

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNANDEZ

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina Clínica.



**EPIDEMIOLOGIA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS
DE LA MIASTENIA GRAVIS EN LA COMARCA DE LA
MARINA BAIXA, ALICANTE**

TESIS DOCTORAL

Carmen Díaz Marín

DIRECTOR:

Dr. Ángel Pérez Sempere

Alicante, 2013



Don Angel Pérez Sempere, profesor asociado del departamento de Medicina Clínica de la UMH y facultativo especialista del servicio de neurología del Hospital General Universitario de Alicante, con DNI: 21633316E.

Certifica que:

He dirigido la tesis doctoral titulada "EPIDEMIOLOGIA Y CARACTERISTICAS CLINICAS DE LA MIASTENIA GRAVIS EN LA MARINA BAIXA, ALICANTE.", realizada por la licenciada en medicina y cirugía CARMEN DIAZ MARIN.

Dicho trabajo reúne los requisitos científicos y formales para ser presentada y defendida ante el tribunal correspondiente.

Este trabajo presenta a juicio de su director las condiciones de originalidad, calidad y rigor metodológico necesarias para obtener el título de DOCTOR.

Y para que conste a todos los efectos, firmo el presente certificado en Alicante, a veinticinco de noviembre de 2013.

Fdo. Dr. D. Angel Pérez Sempere



**Informe de la Comisión de Investigación, Formación y Biblioteca del
Departamento De Salud de la Marina Baixa**

Valorado el proyecto de investigación titulado "ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO E HISTORIA NATURAL DE LA MIASTENIA GRAVIS EN EL DEPARTAMENTO DE LA MARINA BAIXA (ALICANTE)", que se llevará a cabo en el Departamento de Salud de la Marina Baixa y cuyo investigador principal es Dra Carmen Díaz Marín

Se considera que:

El valor científico y posterior utilización de la información obtenida son adecuados

La metodología empleada está correctamente planteada garantizando el anonimato de los pacientes y cumpliendo con los requisitos de la declaración de Helsinki.

Los investigadores disponen de experiencia y conocimientos necesario para ejecutar el proyecto

Los recursos de ajustan a los objetivos

No se detallan conflictos de intereses

Se promueven iniciativas dirigidas a mejorar la calidad asistencial de los pacientes

Por todo ello el informe es FAVORABLE

Fdo Dra Natalia Pérez Carmona
Secretaria de la Comisión de Investigación del Hospital Marina Baixa

Villajoyosa a 6 de febrero de 2012



“Lo importante es no dejar de hacerse preguntas”

Albert Einstein



A la memoria de Marina Calabuig Sellés, mi abuela.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. D. Angel Pérez Sempere, director de esta tesis y mi amigo desde hace muchos años, por ser para mí ejemplo y apoyo, y por confiar siempre en mis posibilidades.

A la Dra. Dña Rosa María Sánchez Pérez, por su ayuda indispensable para realizar esta tesis, por saber guiarme, por empujarme cuando ha sido necesario y compartir a diario la actividad laboral en los buenos momentos y en los malos.

A mi familia:

Mi marido Jorge y mis hijos Jordi y Pablo, que son para mí el centro del universo.

A mis padres Juan y Carmina, porque me han dado todo lo que han tenido, por su amor incondicional y por ser ejemplo de lucha y superación en la vida.

A mi hermana, Conchi y a su familia, que son parte de mí tanto como la mía propia.

A mi tía, Marina Díaz Calabuig, la primera que despertó mi curiosidad por la ciencia y el saber.

A mis primeros maestros, el Dr. D. Francisco Gracia Fleta, el Dr. D. Juan Jesús Vilchez Padilla y la Dra. Dña. Teresa Sevilla Mantecón, con los que vi mis primeros pacientes neurológicos y dí los primeros pasos por el apasionante mundo de la Neurología.

A las neurólogas de la Sección de Neurología del Hospital Marina Baixa, las mejores compañeras que nadie pueda imaginar.

A los pacientes que integran esta serie, los afectados por miastenia gravis en la Marina Baixa, por permitirme aprender de ellos y por su buena predisposición en todo momento a colaborar con la realización de este trabajo.

A mis amigos y compañeros de todos estos años, por compartir los momentos felices y los difíciles, por su confianza en mí y por todo lo que he aprendido con ellos de la Medicina y de la vida.

ÍNDICE

ABREVIATURAS	1
LISTA DE TABLAS	2
LISTA DE FIGURAS	3
LISTA DE GRÁFICAS	4
RESUMEN	5
I. INTRODUCCIÓN	7
1. PERSPECTIVA HISTÓRICA	9
2. FISIOPATOLOGÍA	16
A. La placa neuromuscular	16
B. Autoanticuerpos en la miastenia gravis	20
C. El papel del timo en la miastenia gravis	22
3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS	24
A. Sintomatología y curso clínico	24
B. Clasificación clínica	28
C. Formas clínicas	30
a. Miastenia gravis ocular	30
b. Miastenia bulbar	32
c. Miastenia facial	33
d. Miastenia generalizada	33
e. Miastenia respiratoria	34
f. Formas neonatales	35
g. Formas especiales	35
h. MG relacionada con AC antiMUSK	35
4. DIAGNÓSTICO	36
A. Test de aproximación clínica	36
B. Estudios neurofisiológicos	37
a. Perspectiva histórica	38.
b. EFN en la actualidad	39
C. Estudios serológicos	42
a. AC anti receptor de acetilcolina	42
b. AC antiMUSK	45

c. Otros anticuerpos	45
D. Otros estudios	46
E. Diagnóstico diferencial	48
5. TRATAMIENTO	50
A. Tratamiento médico	51
a. Inhibidores de la acetilcolinesterasa	51
b. Corticoides.	53
c. Inmunosupresores.	54
d. Otros fármacos	55
e. Inmunoglobulinas y plasmaféresis	55
B. Tratamiento quirúrgico	56
6. EPIDEMIOLOGÍA DE LA MG	57
A. Generalidades	57
B. Características del estudio de prevalencia	58
C. Epidemiología de la miastenia gravis	59
D. Impacto económico	60
II. JUSTIFICACIÓN	65
III. HIPÓTESIS	67
IV. OBJETIVOS	69
V. MATERIAL Y MÉTODOS	73
1. TIPO DE ESTUDIO	75
2. POBLACIÓN DE REFERENCIA O DIANA	75
A. Características sociodemográficas	76
B. Asistencia neurológica en la Marina Baixa	79
3. SELECCIÓN DE PACIENTES	80
4. PERIODO TEMPORAL DEL ESTUDIO	81
5. LIMITACIONES DE ESTUDIO	82
6. VARIABLES Y RECOGIDA DE RESULTADOS	82
7. ANALISIS ESTADÍSTICO	85
8. ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES	88

