología del timo influenciaran los resultados. Muchos autores no han podido demostrar correlaciones entre respuesta postoperatoria y edad del paciente<sup>133-135</sup> tiempo de evolución preoperatorio<sup>134</sup>, o histología tímica<sup>97</sup>. Sin embargo, algunos investigadores han descrito resultados más favorables postimectomía en mujeres<sup>136</sup>, con corto tiempo de evolución preoperatorio<sup>7</sup> y con histología no timomatosa<sup>24</sup>, aunque en muchas ocasiones estas

observaciones no han sido corroboradas por medios estadísticos adecuados. Nosotros, al igual que Ordemir y colaboradores <sup>82</sup>, encontramos que el principal predictor de la respuesta a la timectomía es la intensidad de la enfermedad según la clasificación de Osserman.

Los datos derivados de esta investigación, podrían contribuir a mejorar el estado del conocimiento en relación con la eficacia de la timectomía y los criterios de indicación en nuestro medio y refuerza el criterio de que el trabajo en equipos multidisciplinarios es la clave para el éxito en el manejo de esta compleja condición <sup>137</sup>.



## 5. ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE IMMUNOGLOBULINA INTRAVENOSA Y PLASMAFÉRESIS EN EL PERIOPERATORIO DE LA MIASTENIA GRAVIS.

### Introducción

La timectomía es un proceder establecido en la miastenia gravis<sup>16</sup>, para lograr una baja morbilidad perioperatoria, los casos deben prepararse apropiadamente y las descompensaciones de la enfermedad tratarse con rapidez<sup>22</sup>. La plasmaférésis, por su efectividad a corto plazo, ha sido un tratamiento clave en el perioperatorio de esta enfermedad<sup>138-143</sup>. En 1984 se introduce la inmunoglobulina intravenosa<sup>144-145</sup>, esta droga tiene un perfil de acción similar a la plasmaférésis, y su eficacia para mejorar los síntomas de la enfermedad parece ser comparable<sup>146</sup>.

La inmunoglobulina intravenosa (IgIV) tiene ventajas sobre la plasmaférésis pues produce menos efectos adversos y no requiere de equipamiento ni de personal entrenado, por otro lado ambos procederes tienen un costo similar<sup>138,146</sup>.

### Hipótesis

La inmunoglobulina intravenosa cubana puede ser igual de efectiva que la plasmaférésis durante el perioperatorio de la timectomía en pacientes con MG.

### Objetivos

1. Comparar los pacientes tratados con IgIV con aquellos tratados con plasmaférésis en relación con el tiempo de retardo en la retirada del tubo endotraqueal después de la timectomía, el tiempo de permanencia en la Unidad de Cuidados Intensivos y la estancia postoperatoria.
2. Identificar las reacciones adversas y las complicaciones del tratamiento de la IgIV y la Plasmaférésis en los pacientes estudiados.

## **Material y Método**

El diseño del trabajo está concebido como un estudio controlado, no aleatorizado, en el cual se compara un grupo prospectivo de pacientes miasténicos, en los que se utilizó IgIV durante el perioperatorio de la timectomía, con un grupo control histórico tratado con plasmaféresis.

El diagnóstico de la miastenia se basó en los signos y síntomas típicos de la enfermedad, caracterizada por la afectación muscular, con un patrón de distribución característico en el cual predomina el compromiso de los músculos dependientes de nervios craneales y de la musculatura del tronco y las extremidades, con un curso clínico fluctuante con empeoramiento después del ejercicio y con el curso del día y mejoría después del reposo y de la administración de drogas anticolinesterásicas. El diagnóstico clínico fue confirmado por la prueba de estimulación repetitiva electromiográfica y por una prueba farmacológica con drogas anticolinesterásicas.

La timectomía se hizo a través de una esternotomía media, realizándose la resección completa del timoma y de la glándula tímica, incluyendo el tejido graso peritímico. Los criterios de selección para la timectomía incluyeron todos los casos con timoma y aquellos con miastenia gravis generalizada menores de 60 años y sin otras enfermedades médicas o psiquiátricas que contraindicaran el proceder. La presencia de otras enfermedades autoinmunes no se consideró como impedimento para la cirugía. La preparación de los casos incluyó un estudio para el diagnóstico de infección o infestación subclínica e investigaciones para el diagnóstico de enfermedades del tiroides y otros procesos autoinmunes. En caso de encontrarse uno de ellos se esperó a que se compensara para realizar la timectomía.

Previo a la cirugía se retiraron los medicamentos anticolinesterásicos y se llevó el paciente a un estado de compensación de la miastenia gravis con el uso de prednisona y plasmaféresis ó inmunoglobulina intravenosa de acuerdo con el grupo de estudio.

#### Grupos de estudio

En nuestro centro se realizan timectomías a casos con miastenia gravis desde 1984, empleándose la plasmaféresis durante el perioperatorio desde esa fecha hasta diciembre de 1995, desde enero de 1996 se utiliza en su lugar la inmunoglobulina intravenosa. Todos los pacientes timectomizados entre enero de 1997 y junio de 1998 fueron preparados con inmunoglobulina intravenosa y constituyen el grupo experimental, mientras que los casos preparados con plasmaféresis desde julio de 1994 hasta diciembre de 1995 se utilizaron como controles.

#### Esquemas de tratamiento

Los pacientes con IgIV recibieron dos gramos por kilogramo de peso como dosis total, administrándose dos tercios de la dosis durante la semana previa a la operación, divididas en tres dosis administradas en días alternos y el otro tercio en dos dosis que recibieron el día de la operación y el día siguiente. La inmunoglobulina utilizada es producida por IMEFA- Eron, Laboratorios Grossman, SA, con el nombre comercial de Intacglobin.

En el grupo de plasmaféresis fueron realizados 3 recambios plasmáticos de alrededor de 2500 ml cada uno en días alternos durante la semana previa a la operación y dos recambios similares durante los 2 días posteriores a la operación.

#### Variables de Respuesta

- Retardo en la retirada del tubo endotraqueal: Se refiere al tiempo que media desde el final de la operación y la retirada del tubo endotraqueal.

- Tiempo de permanencia en UCI: Es el tiempo total de permanencia en la unidad de cuidados intensivos durante el postoperatorio.
- Estadía post-operatoria: Es el número de días que permanece el paciente hospitalizado después de la cirugía.

#### Etica de la Investigación

El protocolo de investigación fue aprobado por la Comisión Científica del Hospital Hermanos Ameijeiras, que cuenta con un Comité de Ética para la Investigación. Los pacientes dieron su consentimiento informado para la investigación y para todas las actuaciones médicas realizadas.

#### Análisis Estadístico

Se realizó fundamentalmente la comparación entre ambos grupos en cuanto a las variables de respuesta mencionadas antes, mediante la t de Student (para las variables cuantitativas) o la prueba de Chi Cuadrado (para las variables cualitativas).

Inicialmente se compararon los grupos en cuanto a variables demográficas y otras de control para comprobar la semejanza entre ambos.

## Resultados

Se estudiaron 33 pacientes tratados con IgIV y 38 con plasmaféresis, ambos grupos son comparables con respecto a edad, sexo, distribución según grupo de Osserman e histología del timo y tiempo de evolución de la enfermedad (tabla 8).

**Tabla 8.** Características generales de los grupos estudiados.

	Inmunoglobulina	Plasmaféresis
Edad		
<41	22 (66,7 %)	25 (65,8 %)
>40	11 (33,3 %)	13 (34,2%)
Sexo (F/M)	24/9	34/4
Grupo de Osserman		
11 a	17	13
11 b	16	25
Histología del timo		
	5 (15.5%)	6(15.8%)
	25 (75.8 %)	30 (78.9 %)
	3 (8.7%)	2 (5.3%)
Dosis de prednisona	32.27	35.56
Tiempo de evolución (meses)	24.03	23.12

Las diferencias no fueron significativas p<0,05

En el grupo tratado con IgIV se retiró el tubo endotraqueal 13.61 horas después de la operación, en el tratado con plasmaféresis 17.24 horas, sin embargo la diferencia no fue significativa.

El grupo tratado con plasmaféresis tuvo una estadía más prolongada tanto en UCI (4.34 días), como en la sala de neurología (7.34 días), siendo en el grupo tratado con inmunoglobulina intravenosa de 3.36 días en la UCI y 6.57 días en la sala de Neurología. Estas diferencias no fueron significativas.