VI. RESULTADOS	89
1. IDENTIFICACIÓN DE CASOS	91
2. CÁLCULO DE LA PREVALENCIA	93
3. DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN	93
4. DISTRIBUCIÓN POR SEXOS	94
5. ANÁLISIS DE LA EDAD	94
6. PROCEDENCIA DE LOS PACIENTES	96
7. DIAGNÓSTICO	97
8. RESULTADOS DEL ESTADO FUNCIONAL	98
9. MG ASOCIADA A TIMOMA Y TIMECTOMÍA	99
10. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS	101
A. Estudio neurofisiológico	101
B. Autoanticuerpos	102
11. TRATAMIENTO UTILIZADO	103
A. Piridostigmina	104
B. Corticoides	104
C. Inmunosupresores	105
D. Inmunoglobulinas y plasmaféresis	107
12. INGRESOS HOSPITALARIOS	107
13. NECESIDAD HOSPITAL TERCIARIO	107
14. SITUACIÓN LABORAL	108
15. FALLECIMIENTOS	109
VII. DISCUSIÓN	111
1. IDENTIFICACIÓN DE CASOS	113
2. PREVALENCIA MG DEPARTAMENTO 16	116
3. PROCEDENCIA DE LOS PACIENTES	116
4. TIPOS DE MG Y DISTRIBUCIÓN POR SEXOS	119
5. GRAVEDAD DE LA ENFERMEDAD	120
6. MG ASOCIADA A TIMOMA Y TIMECTOMÍA	121

7. DIAGNÓSTICO	122
A. Estudio neurofisiológico	122
B. Anticuerpos	123
8. TRATAMIENTO	124
A. Timectomía	124
B. Tratamiento médico	125
a. Piridostigmina	125
b. Corticoides	125
c. Inmunosupresores	127
d. Inmunoglobulinas y plasmaféresis	131
9. INGRESOS HOSPITALARIOS	133
10. PRONÓSTICO	134
11. MORTALIDAD	134
12. ASISTENCIA EN HOSPITAL TERCIARIO	135
13. SITUACIÓN LABORAL	136
14. NUEVAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN	136
VIII. CONCLUSIONES	139
BIBLIOGRAFÍA	143
ANEXO I	175

ABREVIATURAS

AC	=	Anticuerpo
Ach	=	Acetilcolina
AchE	=	Acetilcolinesterasa
RAch	=	Receptor de acetilcolina
AC ARAch	=	Anticuerpo anti-receptor de acetilcolina.
AC antiMUSK	=	Anticuerpos anti-receptor específico muscular de tirosina-quinasa
IGiv	=	Inmunoglobulinas intravenosas
DS	=	Desviación estándar
EMF	=	Estudio de monofibra
ENF	=	Estudio neurofisiológico
EPC	=	Corriente de la placa terminal
EPP	=	Potencial de la placa terminal
ER	=	Estimulación repetitiva
IC	=	Intervalo de confianza
IL	=	Interleuquina.
IS	=	Inmunosupresores
MAC	=	Complejo de ataque de membrana
MEPP	=	Potencial miniatura de la placa terminal
MG	=	Miastenia gravis
MGFA	=	Federación Americana de Miastenia Gravis.
MGO	=	Miastena gravis ocular.
MHC	=	Complejo mayor de histocompatibilidad
MUSK	=	Receptor específico muscular de tirosin-quinasa.
PAMC	=	Potencial muscular de acción compuesto
P	=	Nivel de significación
QMGS	=	Escala cuantitativa de severidad de miastenia gravis.
RRY	=	Receptor-ryanodine.
TNF	=	Factor de necrosis tumoral

LISTADO DE TABLAS:

- TABLA 1. FÁRMACOS QUE PUEDEN AGRAVAR LA MIASTENIA GRAVIS.
- TABLA 2. AUTOANTICUERPOS EN PACIENTES CON MG.
- TABLA 3. PROCEDIMIENTOS DIAGNÓSTICOS RECOMENDADOS.
- TABLA 4. ENFERMEDADES RELACIONADAS CON LA MG.
- TABLA 5. PRINCIPALES INMUNOSUPRESORES EN MG.
- TABLA 6. CIFRAS OFICIALES DE POBLACIÓN RESULTANTES DE LA REVISIÓN DEL PADRÓN MUNICIPAL A 1 DE ENERO DE 2012.
- TABLA 7. POBLACIÓN AGRUPADA POR EDAD EN LOS MUNICIPIOS DE LA COMARCA DE LA MARINA BAIXA (ALICANTE) A 1 DE ENERO DE 2012.
- TABLA 8. IDENTIFICACIÓN CASOS.
- TABLA 9. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN.
- TABLA 10. EDAD MEDIA POR SEXOS.
- TABLA 11. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.
- TABLA 12. TRATAMIENTO.
- TABLA 13. TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR (DOSIS).
- TABLA 14. ESTUDIOS POBLACIONALES EN MIASTENIA GRAVIS (2009-2013).
- TABLA 15. COMPARACIÓN DE LA GRAVEDAD DE LA MG.

LISTADO DE FIGURAS:

- Figura 1. Retrato de Thomas Willis e imagen de su libro.
- Figura 2. Abstract de la segunda comunicación de la Dra. Harriet Edgeworth (26). Reproducido con permiso.
- Figura 3. Fotografía de Marie Broadfoot Walker (1888–1974).
- Figura 4. Morfología de la placa neuromuscular (55).
- Figura 5. Microscopía electrónica de una sección transversal de la unión neuromuscular.
- Figura 6. Tomografía computerizada: Timoma.
- Figura 7. Tinción hematoxilina-eosina: Hiperplasia tímica.
- Figura 8. Miastenia ocular.
- Figura 9. Signo de la mirada furtiva.
- Figura 10. Signo de la sonrisa horizontal.
- Figura 11. EMG: Estimulación repetitiva.
- Figura 12. Jitter inestable.
- Figura 13. Mapa del Departamento de Salud 16

LISTADO DE GRÁFICOS:

- Gráfico 1. Identificación mediante historia clínica informatizada (ABUCASIS)
- Gráfico 2. Identificación mediante prescripción electrónica (GAIA).
- Gráfico 3. Distribución por sexos.
- Gráfico 4. Edad de comienzo
- Gráfico 5. Edad de comienzo/ sexo.
- Gráfico 6. Procedencia.
- Gráfico 7. Tipo de MG (MMG/MO) por sexo.
- Gráfico 8. Diagnóstico según grupos de edad.
- Gráfico 9. Grado de Osserman.
- Gráfico 10. Relación timectomía/timoma.
- Gráfico 11. Estudio neurofisiológico.
- Gráfico 12. Tratamiento actual (Junio 2012).
- Gráfico 13. Tratamiento con prednisona.
- Gráfico 14. Tratamiento inmunosupresor.
- Gráfico 15. Situación laboral.

RESUMEN:

Antecedentes y objetivos: La miastenia gravis es considerada una enfermedad de baja prevalencia. Las cifras de la misma son muy variables dependiendo de la metodología, área geográfica y año de realización de los estudios, apreciándose una prevalencia creciente. El objetivo de este trabajo es conocer la prevalencia de la miastenia gravis en el área de salud de la Marina Baixa, así como las características clínicas, uso de test diagnósticos y tratamiento empleado en el manejo de los pacientes.

Métodos: Se realiza un estudio observacional transversal a fecha junio de 2012 en el Departamento de Salud 16 (área de salud Marina Baixa). En dicho departamento la informatización de la historia clínica y la prescripción es del 100%. Los casos prevalentes se identificaron mediante el código de identificación de la miastenia gravis y las prescripciones de piridostigmina. Se revisan todas las historias de los pacientes identificados para confirmar el diagnóstico así como para recoger las variables a estudio.

Resultados La prevalencia es de 186,6 casos por millón de habitantes (IC-95%: 136-257). La edad media de inicio de la enfermedad fue de 54,2 años (DS 17,4), un 65% de la serie eran mujeres. La edad de inicio en estas fue significativamente inferior a la de los hombres (en 15 años). Casi un 30% de los casos fueron miastenias oculares. Se detectó una neoplasia tímica en el 16% de los casos, que fueron los de mayor gravedad inicial y peor pronóstico final. Se practicó timentomía al 40% de los pacientes, no hubo diferencias de pronóstico final entre los timentomizados y los que no lo estaban. Los test diagnósticos neurofisiológicos fueron positivos en el 86% de los casos y los anticuerpos anti receptor de acetilcolina en el 76%. El tratamiento más frecuentemente utilizado fue la piridostigmina seguida de los inmunosupresores, en primer lugar la azatioprina. Solo un 5% de los pacientes permanecían en un mal estado funcional en el momento del estudio. Un 50% de los pacientes de la serie estaba en situación laboral

activa, de ellos solo la mitad podía realizar un trabajo a tiempo completo.

Conclusiones: La prevalencia de la miastenia gravis es de 186,6 casos por millón de habitantes. Las características de edad, distribución por sexos, tipos de miastenia y resultados de test diagnósticos son similares a los descritos en la literatura. La situación funcional final de los pacientes es en general buena, esto se podría atribuir al uso de inmunosupresores y a una organización de la asistencia en la que se facilita el acceso a la consulta neurológica precozmente ante un agravamiento. En el manejo de esta enfermedad quedan muchos aspectos todavía por definir, como la práctica de la timectomía, selección del fármaco adecuado para cada paciente y la mejora de la integración de los mismos en la actividad laboral.





INTRODUCCIÓN



I. INTRODUCCIÓN

1. PERSPECTIVA HISTORICA

La miastenia gravis (MG) es una enfermedad autoinmune, de causa desconocida, adquirida, crónica, y que afecta a la unión neuromuscular. Produce debilidad de la musculatura esquelética y tiene, como característica más típica, la fatigabilidad, es decir, el empeoramiento con el ejercicio repetido y la mejoría con el reposo.

Las primeras descripciones de la enfermedad proceden de Thomas Willis (figura 1) que, en 1672 en su libro “*De anima Brutorum*” (1) relata las características clínicas de la enfermedad y la explicación de las mismas de la siguiente forma:



Figura 1- Retrato de Thomas Willis e imagen de su libro

“...en la mañana son capaces de caminar firmemente o levantar objetos pesados, pero tan pronto como son gastadas las reservas de Espíritus que habían fluido a sus músculos, apenas son capaces de mover sus manos o pies....En estos momentos tengo bajo mi cargo una mujer honesta y prudente que desde hace muchos años sufre una parálisis espuria, que no sólo afecta a sus extremidades sino también a su lengua, de tal manera que durante un rato puede hablar sin molestias y con una intensidad aceptable, pero después de hablar durante tiempo, de manera

apresurada o con ansiedad, no es capaz de pronunciar una sola palabra y se vuelve muda como un pez, para después recuperar su voz en una o dos horas... este tipo de parálisis espuria parece originarse de un defecto, o más bien, de una debilidad de los espíritus animales que de una obstrucción, puede sospecharse que no solamente los espíritus en sí mismos muestran un error sino que en ocasiones la impotencia del movimiento local depende de un fallo en la unión que existe entre la sangre y las fibras motrices.”

Escrito inicialmente en latín, fue traducida al inglés en 1683 por Samuel Pordage (2), pero no fue hasta 1903, doscientos años después, cuando Guthrie en 1903, escribió una carta en la revista *The Lancet*, acreditando a Willis como el autor de la primera descripción clínica de la enfermedad (3).

En las últimas décadas del siglo XIX y principios del XX, varios autores contribuyen a perfilar la enfermedad, con la descripción de series de casos clínicos y que hacen referencia a los síntomas bulbares, respiratorios y apendiculares. En ese momento se postulaba su origen en el sistema nervioso central. Destacan las contribuciones de Sir Samuel Wilks del “*Guy’s Hospital*” de Londres, Wilhein Heinrich Erb de la “*Friederich’s Clinic*” de Heidelberg, y Oppenheim de la “*Westphal’s Clinic*” de Berlín (5-8).

En 1890, Shaw (9), describe una insuficiencia respiratoria terminal en un paciente afecto de parálisis bulbar sin cambios estructurales en la médula espinal. Lo notable de este caso es que, aunque el paciente murió de insuficiencia respiratoria, fue la primera ocasión en que se utilizó la respiración artificial como parte del tratamiento de la MG. Este primer paso en el reconocimiento de la fisiopatología, fue confirmado por German Hoppe (10), médico norteamericano que trabajó con Oppenheim en la “*Westphal’s Clinic*”, y que recopiló todos los casos publicados hasta entonces y realizó un estudio comparativo de los síntomas de la enfermedad. Remarcó que no aparecían alteraciones en los estudios cerebrales y propuso que la debilidad estaba causada por alguna toxina endógena que afectaba a los centros motores.

En la Reunión de la Sociedad Berlinesa de Psiquiatría y Neurología de 1899 se aceptó el nombre de ***Miastenia Gravis***, propuesto por Friedreich Jolly (11). ***Miastenia***, palabra de etimología griega que significa debilidad muscular, y ***gravis***, término latino que indicaba la gravedad del proceso.