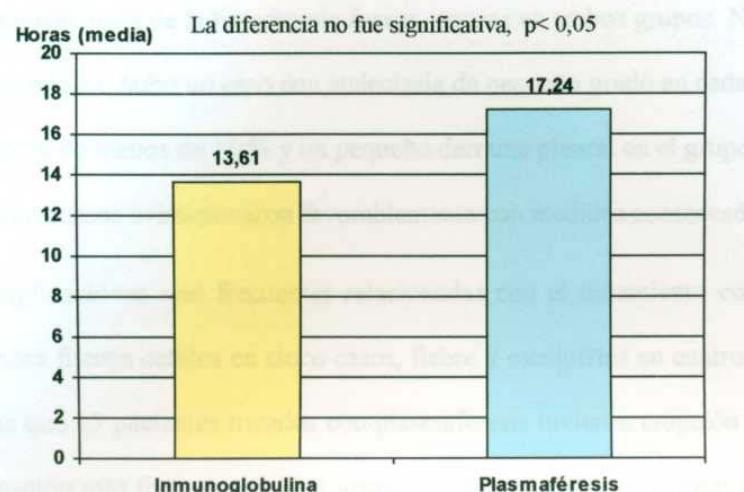


Figura 14. Retardo en la retirada del tubo endotraqueal después de la cirugía.

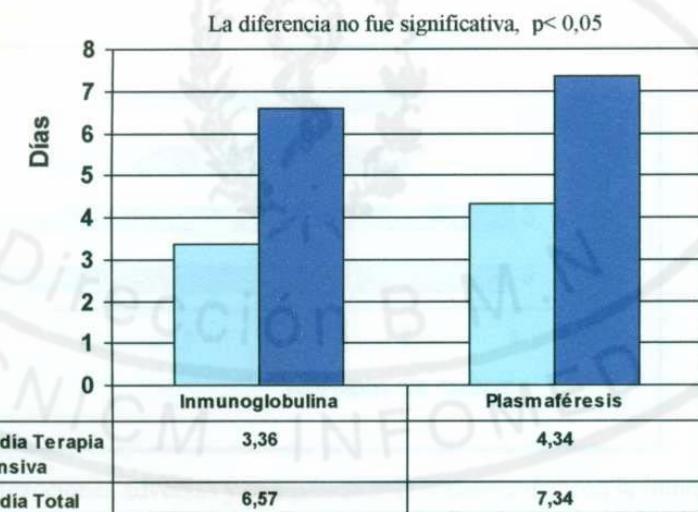
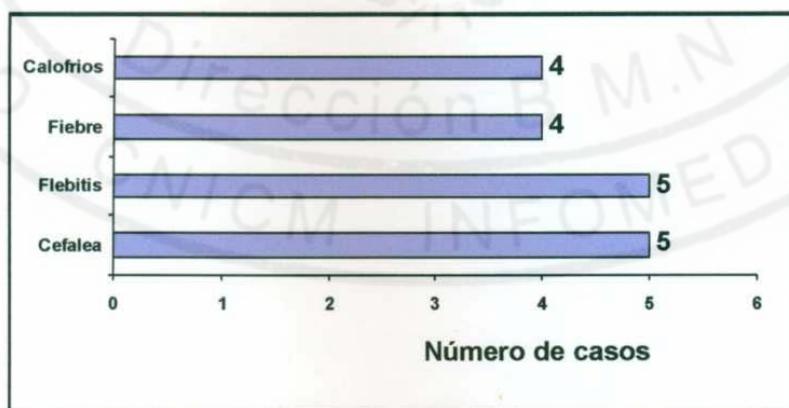


Figura 15. Estadia hospitalaria de ambos grupos de estudio.

Las complicaciones de la timectomía fueron escasas en ambos grupos. No hubo ninguna crisis miasténica, hubo un caso con atelectasia de pequeño grado en cada uno, dos neumotorax de menos de 10 % y un pequeño derrame pleural en el grupo de plasmaféresis. Todos estos casos evolucionaron favorablemente con medidas conservadoras.

Las complicaciones más frecuentes relacionadas con el tratamiento con inmunoglobulina intravenosa fueron cefalea en cinco casos, fiebre y escalofríos en cuatro y flebitis en cinco, mientras que 13 pacientes tratados con plasmaféresis tuvieron erupción cutánea, que fue la complicación más frecuente de este grupo, un caso presentó una hepatitis C y otro anemia, la fiebre y los escalofríos ocurrieron en un caso respectivamente.



**Figura 16.** Reacciones adversas y complicaciones relacionadas con la Inmunoglobulina Intravenosa.

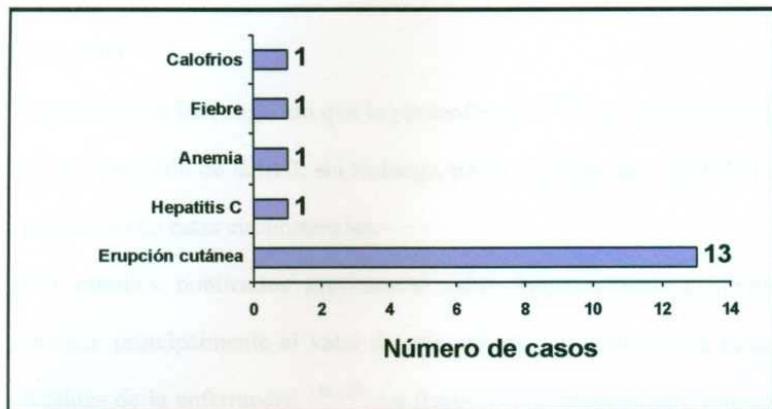


Figura 17. Reacciones adversas y complicaciones de relacionadas con la Plasmaféresis.

## Discusión

Varios autores han sugerido que la plasmaférésis<sup>138-143</sup>, al igual que la IgIV, son útiles en el perioperatorio de la MG; sin embargo, pocos estudios han evaluado la eficacia de ambos procederes en estas circunstancias.

Los estudios publicados previamente sobre inmunoglobulina intravenosa en la MG, abordan principalmente el valor de este método terapéutico para tratar exacerbaciones o recaídas de la enfermedad<sup>146,159</sup>. La frecuencia de mejoría para esta situación, calculada por Arsura<sup>152</sup>, basándose en 8 ensayos controlados es de 73 %, Jongen y colaboradores<sup>151</sup>, señalan que hasta 1998 habían sido descritos 217 casos de miastenia gravis tratados con IgIV en la literatura médica, con mejoría en 150 (69 %).

En un ensayo controlado, se demostró que la IgIV tenía una efectividad similar a la plasmaférésis para mejorar las exacerbaciones de la miastenia<sup>155</sup>.

Mientras la plasmaférésis actúa removiendo los anticuerpos patogénicos<sup>140</sup>, el mecanismo de acción de la IgIV no está claro. Se ha señalado que puede actuar a diferentes niveles: bloqueando los anticuerpos patogénicos con la ayuda de anticuerpos anti-idiotipos; interactuando de forma competitiva con los anticuerpos patogénicos a nivel del receptor de acetilcolina; bloqueando los receptores-Fc en células inmunocompetentes; produciendo una regulación general de la producción de autoanticuerpos; y de un modo muy inespecífico, induciendo un incremento en la sustitución o recambio de moléculas de IgG<sup>159</sup>. Aunque, en teoría, la asociación de ambos procederes pudiera resultar contradictoria, ambos se han utilizado exitosamente de forma combinada en situaciones clínicas comprometidas<sup>166</sup>.

El paciente que va a realizarse una timpomía, debe llegar a la operación en un estado de compensación de la miastenia, para evitar que desarrolle una crisis miasténica y lograr una rápida extubación que disminuya el riesgo de complicaciones respiratorias, infecciosas y de

otro tipo<sup>22</sup>. Las variables de respuesta utilizadas en este estudio se seleccionaron teniendo en cuenta este criterio.

Los resultados de este estudio sugieren que la IgIV es comparable en eficacia a la plasmaférésis en el perioperatorio de la MG y que con ambos métodos, la morbilidad postoperatoria es muy baja. Sin embargo, es importante señalar que la inmunoglobulina intravenosa tiene mejor perfil de reacciones adversas y es un tratamiento más práctico, ya que a diferencia de la plasmaférésis, no requiere de equipamiento específico ni personal entrenado.