Además del nombre, Jolly realizó otras contribuciones significativas. Aplicó corrientes eléctricas tetanizantes a los nervios de los pacientes con MG y monitorizó la contracción mecánica resultante, observando que la contracción mecánica se debilitaba progresivamente con la estimulación repetida y mejoraba con el reposo, estableciendo así la base para el diagnóstico electrofisiológico de la enfermedad (4).

Sin embargo, la descripción clínica de la miastenia gravis que hizo Samuel Goldflan en 1893 (12), ha sido para muchos autores, el paso más importante en la historia de la MG. Describió todos los síntomas que debían estar presentes y que la diferenciaban de la parálisis de Duchenne (distrofia muscular). Refirió como debían ser los síntomas fluctuantes a lo largo del tiempo, la distribución de los grupos musculares afectados, la ausencia de atrofia o espasmos musculares y la normalidad de los reflejos osteotendinosos durante las crisis. Enfatizó que la mejoría o remisión de los síntomas podía ser espontánea, que la enfermedad en algunos casos podía ser benigna y que debía diferenciarse de la histeria. Por eso la miastenia gravis todavía es conocida como el síndrome de Erb-Glodflan (12).

Ya en las primeras descripciones de la enfermedad, se postulaba la presencia de un factor humoral implicado en la misma. En 1904, TK Elliot, propuso que la liberación de alguna sustancia química en la terminal nerviosa podría mediar en la contracción de las fibras musculares (13). En 1932, Otto Loewi, farmacólogo alemán demostró la relación entre la acetilcolina (Ach) y la contracción muscular miocárdica. Más tarde, Henry Dale y Wilhelm Siegmund Feldberg, demostraron que la Ach se liberaba en las terminales motoras y que su acción era inhibida por la acetilcolinesterasa (AchE) (15,16). Describieron como la fisostigmina, un inhibidor de dicho enzima , producía una mejoría clínica en los pacientes con MG, postulando

que la debilidad se debe a una alteración en la función de la placa motora. Sus investigaciones se premiaron con el Nobel en 1936 (11).

En 1935, Lindsley, mediante el estudio electromiográfico, demostró la existencia de una variación anormal en la amplitud de los potenciales motores voluntarios con un ritmo y rango normales (16), por lo que postuló que la MG se debía a una alteración o bloqueo de la transmisión neuromuscular al nivel de la placa motora. Posteriormente, Harvey y Masland en 1941, mostraron que la estimulación nerviosa repetida con bajo potencial producía una disminución característica de la respuesta de los potenciales de acción musculares (17). Este estudio se consideró la prueba que permitía la confirmación del diagnóstico de MG (11).

La relación entre la miastenia gravis y el timo, no se estableció hasta entrado el siglo XX, aunque Oppenheim ya describió en 1899 un tumor tímico en la necropsia de un paciente con MG (18), posteriormente Carl Weigert en 1901 (19, 20), relaciona por primera vez la hiperplasia tímica y las linforragias intramusculares, y creyó que los infiltrados eran metástasis procedentes de un tejido tímico malignizado y por tanto la causa de la MG. Bell, en 1917, tras revisar la literatura constató que la mitad de los pacientes con MG presentaban anomalías tímicas (21).

En la segunda mitad del siglo XX, empieza a cobrar fuerza la idea de un mecanismo inmunológico subyacente a la MG. John Simpson, en 1960, defendió la posibilidad de un componente autoinmune a nivel de la placa motora, apoyándose en la asociación de la MG y otras enfermedades autoinmunes, las alteraciones tímicas, la fluctuación de los síntomas y la existencia de miastenia neonatal transitoria (22). En 1973, los trabajos de Patrick y Lindstrom del "Salk Institute" de California (23), consiguieron un modelo de miastenia experimental autoinmune, reproduciendo en conejos los síntomas de debilidad generalizada, confirmada electromiográficamente, tras inocularles receptores de acetilcolina purificados obtenidos del órgano eléctrico de la anguila. Los hallazgos del estudio neurofisiológico (ENF) en estos animales mostraban una disminución de la respuesta a la estimulación repetida y presentaban niveles altos de anticuerpos contra los receptores de

acetilcolina. El tratamiento con drogas anticolinesterásicas mejoraba los síntomas. Sus trabajos en diferentes especies demostraron la existencia de anticuerpos anti receptor de la acetilcolina (AC ARACh) y posteriormente se confirmó este hallazgo en pacientes con MG (11). Posteriormente Andrew Engel demostró la presencia de IgG y factores del complemento en la placa motora de pacientes con MG (24).

Los primeros tratamientos para la miastenia gravis no aparecieron hasta 1930 y su hallazgo los debemos a dos mujeres (1). La primera fue la doctora Harriet Edgeworth (25, 26), que padecía miastenia gravis y observó como al tomar efedrina, un derivado de la planta de origen chino *Ma Huang*, por otros motivos médicos, sus síntomas mejoraban. El resumen de su trabajo está disponible online (26)

VOLUME 169
NUMBER 18

MALARIA

***Clinical Notes, Suggestions and
New Instruments***

THE EFFECT OF EPHEDRINE IN THE TREATMENT OF
MYASTHENIA GRAVIS: SECOND REPORT
HARRIET EDGEWORTH, TUCSON, ARIZ.

Three years ago I¹ published a short report of progress on the use of ephedrine in a case of myasthenia gravis. The correspondence that has developed with physicians and relatives of patients having myasthenia gravis seems to make a

Three years ago I published a short report of progress on the use of ephedrine in a case of myasthenia gravis. The correspondence that has developed with physicians and relatives of patients having myasthenia gravis seems to make a further report desirable.

"In the past three years, except for short periods when the ephedrine has been discontinued or the dose increased, for experimental purposes, I have taken a daily dose of 6/8 grain (48 mg.) of ephedrine sulphate or of ephedrine hydrochloride with slow but continuous improvement. The rate of improvement has been apparently uniform; that is, the amount of improvement during the last six months seems to have been as great as during the first six months. Larger doses give me a temporary increase in strength, but these dosages are invariably followed in two or three weeks by such adverse symptoms that I have always been compelled to"

Figura 2.- Abstract de la segunda comunicación de la Dra. Harriet Edgeworth (26). Reproducido con permiso.

Aunque en fue Murri (27) en 1896 el primero en observar una mejoría de los síntomas en los pacientes miasténicos tratados con fisostigmina, su descubrimiento no alcanzó difusión.



Figura 3.- Fotografía de Marie Broadfoot Walker (1888–1974).

En 1934 Mary Broadfoot Walker (1888-1974), una médico residente del “St.Alfege’s Hospital“ en Inglaterra demostró por primera la efectividad de la fisostigmina en el tratamiento de la miastenia. Su trabajo, publicado en la revista *Lancet*, refería el caso de una paciente de 54 años afecta de MG. Dado que los síntomas recordaban a una intoxicación por curare decidió tratar a su paciente con el antídoto del curare, la fisostigmina y tras su uso subcutáneo observó una espectacular aunque breve mejoría de los síntomas (28). Posteriormente repitió estos hallazgos con la neostigmina, un análogo sintético más seguro En 1935 presentó estos hallazgos en la reunión de “The Royal Society of Medicine” celebrada en 1935. Sus colegas recibieron sus hallazgos inicialmente con escepticismo, pero en 1938 su reputación se recuperó tras la demostración de lo que se llamó el “efecto Mary Walker” (29). Con esta aportación se avanzó en el tratamiento de la miastenia y en la importancia de la unión neuromuscular como diana de la enfermedad.

Durante casi 20 años esté fue el tratamiento de elección en la miastenia gravis. En 1947 empezó a utilizarse el bromuro de piridostigmina, pero los resultados iniciales fueron escasos, probablemente por una mala dosificación. En 1954, diversos autores describieron sus ventajas, con una

mayor duración del efecto y menos efectos secundarios que la fisostigmina (4, 30-32).

Aunque descrito por Simon en 1935 (33), el uso de ACTH no se extendió hasta la década de los sesenta. En 1973, Bergtrom y Pinching sientan las bases de lo que será el tratamiento con plasmaféresis (34,35) y en 1984, Gadjos realiza la primera comunicación de la utilización de la inmunoglobulina intravenosa en el tratamiento de la MG, tras ver los beneficios en otra enfermedad: Púrpura Trombocitopénica Idiopática (36). A raíz de esta comunicación, otros autores empiezan publicar los resultados de este tratamiento en pacientes (37) y en España en 1988, Ponseti y Fort del hospital Vall d'Hebron de Barcelona, tratan a 5 pacientes miasténicos con inmunoglobulinas intravenosas y, también por primera vez en España, las utilizan como preparación preoperatoria en sustitución de la plasmaféresis (38). Desde entonces hasta ahora las investigaciones se han centrado en dilucidar el modo de acción de las inmunoglobulinas en la MG (39).

En cuanto al papel de la timectomía en la MG; fue el cirujano torácico alemán Ferdinand Sauerbruch en 1911, profesor entonces de cirugía en la Universidad de Zúrich, el primero en realizar una timectomía en un paciente con MG con mejoría de los síntomas miasténicos (1). Blalock es considerado el pionero en la timectomía moderna (40, 41). Geoffrey Keynes (42, 43) realizó la primera timectomía transesternal en Europa, aunque los primeros resultados no se publicaron hasta 1949, con una serie de 151 pacientes; de los 120 pacientes con miastenia que no tenían timoma y que superaron la operación, el 65% mostró completa o casi completa remisión de los síntomas, pero los resultados eran peores en los pacientes que presentaban timoma.

El debate sobre la utilidad o no de la timectomía en los pacientes con miastenia se refleja en muchas de las investigaciones realizadas en la segunda mitad del siglo XX, así como de la técnica operatoria más adecuada para la misma con las distintas vías de abordaje: transesternal,

transcervical y toracoscópica (43-53).

Desde las primeras descripciones hasta ahora han transcurrido más de 200 años. La enfermedad en este tiempo ha cambiado radicalmente, tanto en lo que respecta a la epidemiología, diagnóstico y manejo como, sobre todo, al estado funcional de los pacientes, hasta tal punto que el apelativo de “*gravis*” se puede considerar inapropiado en la mayoría de los casos.

2. FISIOPATOLOGÍA

A. La unión neuromuscular

La unión neuromuscular es una sinapsis química diferenciada anatómica y funcionalmente, que se encarga de transmitir señales desde la terminal del nervio motor a la región postsináptica de la fibra muscular. Su número y posición en la fibra muscular, la configuración de los terminales nerviosos y la complejidad de la región postsináptica varía según las diferentes especies, dentro de la misma especie entre los diferentes músculos y dentro del mismo músculo entre las diferentes fibras (54).

A pesar de estas diferencias, todas las uniones neuromusculares están constituidas por una parte presináptica (el axón terminal que contiene el neurotransmisor junto a la célula de Schwann que lo recubre y que no se relaciona con el espacio sináptico), el espacio sináptico (de 40-50 nm, delimitado por la membrana basal) y la parte postsináptica (la membrana postsináptica, que contiene el receptor para el neurotransmisor y el sarcoplasma, que provee el soporte funcional y metabólico para la región postsináptica) (Figura 4).

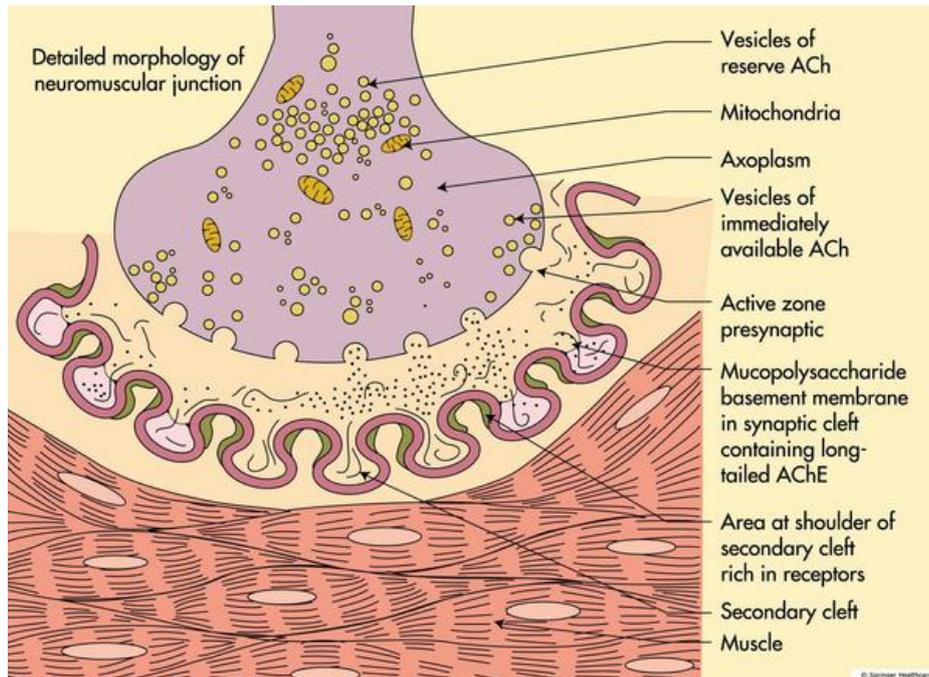


Figura 4.- Morfología de la placa neuromuscular (55).



Figura 5.- Microscopía electrónica de una sección transversal de la unión neuromuscular. (T es el axón terminal, M es la fibra muscular. La flecha muestra los pliegues de unión con la lámina basal. Las densidades postsinápticas pueden verse en las puntas entre los pliegues. La escala es de 0,3 micras.).