Brannagan y colaboradores<sup>161</sup> revisaron las complicaciones del tratamiento con IgIV en 88 pacientes neurológicos, 14 de ellos con MG, encontrando que aunque las reacciones adversas son frecuentes, especialmente síntomas vasomotores y cefalea, las complicaciones graves son raras, excepto en pacientes con enfermedades cardíacas, insuficiencia renal o encarnamiento prolongado.

Las complicaciones encontradas por nosotros fueron frecuentes, pero poco importantes. El hecho de que el grupo de pacientes tratados con inmunoglobulina intravenosa fuera prospectivo pudiera condicionar un mayor reporte de complicaciones que en el grupo de plasmaférésis. Complicaciones importantes descritas previamente con el empleo de la IgIV son: insuficiencia renal<sup>162,163</sup>, neutropenia<sup>164,165</sup>, transmisión de hepatitis C<sup>166,167</sup>, meningitis aséptica<sup>168</sup>, hemólisis<sup>169</sup> y tromboembolismos<sup>170</sup>.

## 6. DISCUSIÓN GENERAL

Los estudios contenidos en esta tesis han permitido conocer algunos aspectos de interés científico con implicaciones prácticas para el diagnóstico y tratamiento de la MG.

En esta investigación se han identificado las principales causas de retardo diagnóstico en nuestro medio. El hecho de que menos del 10 % de los médicos de cabecera diagnostican correctamente la enfermedad y de que cerca de un tercio de los casos son considerados erróneamente como neuróticos, no había sido demostrado previamente. La comprensión de esta situación conducirá a que se dé más importancia a la MG en el diagnóstico diferencial de algunas condiciones psiquiátricas y los resultados de este estudio pueden servir de base para una estrategia que permita mejorar el diagnóstico y facilitar la remisión de pacientes para el tratamiento.

Se demostró que la frecuencia de alteraciones de la glándula tímica y las características clínicas de la enfermedad, en los casos cubanos, es similar a la descrita en la literatura internacional, generalmente procedente de países occidentales. Lamentablemente no pudimos estudiar a los pacientes desde el punto de vista inmunológico, hubiera sido importante la determinación de anticuerpos contra el receptor de acetilcolina y otros autoanticuerpos, así como el estudio de los grupos de histocompatibilidad HLA.

Los anticuerpos contra el receptor de acetilcolina son importantes no sólo como prueba de confirmación diagnóstica, sino también a la hora de discriminar subgrupos de pacientes, especialmente los seronegativos<sup>45</sup>.

Nuestra población tiene una diversidad étnica única y sería de gran interés conocer, en una muestra de pacientes cubanos tan extensa como la nuestra, si existiera alguna diferencia en este aspecto, al igual que en la representación de los diferentes antígenos del sistema de histocompatibilidad HLA.

La asociación de la miastenia y el HLA también varía entre los grupos étnicos. En caucásicos se ha encontrado asociada a los antígenos A1, DR3, DRW3 y DQ. El DR3 no se ha relacionado a la miastenia en poblaciones asiáticas ni negras. En negros la asociación al B8 es muy significativa y en chinos al BW46. No encontramos referencias en la literatura a poblaciones de origen hispano<sup>50</sup>.

La cohorte presentada, con un tratamiento que combina la timectomía con inmunosupresión, es relevante, tanto por su extensión como por el tiempo de observación. Hubiera sido mejor que este estudio fuera controlado, especialmente la timectomía, pero tal investigación no se ha podido realizar en ningún lugar<sup>16,17</sup>. Los resultados de la timectomía y el tratamiento inmunosupresor aplicados por nuestro grupo de trabajo son comparables a los de otras series importantes de pacientes y demuestran su efectividad.

Desde el punto de vista práctico, es importante que los grupos dedicados al cuidado de pacientes con MG evalúen y publiquen sus resultados, para que otros médicos que les remiten casos, conozcan mejor su relación beneficio/riesgo, por otro lado en esta tesis se muestra un protocolo de trabajo que ha sido exitoso en nuestro medio y puede servir de guía a otros grupos cubanos y de otros países que pretendan abordar esta compleja tarea.

El estudio comparativo entre inmunoglobulina intravenosa y plasmaféresis en el perioperatorio de la miastenia tiene dos atractivos: uno es la carencia de este tipo de trabajo en la literatura y el otro que se utilizó un producto realizado en el país, constituyendo este trabajo un sustento científico para el uso de la IgIV cubana (Intacglobin), que desde hace tiempo hacen muchos médicos del país.

Es improbable que el estudio pudiera realizarse a doble ciegas, ya que la plasmaféresis es un proceder difícil de enmascarar, sin embargo, hubiéramos preferido que el grupo con plasmaféresis también fuera prospectivo y que la inclusión en uno u otro grupo fuera al azar; pero no tuvimos las condiciones para hacerlo, ya que prácticamente comenzamos a utilizar la inmunoglobulina por las dificultades para realizar plasmaféresis, secundarias a los problemas económicos que afrontó el país a mediados de los 90. Es importante que este estudio se complemente con investigaciones sobre la aplicación del producto en otras situaciones, especialmente la crisis miasténica.

## 7. CONCLUSIONES

1. Los errores por diagnóstico falso negativo de la Miastenia Gravis son frecuentes en nuestro medio y existe demora en el diagnóstico y remisión de los enfermos.
2. Existen diferencias en las características clínicas entre subgrupos de pacientes miasténicos clasificados según la histología del timo.
3. La coexistencia de otra enfermedad autoinmune con la miastenia es frecuente, siendo los trastornos tiroideos los más comunes. Si se sigue el protocolo de trabajo del Grupo de MG del Hospital Hermanos Ameijeiras, la timectomía puede realizarse con seguridad en estos casos.
4. Con el protocolo de tratamiento empleado, basado en la timectomía y la inmunosupresión, se logró una alta frecuencia de remisión de la miastenia a largo plazo, con mortalidad baja, siendo la intensidad de la enfermedad el principal factor relacionado con la evolución a largo plazo.
5. La inmunoglobulina intravenosa cubana (Intacglobin), es comparable en eficacia a la plasmaférésis en el perioperatorio de la miastenia gravis y tiene reacciones adversas menos graves.

## **8. RECOMENDACIONES**

1. Planificar una estrategia educativa y organizativa con vistas a mejorar el diagnóstico y remisión precoz de los pacientes con MG en el país.
2. Mejorar la caracterización clínica de los pacientes cubanos con MG, con la introducción de la determinación de anticuerpos contra el receptor de acetilcolina y el estudio del sistema HLA.
3. Recomendar el protocolo de actuación del Grupo Multidisciplinario de Miastenia Gravis del Hospital Hermanos Ameijeiras como guía para el manejo de pacientes con esta condición en otros centros.
4. Realizar un nuevo corte del estado clínico de la serie de pacientes miasténicos del Hospital Hermanos Ameijeiras.
5. Realizar ensayos clínicos de nuevos métodos terapéuticos que estén disponibles en el país.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pascuzzi RM. The history of myasthenia gravis. *Neurol Clin* 1994; 12 (2):231 -42.
2. Vincent A, Drachman DB. Myasthenia gravis. *Adv Neurol* 2002;88:159-88.
3. Cisneros AD, Luis RS, Leon R, Carrera PL. Algunos aspectos epidemiológicos de la miastenia gravis en Cuba. *Rev Neurol* 1996;24(128):435-9.
4. Kalb B, Matell G, Pirskanen R, Lambe M. Epidemiology of myasthenia gravis: a population based study in Stockholm, Sweden. *Neuroepidemiology* 2002;21 (5):21 -5.
5. Kissel JT, Franklin GM. Treatment of myasthenia gravis: A call to arms. *Neurology* 2000;55(1):3-4.
6. Kokontis L, Gutmann L. Current treatment of neuromuscular diseases. *Arch Neurol* 2000;57(7):939-43.
7. Dural K, Yildirim E, Han S, Ozisik K, Ulasan N, Saygin H. The importance of the time interval between diagnosis and operation in myasthenia gravis patients. *J Cardiovasc Surg* 2003;44(1): 125-9.
8. Vincent A, Clover L, Buckley C, Evans JG, Rothwell PM. Evidence of underdiagnosis of myasthenia gravis in older people. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74(8): 105-8.
9. Loehrer PJ. Current approaches to the treatment of thymoma. *Ann Med* 1999;31 Suppl 2:73-79.
10. Camera L, Brunetti A, Romano M, Larobina M, Maraño I, Salvatore M. Morphological imaging of thymic disorders. *Ann Med* 1999;31 Suppl 2:57-62.
11. Pirroni T, Rinaldi P, Batocchi AP, Evoli A, Di Schino C, Maraño P. Thymic lesions and myasthenia gravis. Diagnosis based on mediastinal imaging and pathological findings. *Acta Radiol* 2002;43(4):380-4.
12. Osserman KE. Myasthenia gravis. New York: Grune and Stratton, 1958.

13. Jaretzki A, Barohn RJ, Emstoff RM, Kaminski HJ, Keesey JC, Penn AS. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. *Neurology* 2000;55(1): 16-23.
14. Tindall RSA, Rollins JA, Phillips TJ, Greenlee RG, Wells L, Belendiuk G. Preliminary results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial of cyclosporine in myasthenia gravis. *N Engl J Med* 1987;316:719-724.
15. Pallace J, Newsom-Davis J, Lecky B and the Myasthenia Study Group. A randomized double-blind trial of prednisolone alone or with azathioprine in myasthenia gravis. *Neurology* 1998;50:1778-1783.
16. Jaretzki A, Aarli JA, Kaminski HJ, Phillips LH, Sanders DB; Medical/Scientific Advisory Board, Myasthenia Gravis Foundation of America. Thymectomy for myasthenia gravis: evaluation requires controlled prospective studies. *Ann Thorac Surg* 2003;76(1): 1-3.
17. Jaretzki A. Thymectomy for myasthenia gravis: analysis of controversies-patient management. *Neurology* 2003;9(2):77-92.
18. Urschel JD, Grewal RP. Thymectomy for myasthenia gravis. *Postgrad Med* 1998; 74:139-144.
19. Briassoulis G, Hatzis T, Liakopoulou T, Youroukos S. Continuous neostigmine infusion in post-thymectomy juvenile myasthenic crisis. *J Child Neurol* 2000; 15(11):747-9.
20. Mori T T, Yoshioka M M, Watanabe K K, Iwatani K K, Kobayashi H H, Terasaki H H. Changes in respiratory condition after thymectomy for patients with myasthenia gravis. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2003;9(2):93-7.

21. Heitmiller RF, Heitmiller ES. Surgery for Myasthenia Gravis. En: Advanced therapy in Thoracic surgery. Chapter 47, New York, 1999. Pp 423-430.
22. Jaretzki A, Aarli JA, Kaminski HJ, Phillips LH, Sanders DB. Preoperative preparation of patients with myasthenia gravis forestalls postoperative respiratory complications after thymectomy. Ann Thorac Surg 2003;75(3):1068.
23. Gronseth GS, Barohn RJ. Thymectomy for Myasthenia Gravis. Curr Treat Options Neurol 2002;4(3):203-209.
24. Gronseth G S, Barohn R B. Practice parameter: Thymectomy for autoimmune myasthenia gravis. (An evidence based review). Report of the Quality Standards Subcommitte of the American Academy of Neurology. Neurology 2000;55:7-15.
25. Ruckert JC, Sobel HK, Gohring S, Einhaupl KM, Muller JM. Matched-pair comparison of three different approaches for thymectomy in myasthenia gravis. Surg Endosc 2003; 17(5):711-5.
26. Willis T. Two discourses concerning the soul of Brutes, translated by S. Pordage, London, 1683.
27. Guthrie L G. Myasthenia Gravis in the seventh century. Lancet 1903; 1:330.
28. Jolly F. Ueber myasthenia gravis pseudoparalytica. Berl. Clin Wchnschr 1895;32:1.
29. Walker MB. Treatment of myasthenia gravis with prostigmin. Lancet 1934; 1:1200.
30. Simpsom J. Myasthenia gravis: a new hypothesis. Scot Med J 1960;5:419-436.
31. Blalock A, Mason MF, Morgan HJ. Myasthenia gravis and tumors of the thymic region. Report of a case in which the tumor was revomed. Ann Surg 1939; 110:544-561.
32. Gömez-Fernandez L, Vega-Treto H, Lestayo-Ofarril Z. Electromiografia de fibra única en el diagnóstico de la miastenia gravis. Rev Neurol 2000;30(7):609-613.

33. Luis Gonzalez S, Ramon Perez L, Nodarse Fleites A. Valoración de la timectomía en el tratamiento de la miastenia gravis. Rev Cubana de Med 1988;27(12):64-72.
34. Lloréns JA, Parisi N, Ferrá A, Pardo A, Sánchez S, Hernández S. La timectomía en la miastenia gravis. Rev Cub Cirugía 1986;25(5):454-63.
35. Pila Perez R, Garcia Calzada JA, Amador Betancourt J. Resultados de la plasmaférésis terapéutica en la miastenia gravis refractaria. Rev Cubana de Med 1987;26( 1 ):37-14.
36. Pérez-Nellar J, Domínguez AM, Llorens JA, Ferra A, Pardo A, Quiala M. Estudio comparativo entre Immunoglobulina intravenosa y plasmaférésis en el perioperatorio de la Miastenia Gravis. Rev Neurol 2001 ;33(5):413-417.
37. Sanchez JL, Uribe CS, Franco AF, Jimenez ME, Arcos-Burgos OM, Palacio LG. Prevalence of myasthenia gravis in Antioquia, Colombia. Rev Neurol 2002;34 (11): 1010-2.
38. Aragonés JM, Bolíbar I, Bonfill X, Bufill E, Mummany A, Alonso F, Illa I. Myasthenia gravis: A higher than expected incidence in the elderly. Neurology. 2003; 60 (6): 1024- 6.
39. Engel AG. Acquired autoimmune myasthenia gravis. En Myology, de Engel AG, Franzini-Armstrong, C. McGraw-Hill, New York, 1994.
40. Pascuzzi RM. The edrophonium test. Semin Neurol 2003;23(1):83-8.
41. Sanders DB. Clinical impact of single-fiber electromyography. Muscle Nerve 2002; Suppl 11 :S 15-20.
42. Sonoo M, Uesugi H, Mochizuki A, Hatanaka Y, Shimizu T. Single fiber EMG and repetitive nerve stimulation of the same extensor digitorum communis muscle in myasthenia gravis. Clin Neurophysiol 2001; 112(2):300-3.

43. Ciafaloni E, Sanders DB. Advances in myasthenia gravis. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2002;2(1):89-95.
44. Abicht A, Lochmuller H. What's in the serum of seronegative MG and LEMS?: MuSK et al. *Neurology* 2002;59(11):1672-3.
45. Vincent A, Bowen J, Newsom-Davis J, McConville J. Seronegative generalised myasthenia gravis: clinical features, antibodies, and their targets. *Lancet Neurol* 2003;2 (2):99-106.
46. Romi F, Bo L, Skeie GO, Myking A, Aarli JA, Gilhus NE. Titin and ryanodine receptor epitopes are expressed in cortical thymoma along with costimulatory molecules. *J Neuroimmunol* 2002; 128(1 - 2):82-9.
47. Shiono H, Wong YL, Matthews I, Liu JL, Zhang W, Sims G. Spontaneous production of anti-IFN-alpha and anti-IL-12 autoantibodies by thymoma cells from myasthenia gravis patients suggests autoimmunization in the tumor. *Int Immunol* 2003;15(8):903- 913.
48. Meager A, Wadhwa M, Dilger P, Bird C, Thorpe R, Newsom-Davis J. Anti-cytokine autoantibodies in autoimmunity: preponderance of neutralizing autoantibodies against interferon-alpha, interferon-omega and interleukin-12 in patients with thymoma and/or myasthenia gravis. *Clin Exp Immunol* 2003; 132 (1): 128-36.
49. Christensen PB; Jensen TS; Tsiropoulos I; Sorensen T; Kjaer M; Hojer-Pedersen E. Associated Autoimmune diseases in Myasthenia Gravis. A population-based study . *Acta Neurol Scand* 1995;91(3): 192-5.
50. Vincent A. Unravelling the pathogenesis of myasthenia gravis. *Nat Rev Immunol* 2002; 10:797-804.