En los músculos voluntarios de los vertebrados el neurotransmisor de la unión neuromuscular es la acetilcolina (ACh), que se almacena en las vesículas sinápticas. Cada vesícula contiene un cuanto de ACh (56) que supone aproximadamente 10.000 moléculas. En la membrana presináptica

se localizan las denominadas “zonas activas”, en las que se encuentran un gran número de vesículas presinápticas y de canales de calcio dependientes de voltaje, que tienen un papel fundamental en la transmisión neuromuscular. Junto a ellos destaca la presencia de gran cantidad de mitocondrias, generadoras de la energía necesaria para el proceso. El espacio sináptico está ocupado por un material amorfo en el que se encuentran moléculas como colágeno IV, laminina y otras, ahí es dónde se encuentra la acetil colinesterasa (AChE) que se ancla mediante una cola de colágeno.

En la membrana postsináptica se localizan las vellosidades, una estructura que sirve como receptáculo para la terminal nerviosa motora (figura 5). En dichas vellosidades, en posición intramembranosa, se sitúan los receptores de acetilcolina (RACh). Hay una gran densidad de los mismos, 10.000 por cada micrómetro cuadrado. Dicho receptor es una proteína alostérica formada por 5 subunidades ($\alpha 2\beta\delta\gamma$); cada subunidad tiene 4 dominios transmembrana. Las dos subunidades α que contienen el sitio de unión de la Ach, también son el punto de unión de algunas toxinas como la α -bungarotoxina que procede del veneno de serpiente y que los bloquea de forma cualitativa, específica e irreversible y se ha utilizado como marcador de los RACh. Estos receptores no se expresan en ninguna otra parte del cuerpo humano salvo en las células mioides del timo. La cara citoplasmática de la membrana contiene proteínas que fijan al RACh a la misma.

La quinasa específica del músculo (MuSK), es una proteína transmembranosa con un gran dominio extracelular que contiene tres regiones de estructura similar a las inmunoglobulinas, uno intramembranoso y uno intracelular con actividad quinasa. Su función es mantener el agrupamiento de los AchR, En modelos animales carentes de la proteína, se produce la muerte precoz por debilidad neuromuscular grave. En adultos, si disminuye mucho su concentración o actividad, los RACh se dispersan y se altera la transmisión neuromuscular.

En estado de reposo, en la hendidura sináptica se liberan vesículas de

forma continua, el estímulo del RAch genera pequeños potenciales postsinápticos llamados potenciales miniatura de la placa terminal (MEPP, miniature end-plate potentials), que no son suficientes para generar un potencial de acción y, por tanto, la contracción de la fibra muscular. Cuando llega un potencial de acción al axón de la neurona presináptica, la membrana se despolariza, los canales de calcio dependientes de voltaje se abren y el calcio penetra en el terminal presináptico, propicia la fusión de la membrana celular con la membrana de las vesículas y se produce la liberación de la Ach contenida en unas 400 vesículas presinápticas. Estas moléculas se fijan al RAch, con ello modifican su estructura espacial y comienza a funcionar como un canal de cationes. La entrada de cationes a la célula induce una despolarización y la llamada corriente de placa terminal que, si es de suficiente magnitud, se sigue de un potencial de acción por la apertura de los canales de calcio dependientes de voltaje que se encuentran en el fondo de los pliegues de la zona postsináptica. La entrada de calcio induce el fenómeno de contracción de la fibra muscular.

El tiempo durante el que se produce la activación del receptor es muy breve. La Ach se disocia rápidamente de él (2 milisegundos) y es hidrolizada por la enzima AchE que se encuentra en la hendidura sináptica. La colina resultante es recogida por el terminal presináptico donde se resintetiza Ach mediante su unión al acetato. Esta reacción está catalizada por la enzima acetiltransferasa. Mediante este proceso hay nueva acetilcolina disponible en las vesículas presinápticas.

En este proceso de activación de la placa neuromuscular, hay un amplio margen de seguridad. Por una parte, la gran mayoría de las vesículas presinápticas no se liberan, solo aquellas más cercanas a la membrana, en lo que se denomina zona activa. Por otra parte, sólo una pequeña fracción de los receptores postsinápticos (de un total de 30 a 40 millones por sinapsis) se activan, por lo que la transmisión neuromuscular rápida queda garantizada en caso de necesidad.

El potencial de acción en el nervio y en el músculo finaliza con la

inactivación de los canales de sodio y la apertura de los canales de potasio. La entrada de potasio a la célula hace retornar a la membrana a su potencial de reposo (aproximadamente -80 mV), la bomba de sodio/potasio se encarga posteriormente de restaurar el gradiente transmembrana de ambos iones. Se demostró mediante estudios realizados utilizando alfa-bungarotoxina, que en los pacientes con MG sólo hay de un 11 a un 30% de los receptores respecto a la placa neuromuscular normal. Pero también están disminuidos los canales de sodio que se localizan en el fondo de los pliegues. Además, hay otras alteraciones ultraestructurales como la simplificación de los pliegues postsinápticos y con ello una disminución de la superficie de contacto con la membrana presináptica, la ampliación del espacio sináptico y el aumento de residuos en dicho espacio (57, 58).

B. Autoanticuerpos en la MG

Dentro de las patologías de la unión neuromuscular, la MG es una enfermedad postsináptica en la que el factor determinante es la reducción de RAch (59) .

En las enfermedades autoinmunes, para ser consideradas como tal, se deben cumplir las siguientes condiciones :

- Identificación del anticuerpo o de las células T en el órgano diana.
- Presencia de autoanticuerpos o células T autorreactivas.
- Que la enfermedad sea inducible mediante inmunización contra el antígeno y transferida mediante anticuerpos o células T.

Si además, se trata de una enfermedad por autoanticuerpos, también se tendrá que cumplir:

- Que se puede transferir a través de la placenta a la descendencia.
- Que se puede transferir mediante inyección de inmunoglobulinas a los animales de experimentación.
- Que existan autoanticuerpos contra algún receptor o canal iónico.

- Que haya respuesta clínica a la plasmaféresis o a la inmunoterapia.

Estas condiciones se cumplen para la MG, que en el 85% de los pacientes está mediada por autoanticuerpos contra el receptor nicotínico de acetilcolina a nivel de la membrana postsináptica. Además, la unión neuromuscular carece de barrera hematoencefálica por lo que es sencillo que los autoanticuerpos la alcancen. Los AC ARACH son heterogéneos en cuanto a la composición de la cadena ligera y subclase de IgG, pero tienen una elevada especificidad por el receptor.