51. De Baets M, Stassen MH. The role of antibodies in myasthenia gravis. *J Neurol Sci* 2002;202(1-2):5-11.
52. Roxanis I, Micklem K, McConville J, Newsom-Davis J, Willcox N. Thymic myoid cells and germinal center formation in myasthenia gravis; possible roles in pathogenesis. *J Neuroimmunol* 2002; 125(1 - 2): 185-97.
53. Katzberg HD, Aziz T, Oger J. In myasthenia gravis, clinical and immunological improvement post-thymectomy segregate with results of in vitro antibody secretion by immunocytes. *J Neurol Sci* 2002;202(1-2):77-83.
54. De Feo LG, Schottlender J, Martelli NA, Molfino NA. Use of intravenous pulsed cyclophosphamide in severe, generalized myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2002;26 (1): 31-6.
55. Drachman DB, Jones RJ, Brodsky RA. Treatment of refractory myasthenia: "Rebooting" with high-dose cyclophosphamide. *Ann Neurol* 2003; 53(1):29-34.
56. Iwasaki Y, Ohsugi S, Takemura Y, Nagata K, Harada H, Nakagawa M. Multidisciplinary therapy including high-dose chemotherapy followed by peripheral blood stem cell transplantation for invasive thymoma. *Chest* 2002;122(6):2249-52.
57. Ikehara S. Bone marrow transplantation: a new strategy for intractable diseases. *Drugs Today (Bare)* 2002;38(2): 103-11.
58. Evoli A, Di Schino C, Marsili F, Punzi C. Successful treatment of myasthenia gravis with tacrolimus. *Muscle Nerve* 2002;25( 1): 111-4.
59. Yoshikawa H, Mabuchi K, Yasukawa Y, Takamori M, Yamada M. Low-dose tacrolimus for intractable myasthenia gravis. *J Clin Neurosci* 2002;9(6):627-8.
60. Rabinstein AA, Wijdicks EF. Weaning from the ventilator using BiPAP in myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2003;27(2):252-3.

61. Sela M, Amon R, Sehechter B. Therapeutic vaccines: realities of today and hopes for the future. *Drug Discov Today* 2002;7(12):664-73.
62. Beekman R, Kuks JB, Oosterhuis HJ. Myasthenia gravis: diagnosis and follow-up of 100 consecutive patients. *Journal of Neurology* 1997; 244 (2):112-8.
63. Beghi E, Antozzi C, Batocchi A , Cornelio F. Prognosis of myasthenia gravis: a multicenter follow-up study of 844 patients. *J Neurol Sei* 1991; 106:213-200.
64. Grob D; Asura EL; Brunner NG, Namba T. The course of myasthenia gravis and therapies affecting outcome. *Ann NY Acad Sci* 1987;505:472-499.
65. Kupersmith MJ, Latkany R, Homel P. Development of generalized disease at 2 years in patients with ocular myasthenia gravis. *Arch Neurol.* 2003;60(2):243-8.
66. Rigol O y colaboradores. La salud pública en Cuba. En Rigol O, Medicina General Integral (Tomo I). Ciudad de la Habana: Editorial Pueblo y Educación; 1987. p. 9-30.
67. Rigol O y colaboradores. Miastenia Gravis. En Rigol O, Medicina General Integral (Tomo V). Ciudad de la Habana: Editorial Pueblo y Educación; 1987. p 216-221.
68. Ringel SP, Vickrey BG, Rogstad TL: US neurologists: Attitudes on the US health care system. *Neurology* 1996;47:279-87.
69. Griggs RC, Dickinson JC: Who teaches neurology to the non -neurologists?. *Neurology* 1992;42:719-721.
70. Ringel SP: Future neurology workforce: The right kind and number of neurologists. *Neurology* 1996;46:897-900.
71. Carrieri PB, Maraño E, Perretti A, Caruso G. The thymus and myasthenia gravis: immunological and neurophysiological aspects. *Ann Med* 1999;31 Suppl 2:52-6.
72. Osserman KE, Genkis G. Studies in myasthenia gravis: review of a twenty years experience in over 1200 patients. *J Mount Sinai Hosp* 1971;38:497-537.

73. Lanska DJ. Indication for thymectomy in myasthenia gravis. *Neurology* 1990;40:1828- 29.
74. Romi F, Gilhus NE, Varhaug JE, Myking A, Aarli JA. Thymectomy in nonthymoma early-onset myasthenia gravis in correlation with disease severity and muscle autoantibodies. *Eur Neurol* 2003;49(4):210-7.
75. Remes-Troche JM, Tellez-Zenteno JF, Estanol B, Garduno-Espinoza J, Garcia-Ramos G. Thymectomy in myasthenia gravis: response, complications, and associated conditions. *Arch Med Res* 2002;33(6):545-51.
76. Roth T, Ackermann R, Stein R, Inderbitzi R, Rosier K, Schmid RA. Thirteen years follow-up after radical transsternal thymectomy for myasthenia gravis. Do short-term results predict long-term outcome? *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;21(4):664-70.
77. Gronseth GS, Barohn RJ. Thymectomy for Myasthenia Gravis. *Curr Treat Options Neurol* 2002;4(3):203-209.
78. Mantegazza R ,Beghi E , Pareison DA. Multicentre follow-up study of 1152 patients with myasthenia in Italy. *J Neurol* 1990;137:339-344.
79. Durelli L, Maggi G, Casadio C. Actuarial Analysis of the occurrence of remissions following thymectomy for myasthenia gravis in 400 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54:406-11.
80. Maggi G, Casadio C, Cavallo A. Thymectomy in myasthenia gravis. Results of 662 cases operated upon in 15 years. *Eur J Cardiothoracic Surg* 1989;3:504-9.
81. Masaoka A, Yamakawa Y, Niwa H. Extended thymectomy for myasthenia gravis patients: a 20 years review. *Ann Thorac Surg* 1996;62:853-9.

82. Ozdemir N, Kara M, Dikmen E, Nadir A, Akal M, Yucemen N. Predictors of clinical outcome following extended thymectomy in myasthenia gravis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003;23(2):233-7.
83. Jiang Y, Fan S, Chen J, et al. Factors related to long-term effects of thymectomy on myasthenia gravis. *Chi Med J Engl* 1995;108:199-203.
84. Chalabreysse L, Roy P, Cordier JF, Loire R, Gamondes JP, Thivolet-Bejui F. Correlation of the WHO schema for the classification of thymic epithelial neoplasms with prognosis: a retrospective study of 90 tumors. *Am J Surg Pathol* 2002;26(12): 1605-11.
85. Muller-Hermelink HK, Marx A. Pathological aspects of malignant and benign thymic disorders. *Ann Med* 1999;31 Suppl 2: 5-14.
86. Castleman B. The pathology of the thymus gland in myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci* 1996;135:496-505.
87. Zelano G, Settesoldi D, Lino MM, Batocchi A, Evoli A, Tonali PA. Thymic disorders and myasthenia gravis: genetic aspects. *Ann Med* 1999;Suppl 2:46-51.
88. Tola MR; Caniatti LM; Casetta I;Granieri E; Conighi C; Quartrale R. Immunogenetic heterogeneity and associated autoimmune disorders in myasthenia gravis: a population - based survey in the province of Ferrara, northen Italy. *Acta Neurol Scand* 1994;90(5): 318-23.
89. Spurkland A; Gilhus NE; Ronningen KS; Aarli JA; Vartdal F. Myasthenia gravis patients with thymus hyperplasia and myasthenia gravis patients with thymoma display different HLA associations. *Tissue-Antigen* 1999;37(2):90-3.

90. Setti Carraro P; Ritchie JK; Wilkinson KH; Nicholls RJ; Hawley PR. The first 10 year's experience of restorative proctocolectomy or ulcerative colitis. *Gut* 1994;35(8): 1070-5.
91. Grilinton FM; Lynch NM; Hart HH. A pair of monozygotic twins who are concordant for Myasthenia gravis but became discordant for systemic lupus erythematosus post- thymectomy. *Arthritis Rheum* 1991 ;34(7):916-9.
92. Nicolle MW. Pseudo-myasthenia gravis and thymic hyperplasia in Graves' disease. *Can J Neurol Sci* 1999;26(3):201-3.
93. Hohlfeld R; Wekerle AD. The role of the thymus in myasthenia gravis. *Adv. Neuroimmunol* 1994;4(4):373-86.
94. Thomas CR, Wright CD, Loehrer PJ. Thymoma: state of the art. *J Clin Oncol*. 1999; 17 (7):2280-9.
95. Lee WS, Heo DS ,Bang YJ. Prognostic Factors of patients with thymoma. *Korean J Intern Med* 1996;11:40-9.
96. Evoli A, Minisci C, Di Schino C, Marsili F, Punzi C, Batocchi AP. Thymoma in patients with MG: characteristics and long-term outcome. *Neurology* 2002;59(12): 1844-50.
97. De Perrot M, Liu J, Bril V, McRae K, Bezjak A, Keshavjee SH. Prognostic significance of thymomas in patients with myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg* 2002;74(5): 1658-62.
98. Wakata N; Fujioka T Nishina M; Kawamura Y; Kobayashi M; Kinoshita M. Myasthenia gravis and invasive thymoma. A twenty- year experience. *Eur Neurol* 1993; 33:115-120.
99. Verma PK, Oger JJAD. Seronegative generalized myasthenia gravis: low frequency of thymic pathology. *Neurology* 1992;42:3 -11.

100. Barbosa RE, Cordova S, Cajigas JC. Coexistence of systemic lupus erythematosus and myasthenia gravis. *Lupus* 2000;9(2): 156-7.
101. Tellez-Zenteno JF, Remes-Troche JM, Mimenza-Alvarado A, Garcia-Ramos G, Estanol B, Vega-Boada F. The association of myasthenia gravis and connective tissue diseases. Effects of thymectomy in six cases with rheumatoid arthritis and one case with systemic lupus erythematosus. *Neurologia* 2003; 18(2):54-8.
102. Kambara C, Kinoshita I, Amenomori T, Eguchi K, Yoshimura T. Myasthenia gravis associated with limited scleroderma (CREST syndrome) *J Neurol* 2000;247(1):61-2.
103. Kim HS, Chun YS, Hann SK, Park WH. A case of linear scleroderma and myasthenia gravis. *J Dermatol* 2000;27( 1 ):31 -4.
104. Ritchie DS, Underhill C, Grigg AP. Aplastic anemia as a late complication of thymoma in remission. *Eur J Haematol.* 2002;68(6):389-91.
105. Siden A; Lindahl G. Signs of Sjogren's syndrome in patient with myasthenia gravis. *Acta Neurol Scand* 1990;81(20): 179-80.
106. Lossos A, River Y, Eliakim A, Steiner I. Neurologic aspects of inflammatory bowel disease. *Neurology* 1995;45:416-21.
107. Finnie 1A, Shields R, Sutton R, Donnelly R, Morris Al. Crohn's disease and Myasthenia Gravis: a possible role for thymectomy. *Gut*. 1994;35(2):278-9.
108. Kameoka J, Endo K, Sugawara T, Kaneda K, Fukuhara O, Meguro K. Autoimmune Hemolytic Anemia and Myasthenia Gravis. *Jpn J Med.* 1991 ;30(4):330-

109. Howard FM, Silverstein MN, Mulder Dw. The coexistence of Myasthenia Gravis and pernicious anemia. *Am J Med Sci*. 1965;250:518-26.
110. Cruz MW, Maranhao Filho PA, Andre C, Mattos JP, Novis SA. Myasthenia Gravis and Vitiligo. *Muscle-Nerve*. 1994; 17(5):559-60.
111. Van Boekel V; Godoy JM; Menezes JM. An unusual association: polymyositis myasthenia gravis and thymoma. *Arq Neuropsiquiatr*. 1990;48(4):505-14.
112. Ammar Khodja A. Autoimmune deafness and myasthenia. *Rev Laringol Otol* 1991; 112(2): 161-3.
113. Biesczad M, Eima M, Martynow R, Sasiadek M, Nowakowska B. Multiple Sclerosis coexisting with myasthenia. *Neurol Neurochir Pol* 1995;29(1):77-83.
114. Innes A, Cotton RE, Burden RP. Association of IgA nephropathy and myasthenia gravis (letter). *Nephron* 1990;54(4):354.
115. Teoh R, Chow CC, Kay R, Cockram CS, Mc Guire L. Response to control of hyperthyroidism in patients with myasthenia gravis and thyrotoxicosis. *Br J Clin Pract* 1990;44( 12):742-4.
116. Grob D: Clinical manifestation of Myasthenia Gravis. En Albuquerque EX, Eldefrawi AT: *Myasthenia Gravis*, 1983, Chapman and Hall. Ltd, London, Pp 319-46.
117. Weissei M, Mayr N, Zeithofer J. Clinical significance of autoimmune thyroid disease in myasthenia gravis. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2000; 108( 1 ):63-5.
118. Jaretzki A, Penn AS, Younger DS. "Maximal" thymectomy for myasthenia gravis. *J Thorac Cardiovasc Surgery* 1988; 95:747-757.

119. Ashour MH. Prevalence of ectopic thymic tissue in myasthenia gravis and its clinical significance. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;109:632-5.
120. Molnar J, Szobor A. Myasthenia gravis: effect of thymectomy in 425 patients. A 15- year experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 1990;4:8-14.
121. Hassantash SA; Ashbaugh DG; Verrier DE; Maier RV. Surgical treatment of Myasthenia gravis in two major Middle East teaching hospitals: factors influencing outcome. *Thorax* 1996;51:193-6.
122. Buch C, Manchens A, Pichlmeier U. Long-term outcome and quality of life after thymectomy for myasthenia gravis. *Ann Surg* 1996;224:225-232.
123. Cosi V, Roman A, Lombardi M, et al. Prognosis of myasthenia gravis: a retrospective study of 380 patients. *J Neurol* 1997;244:548-555.
124. Torres MI, Danguilan JL. Thymectomy for myasthenia gravis: outcome of treatment in a tertiary hospital. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 1998;4:192-5.
125. Bril V, Kojic J, Dhanani A. The long-term clinical outcome of myasthenia gravis in patients with thymoma. *Neurol* 1998;51:1198-1200.
126. Scott W, Detterbec F. Transsternal thymectomy for myasthenia gravis. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 1999; 11:54-8.
127. Lindberg C, Anderson D, Larsson S. Remisión rate after thymectomy in myasthenia gravis when the bias of immunosuppressive therapy is eliminated. *Acta Neurol Scand.* 1992;86: 323-8.
128. Palmisani MT, Evoli A, Batochi AP, et al. Myasthenia Gravis associated with thymoma: Clinical characteristic and long-term outcome .*Eur Neurol* 1994;34:78-82.
129. Bramis J, Pikoulis E, Leppaniermi A. Benefits of early thymectomy in patients with myasthenia gravis. *Eur J Surg* 1997;163:897-902.

130. Lopez-Cano M, Ponseti Bosch JM, Espin Basany E, Sanchez Garcia JL, Armengol Carrasco M. Predictors of survival in patients with myasthenia gravis and thymoma. *Med Clin* 2003; 120(11):401-4.
131. Hohlfeld R, Werkele H. The role of the thymus in myasthenia gravis. *Adv Neuroimmunol* 1994;4:373-86.
132. Papatestas AE, Genkins G, Kornfield P. Effects of thymectomy in myasthenia gravis. *Ann Surg* 1987;206:79-88.
133. Marano E, Pagano G, Perisco G. Thymectomy for myasthenia gravis: predictive factors and long-term evolution. A retrospective study of 46 patients. *Acta Neurol* 1993;15:277-288.
134. Evoly H, Battocchi AP, Provenzano C. Thymectomy in the treatment of myasthenia gravis: reports of 247 patients. *J Neurol* 1998;235:272-276
135. Matzukazi Y. Influence of age on extended thymectomy as a treatment for myasthenia gravis. *Ann Thorac Cardiovascular Surg* 1998;4:192-5.
136. Frist WH, Thirumalai S, Dohering CB. Thymectomy for the myasthenia gravis patient: factors influencing outcome. *Ann Thorac Surg* 1994;57:334-338.
137. Mussi A, Lucchi M, Murri L, Ricciardi R, Luchini L, Angeletti CA. Extended thymectomy in myasthenia gravis: a team-work of neurologist, thoracic surgeon and anaesthetist may improve the outcome. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001; 19(5):570-5.
138. Gajdos P, Chevret S, Toyka K. Plasma exchange for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(4):CD002275
139. Chiu HC, Chen WH, Yeh JH. The six year experience of plasmapheresis in patients with myasthenia gravis. *Ther Apher* 2000;4:291-5.