En un 10-15% de los pacientes con MG generalizada no se detectan en ningún momento de su evolución AC ARACH, En ellos el patrón de debilidad y músculos afectados es similar a los de los pacientes seropositivos. En general la edad de inicio es un poco más tardía y el timoma infrecuente. En estos casos, las alteraciones ultraestructurales de la unión neuromuscular son similares al resto de los pacientes, la respuesta a la plasmaféresis también es similar, por lo que se supone que en ellos también existe un factor humoral que no se dirige directamente al RACh y que no se detecta (60).

Entre los pacientes seronegativos, un 10-40% según diferentes estudios, tienen AC antiMusK (61). Son más frecuentes en los países mediterráneos y en los americanos y asiáticos de la misma latitud. Son del tipo IgG y no se detectan en sujetos sanos ni en pacientes con AC ARACH positivos, aunque existe al menos un caso descrito con ambos anticuerpos (62). Tampoco se detectan en formas puramente oculares pero, por lo demás pueden dar una afectación muy similar a la miastenia seropositiva. Algunas peculiaridades de los pacientes con AC antiMusk son las crisis respiratorias y la presencia de atrofia facial y lingual. El mecanismo patogénico no está tan claro como en la MG con AC AchR, pues el isotipo dominante es el IgG4 que no activa la vía del complemento. Parece ser que su acción se ejerce mediante la inhibición de la agrina que es la proteína que media el acúmulo de RACh en la zona activa de la sinapsis.

De los pacientes restantes, es decir, aquellos con AC ARach y AC antiMusk negativos, en un grupo se han detectado anticuerpos de baja afinidad por el RAch y en otros autoanticuerpos contra el receptor de la agrina (Lrp4). Clínicamente no son diferentes a los pacientes seropositivos (63).

C.- Papel del timo en la MG

La MG se relaciona con otras anomalías del sistema inmune, particularmente a nivel del timo. En el 15% de los pacientes se asocia a timoma y el 60% presentan hiperplasia tímica (figuras 6 y 7). Además existe un marcado aumento de otros autoanticuerpos y enfermedades autoinmunes asociadas, así como aumento de la incidencia de enfermedades autoinmunes en familiares de pacientes con miastenia (64).

Los autoanticuerpos en esta patología sólo son la vía final del proceso patológico. Según el tipo de enfermedad se postulan unos factores etiológicos diferentes.

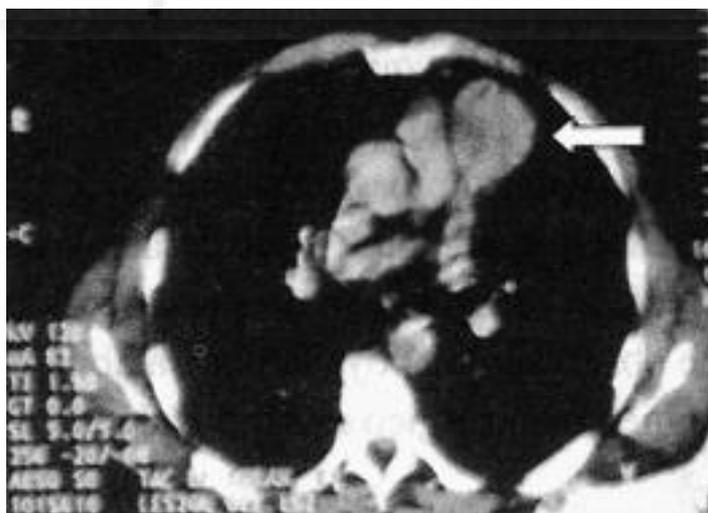


Figura 6.- Tomografía computerizada: Timoma.

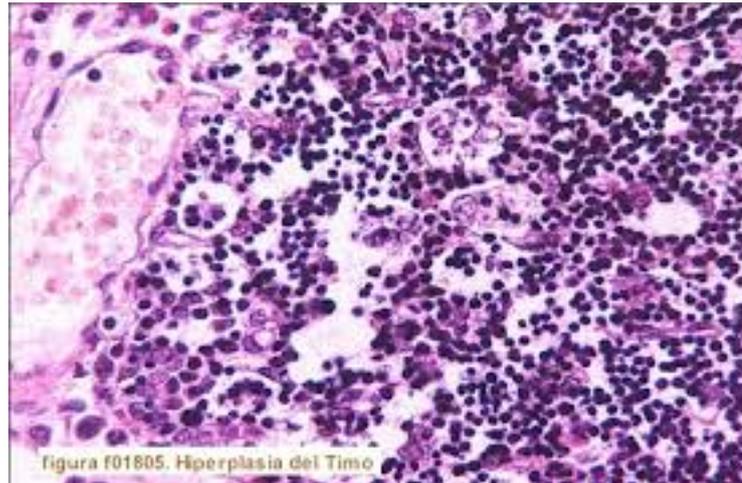


Figura 7.- Tinción hematoxilina-eosina: Hiperplasia tímica.

En algunos subtipos de MG, los anticuerpos se fabrican en el timo, como se demostró en cultivos de células del timo. Los centros germinales de la glándula contienen linfocitos B activados. Las células mioides del timo expresan el RACh, y estas se concentran alrededor de los centros germinales y pueden, por tanto, actuar como células presentadoras de antígenos a los linfocitos B y T y son el estímulo para la formación de los centros germinales. Los linfocitos T-helper son esenciales en la sensibilización al antígeno, se encuentran tanto en la zona medular del timo como en los folículos linfoides. Tienen una supervivencia aumentada debido a la supresión de algunos genes de apoptosis y una sobreexpresión de genes relacionados con la síntesis de citoquinas.

También las células epiteliales del timo expresan el RACh, esta expresión en tantas células tímicas parece que está implicada en el desarrollo de la tolerancia por parte de los linfocitos T de los mismos en las personas sanas y en la sensibilización de las personas enfermas (65).

En la MG de inicio temprano, considerando como tal los pacientes que comienzan a tener síntomas antes de los 40 años, se asocia con frecuencia a hiperplasia tímica y la respuesta a la timectomía es buena. En una proporción 3:1 son mujeres. Los antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA) más frecuentemente encontrados son el B8 y

DR3. También se han implicado como factores de aumento de la susceptibilidad, los genes del factor de necrosis tumoral y otras proteínas.

En los pacientes con timoma se han descrito algunos anticuerpos que marcan un diferente pronóstico para la MG, este es el caso de los anticuerpos anti rianodina, presentes en un 50% de los pacientes con timoma según algunos estudios y que son indicativos de un peor pronóstico (66).