140. Qureshi AI, Suri MF. Plasma exchange for treatment of myasthenia gravis: pathophysiologic basis and clinical experience. *Ther Apher* 2000;4:280-6.
141. Batocchi AP, Evoli A, Di Schino C, Tonali P. Therapeutic apheresis in myasthenia gravis. *Ther Apher* 2000;4:275-9.
142. Clark WF, Rock GA, Buskard N, Shumak KH, LeBlond P, Anderson D. Therapeutic plasma exchange: an update from the Canadian Apheresis Group. *Ann Intern Med.* 1999; 131 (6):453-62.
143. Seybold ME. Plasmapheresis in myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci* 1987;505: 584-587.
144. Fatch-Moghadam A, Wick M, Besinger U. High dose intravenous gammaglobulin for myasthenia gravis. *Lancet* 1984;1:848-849.
145. Gajdos PH, Outin H, Elkharrat D. High dose intravenous gammaglobulin for myasthenia gravis. *Lancet* 1984;1:406-407.
146. Gajdos P, Chevret S, Toyka K. Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(2):CD002277.
147. Achiron A, Barak Y, Miron S, Sarova-Pinhas I. Immunoglobulin treatment in refractory Myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2000;4:551-5.
148. Selcen D, Dabrowski ER, Michon AM, Nigro MA. High-dose intravenous immunoglobulin therapy in juvenile myasthenia gravis. *Pediatr Neurol.* 2000;22(1):40- 3.
149. Howard JF Jr. Intravenous immunoglobulin for the treatment of acquired myasthenia gravis. *Neurology* 1998;51 (Suppl 5):S30-6.
150. Bril V, Allenby K, Midroni G, O'Connor PW, Vajsar J. Intravenous Immunoglobin in neurology—evidence and recommendations. *Can J Neurol Sci.* 1999;26(2): 139-52.

151. Jongen JL, vanDoorn PA, van der Meché FGA. High-dose intravenous immunoglobulin therapy for myasthenia gravis. *J Neurol* 1998;245:26-31.
152. Arsura R. Experience with intravenous immunoglobulin in myastenia gravis. *Clin Immunol Immunopathol* 1989;53:S 170- S179.
153. Dalakas MC. Experience with IVIg in the treatment of patients with myasthenia gravis. *Neurology* 1997;48(Suppl 5):S64-S69.
154. Cosi V, Lombardi M, Piccolo G, Erbetta A. Treatment of myastenia gravis with high dose intravenous immunoglobulin. *Acta Neurol Scand* 1991;84:81-84.
155. Gajdos PH, Cherret S, Clair B. Clinical trial of plasma exchange and high-dose intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. *Ann Neurol* 1997;41:789-796.
156. Qureshi AI, Choudhry MA, Akbar MS, Mohammad Y, Chua HC, Yahia AM. Plasma exchange versus intravenous immunoglobulin treatment in myasthenic crisis. *Neurology* 1999;52(3):629-32.
157. Achiron A, Barak Y, Miron S, Sarova-Pinhas I. Immunoglobulin treatment in refractory Myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2000;23(4):551-5.
158. Mahalati K, Dawson RB, Collins JO, Mayer RF. Predictable recovery from myasthenia gravis crisis with plasma exchange: thirty-six cases and review of current management. *J Clin Apheresis* 1999; 14( 1 ): 1 -8.
159. Dalakas MC. Intravenous immunoglobulin in the treatment of autoimmune neuromuscular diseases: present status and practical therapeutic guidelines. *Muscle Nerve* 1999;22(11): 1479-97.
160. Tatay J, Diez-Tejedor E, Frank A, Tejada J, Marrero C, Barreiro P. Asociación de plasmaférésis y dosis altas de inmunoglobulina intravenosa en el tratamiento de la miastenia gravis. *Rev Neurol* 1997;25(145): 1402-1406.

161. Brannagan TH, Nagle KJ, Lange DJ, Rowland LP. Complications of intravenous immunoglobulin treatment in neurologic disease. *Neurology* 1996;47:674-677.
162. Barton JC, Herrera GA, Galla JH, Bertoli LF, Work J, Koopman WJ. Acute cryoglobulinemic renal failure after intravenous infusion of gamma globulin. *Am J Med* 1987;82:624-629.
163. Kobosko J, Nicol P. Renal toxicity of intravenous immunoglobulin (letter). *Clin Nephrol* 1992;37:216-217.
164. Ben-Chetrit E, Puttermann C. Transient neutropenia induced by intravenous immunoglobulin (letter). *N Engl J Med* 1991;326:270-271.
165. Majer RV, Green PJ. Neutropenia caused by intravenous immunoglobulin, (letter). *BMJ* 1988;296:1262.
166. Bjoro K, Froland SS, Yun Z, Samdal HH, Haaland T. Hepatitis C infection in patients with primary hypogammaglobulinemia after treatment with contaminated immune globulin. *N Engl J Med* 1994;331:1649-611.
167. Schiff RI. Transmission of viral infections through intravenous immune globulin. *N Engl J Med* 1994;331:649-650.
168. Sekul EA, Cupler EJ, Dalakas MC. Aseptic meningitis associated with high dose intravenous immunoglobulin therapy: frequency and risk factors. *Ann Intern Med* 1994; 162:259-262.
169. Nicholls MD, Cummings JC, Davies VJ, Grenwood JK. Haemolysis induced by intravenously administered immunoglobulin. *Med J Aust* 1989;150:404-406.
170. Dalakas MC. High-dose intravenous immunoglobuline and serum viscosity: risk of precipitating thromboembolic events. *Neurology* 1994;44:223-226.

## **BIBLIOGRAFIA DEL AUTOR RELACIONADA CON LA TESIS**

- Pérez-Nellar J, Domínguez AM, Llorens JA, Ferra A, Pardo A, Quiala M. Estudio comparativo entre Immunoglobulina intravenosa y plasmaféresis en el perioperatorio de la Miastenia Gravis. Rev Neurol 2001 ;33(5):413-417.
- Pérez-Nellar J, Rodríguez A. Falsos negativos en el diagnóstico de la miastenia gravis. Rev Neurol 2000;30(8):712-715.
- Pérez-Nellar J, Negrín A, Llorens JA, Ferrá A, Pardo A, Parisi N. Timectomía en la miastenia gravis: evolución a largo plazo y factores pronósticos. Rev Neurol 2000;30 (9):801-806.
- Pérez-Nellar J. Miastenia gravis familiar de comienzo tardío. Rev Neurol 2000; 31(5):496-500.
- Amaro Hernández A, Pérez Nellar J, Llorens Figueroa JA. Características clínicas de 217 pacientes miasténicos clasificados de acuerdo con la histología del timo. Rev Cubana Med 1997;36(3-4): 167-72.
- González Zaldivar A, Pérez Nellar J, Llorens Figueroa JA. Enfermedades autoinmunes asociadas a la miastenia gravis en 217 pacientes timectomizados. Rev Cubana Med 1997;36(3-4): 161-166.
- Pérez-Nellar J. Miastenia Gravis. En: Silva R, Pérez D (Editores): Manual Diagnóstico y terapéutico de especialidades clínicas. Ciudad Habana: Ed OPS, 2002. p. 269-270.

## ANEXO 1

### **HOSPITAL CLINICO QUIRURGICO “HERMANOS AMEJERAS”**

#### ***PROGRAMA DE ATENCION AL PACIENTE MIASTENICO***

El tratamiento de la MG autoinmune es aún motivo de discusión. En los últimos años el mejor reconocimiento de la inmunopatogénesis de la enfermedad ha esclarecido el papel de las distintas terapéuticas y ha inclinado a la mayor parte de los expertos a aceptar a la timectomía como el tratamiento de mayores posibilidades para la curación o el mejoramiento de la enfermedad.

En 1984 se inició el *PROGRAMA DE ATENCION AL PACIENTE MIASTENICO* en el Hospital «Hermanos Ameijeiras» de La Habana con la participación de un Grupo Multidisciplinario. Mediante este Programa se han tratado 327 pacientes hasta diciembre del 2001, con más de un 80% de los casos beneficiados con el tratamiento seguido. Nuestra estrategia terapéutica se basa en la elección de la timectomía como objetivo principal, asociado a un tratamiento inmunosupresor combinado, antes y después de la intervención quirúrgica.

#### **PROTOCOLO DE TRABAJO**

##### **Objetivos:**

1. Establecer el diagnóstico de pacientes con miastenia gravis.
2. Clasificar el tipo de miastenia de acuerdo con la clasificación de Osserman y Genkins.
3. Preparar a los pacientes seleccionados para una timectomía.
4. Realizar la timectomía transesternal.
5. Aplicar medidas de cuidados postoperatorios en la UCI.

6. Realizar un seguimiento sistemático y periódico.

### **D i a g n ó s t i c o**

Estudio de la enfermedad:

1. Diagnóstico clínico. Confección de la historia clínica con énfasis en los antecedentes, síntomas y exploración de los signos característicos mediante un examen neurológico completo.
2. Pruebas diagnósticas confirmatorias:
  - Prueba del Tensilón (edrofonio -anticolinesterásico de acción rápida).
  - Electromiografía de estimulación repetitiva a bajas frecuencias.
3. Estudios radiológicos:
  - Rayos X de tórax simple (PA y lateral).
  - Tomografía axial computarizada con contraste IV.
4. Clasificación del tipo de miastenia de acuerdo con Osserman.

Estudio de enfermedades autoinmunes asociadas:

1. Estudio de la función tiroidea: TSH, T3 y T4.
2. Otras pruebas específicas de acuerdo con la clínica.

Otros exámenes diagnósticos:

1. Estudio hematológico
2. Glicemia
3. Creatinina
4. Pruebas funcionales hepáticas
5. Eritrosedimentación
6. Cituria

7. Examen parasitológico (descartar especialmente *Strongiloides stercoralis*)

8. Grupo sanguíneo y Rh

Selección de pacientes:

a) Todos los pacientes en los que se demuestre que son portadores de una miastenia gravis generalizada en edades comprendidas entre los 10 y 70 años. En las edades extremas se individualizan los pacientes para decidir la tiromectomía.

b) Pacientes portadores de timomas asociados a una miastenia de cualquier tipo.

Exclusión de pacientes:

a) Pacientes con enfermedades graves asociadas que estén descompensadas

donde el tratamiento quirúrgico constituya un riesgo adicional de envergadura.

c) Pacientes miasténicos descompensados o en *crisis miasténica*.

d) Pacientes con miastenia ocular que respondan al tratamiento médico.

## T r a t a m i e n t o

Preparación preoperatoria:

1. Supresión de los anticolinesterásicos (en los casos en se les haya administrado).

2. Prednisona 0,5 a 1 mg/kg de peso diarios de acuerdo con la intensidad de los síntomas (60 mg como dosis máxima).

3. Plasmaférésis: 2 ó 3 sesiones con recambio del volumen plasmático total en cada una (en la semana anterior a la operación).

4. Inmunoglobulina IV: 2/3 partes de la dosis total de 2 g/kg de peso (en la semana anterior a la operación).

5. Eliminar cualquier foco séptico.

6. Tratamiento antiparasitario.
7. Si se comprueba una enfermedad asociada realizar el tratamiento correspondiente.
8. Medidas preoperatorias inmediatas: sedación ligera, si fuera necesario; no enemas evacuantes
9. Realizar la operación cuando el paciente se encuentre compensado.
10. Antibioticoterapia profiláctica (Ceftriaxona Ig EV inmediatamente antes de comenzar la operación).

Técnica anestésica:

1. Medicación preanestésica: Midazolam IV
2. Inducción: barbitúrico de acción rápida
3. Uso de relajante muscular no despolarizante
4. Entubación endotraqueal
5. Monitoreo transoperatorio

Técnica quirúrgica:

1. Posición: decúbito supino con almohadilla interescapulovertebral
2. Incisión transesternal (sin llegar al apéndice xifoides)
3. Separación mecánica de esternón
4. Exploración visual y táctil
5. Disección roma de abajo a arriba (levantando ambos lóbulos)
6. Ligadura de las venas túnica
7. Disección de las prolongaciones superiores
8. Exéresis total de la glándula.

9. En el caso de un timoma: extirpación del tumor de la grasa peritímica y exéresis total de la glándula
10. Revisión de la hemostasia
11. Si hay apertura de la pleura mediastinal unilateral o bilateral, ampliarla en su totalidad
12. Sonda de drenaje en el lecho mediastinal, exteriorizándola por una contraabertura por la aponeurosis del recto anterior del abdomen
13. Cierre del esternón con 4 ó 5 puntos de poliéster grueso
14. Sutura continua al plano músculo aponeurótico con hilo reabsorbible
15. Sutura intradérmica para la piel con nylon
16. Completar antibioticoterapia profiláctica (Ceftriaxona 1 gm IV)

**Cuidados postoperatorios inmediatos (UCI):**

1. Ventilación mecánica o espontánea
2. Extubación oportuna (vigilancia respiratoria)
3. Hidrocortisona (mientras no se haga la apertura de la vía oral)
4. Prednisona
5. Retirada de la sonda mediastinal (generalmente a las 24 horas)
6. Plasmaférésis o Inmunoglobulina IV a las 24 y 48 horas de la operación Cuidados postoperatorios

mediatos (Sala):

1. Observación
2. Prednisona
3. Retirar sutura intradérmica al  $T$  día Alta hospitalaria:

Al 7º día de la operación (como promedio)

Seguimiento:

1. Consultas de seguimiento: 1 mes, 3 meses, 6 meses, 1 año, anual

2. Datos que se recogen en la consulta:

Consulta N° \_\_\_\_\_

Fecha \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

Asintomático: Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

Síntomas: 1 \_\_\_\_\_ 2 \_\_\_\_\_ 3 \_\_\_\_\_ 4 \_\_\_\_\_ 5 \_\_\_\_\_ 6 \_\_\_\_\_ 7 \_\_\_\_\_ 8 \_\_\_\_\_ 9 \_\_\_\_\_ 10 \_\_\_\_\_

Complicaciones: Si \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

¿Cuáles?

Estado evolutivo: R \_\_\_\_\_ RF \_\_\_\_\_ MS \_\_\_\_\_ MM \_\_\_\_\_ SM \_\_\_\_\_

Tratamiento:

- Prednisona \_\_\_\_\_ mg/día
- Azatioprina \_\_\_\_\_ mg/día
- Plasmaféresis \_\_\_\_\_ sesiones
- Intacglobín \_\_\_\_\_ g/kg de peso
  - \_\_\_\_\_
- Ninguno

Observaciones: \_\_\_\_\_

Leyenda:

Síntomas:

1) Ptosis palpebral 2) Diplopia 3) Rinolalia 4) Dislalia 5) Dificultad para masticar 6) Disfagia

7) Dificultad para mover miembros superiores 8) Dificultad para mover miembros inferiores

9) Dificultad respiratoria 10) Crisis miasténica

Estado evolutivo de la enfermedad:

R - Remisión      RF- Remisión farmacológica      MS - Mejoría significativa

MM - Mejoría mínima      SM - Sin mejoría



**ANEXO 2****ENCUESTA DE INVESTIGACIÓN “FALSOS NEGATIVOS EN EL DIAGNÓSTICO DE LA MIASTENIA GRAVIS”.****A. DATOS GENERALES**

HC: \_\_\_\_\_ FECHA: \_\_\_\_\_

APELLIDOS: \_\_\_\_\_ NOMBRE: \_\_\_\_\_

EDAD: \_\_\_\_\_ SEXO: \_\_\_\_\_ COLOR DE PIEL: \_\_\_\_\_

DIRECCIÓN: \_\_\_\_\_

**B. DATOS DE CONFIRMACIÓN DIAGNÓSTICA****EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA EN LA CONSULTA DEL H. AMEIEIRAS**

NO CONFIRMADO DIAGNÓSTICO DE MIASTENIA GRAVIS: \_\_\_\_\_

DIAGNÓSTICO EMITIDO: \_\_\_\_\_

CONFIRMADO DIAGNÓSTICO DE MIASTENIA GRAVIS: \_\_\_\_\_

TIPO DE MIASTENIA (OSSERMAN): \_\_\_\_\_

**PRUEBAS DE CONFIRMACIÓN**

PRUEBA	POSITIVA	NEGATIVA	NO REALIZADA
TENSILON			
NEOSTIGMINA			
TEST DECREMENTO			
EMG FS			

**C. EVALUACIONES DIAGNÓSTICAS PREVIAS**

FECHA	MEDICO	ESPECIALIDAD	DIAGNOSTICO

**INCLUSIÓN: SI: \_\_\_\_\_ NO: \_\_\_\_\_**

**CAUSA DE NO INCLUSIÓN**

**NO CONSENTIMIENTO: \_\_\_\_\_**

**DIAGNÓSTICO DE MG NO CONFIRMADO: \_\_\_\_\_**

**DIAGNÓSTICO DE MG INCORRECTO: \_\_\_\_\_**

**OTRA: \_\_\_\_\_**