3. MANIFESTACIONES CLINICAS

A. Sintomatología y curso clínico

El rasgo característico que define a la enfermedad es la debilidad de grupos musculares concretos que aparece o aumenta al realizar un ejercicio repetido o al mantener una contracción de forma sostenida. Este fenómeno se le denomina “fatigabilidad”, aparece solamente en músculos estriados y no se debe confundir con la fatiga o astenia que consiste en una sensación de cansancio global o falta de vigor, que puede ser tanto física como psicológica, que puede aparecer en reposo y que no mejora con el mismo. Esta fatigabilidad precoz, que aparece en los músculos esqueléticos voluntarios sometidos a esfuerzos repetitivos y/o mantenidos, se recupera tras el cese del ejercicio total o parcialmente y tras un periodo de reposo mas o menos largo (67).

La variabilidad de la fuerza en el tiempo es otra característica de la fatigabilidad, pueden producirse variaciones de día a día e incluso de hora en hora. Pero es típico de la enfermedad un empeoramiento a lo largo del día (vespertino), con síntomas que, en ocasiones, aparecen solamente en las últimas horas del día. También hay una influencia de la temperatura, con empeoramiento con el calor y mejoría en ambientes fríos.

Esta debilidad no se acompaña de síntomas ni signos centrales y tampoco de alteración de reflejos osteotendinosos, ni de la sensibilidad ni, salvo excepciones, de atrofas.

La enfermedad se inicia de forma gradual y el momento del inicio puede ser difícil de precisar, pero en ocasiones se pueden encontrar pacientes con inicio relativamente brusco en los que el diagnóstico diferencial debe incluir otros procesos. En la fase inicial de la enfermedad los síntomas oculares extrínsecos son los más frecuentes (50-64%). Les siguen en frecuencia los síntomas orofaríngeos (12-30%), los síntomas de extremidades (9-20%) y los cervicales (3%) (67). Durante el curso de la enfermedad la sintomatología clínica específica en cada paciente y en cada momento evolutivo puede tener un patrón de distribución diferente relacionado con los músculos que estén involucrados y el grado de fatigabilidad que presenten.

Los síntomas debidos a la afectación de la musculatura ocular extrínseca (ptosis palpebral uni o bilateral, diplopía y oftalmoplejía) llegan a aparecer en un 80-90% de los casos a lo largo de la evolución. Respecto al resto de la clínica facial y bulbar, se han descrito la facial en un 70-80%, masticatoria en un 50-90%, fonatoria en un 60-90%, y deglutoria en un 60-90%; la afectación de la musculatura cervical se ha observado hasta en un 90% de los pacientes. La debilidad de músculos proximales de extremidades superiores se ha detectado entre un 80-90% de los pacientes, la de los músculos distales de las extremidades superiores entre un 60-70%, la de los músculos proximales de extremidades inferiores en un 70-80% y la de los músculos distales de extremidades inferiores en un 50-60%(68).

La debilidad de los músculos respiratorios origina disnea inspiratoria si afecta exclusivamente al diafragma y espiratoria si afecta mayormente a músculos intercostales y abdominales, y se ha observado en un tercio de los pacientes a lo largo de su evolución clínica.

La incontinencia esfinteriana puede presentarse como manifestación inicial de la enfermedad o asociada a crisis miasténica, aunque esta alteración es extremadamente rara (69).

Al inicio de la enfermedad, las remisiones espontáneas son frecuentes. Puede haber agravamientos espontáneos o por desencadenantes, entre los más frecuentes están las infecciones intercurrentes, intervenciones quirúrgicas, traumatismos, menstruación y embarazo y trastornos por ansiedad. Se debe hacer una mención especial a los fármacos como desencadenantes, dado que son potencialmente evitables. En general, son agravantes todos los sedantes (mayores como mórficos y menores como benzodiacepinas) y los que interfieran en la transmisión neuromuscular (anestésicos del tipo bloqueante neuromuscular, los antibióticos aminoglucósidos, betabloqueantes, antagonistas del calcio, algunos antiarrítmicos, contrastes iodados, sales de magnesio, entre otros), hay un gran número de ellos que tanto los médicos como los pacientes deben conocer. No todos tienen una contraindicación absoluta, pero hay que tener en cuenta su posible interferencia en la enfermedad (Tabla 1).



TABLA 1.- FÁRMACOS QUE PUEDEN AGRAVAR LA MIASTENIA GRAVIS.

Acebutolol	Acido nalidíxico	Acrosoxacina
Amantadina	Amikacina	Amikacina
Amitriptilina	Anfetamina	Anovulatorios
Antitoxina tetánica	Aprotinin (trasylol)	Atenolol
Azitromicina	Bacitracina	Barbitúricos
Benzodicepinas	Betaxolol	Betaxolol
Bisoprolol	Bretilio	Capreomicina
Carnitina	Carvedilol	Celiprolol
Ciclopropano	Cinoxacina	Ciprofloxacino
Claritromicina	Clindamicina	Clorimipramina
Cloroformo	Cloropromacina	Cloroquina
Clozapina	Cocaína	Colestimetato
Colistina	Colistina	Contrastes yodados
Curare	D-Penicilamina	Desimipramina
Diacepam	Dibenkacina	Dibenzepina
Difenhidramina	Dihidroestreptomina	Diuréticos
Doxepina	Doxiciclina	Droperidol
Echotiophate	Emetina	Enemas
Eritromicina	Eritromicina	Esmolol
Estreptomina	Estrógenos	Eter
Fenelzina	Fenitoína	Fenotiazinas
Flavoxato	Fluoroquinolonas	Flupenacina
Flupentixol	Fosofomicina	Fosforatos inorgánicos
Gentamicina	Guanadrel	Haloperidol
Halotano	Hematropina	Hidroxicloroquina
Hormonas tiroideas	Imipramina	Impenen
Interferón alfa	Isocarboxacida	Kanamicina
Labetalol	Lactato de Na	Lidocaína
Limeciclina	Lincomicina	Litio
Loxapina	Magnesio	Mecamilamina
Mefenitoína	Metoprolol	Metotrimepricina
Metoxiflurano	Minociclina	Morfina
Nadolol	Neomicina	Neomicina
Netilmicina	Nicotina	Norfloxacin
Nortriptilina	Ofloxacin	Opripamol
Oxibutinina	Oxipertina	Oxprenolol
Paraldehído	Paromomicina	Penicilina
Perfenacina	Periciacina	Pimozida
Pindolol	Piritioxina	Polimixina B
Practolol	Procaína	Procainamida
Proclorperacina	Progesterona	Promacina
Propanolol	Propantelina	Protriptilina
Quinidina	Quinina	Risperidona
Rolitetraciclina	Sisomicina	Sotalol
Succinilcolina	Sulfonamidas	Sulpirida
Telitromicina	Tetraciclinas	Timolol
Tiopronina	Tioridacina	Tirotricina
Tobramicina	Tobramicina	Tranilcipromina
Tricloroetanol	Trifluoroperacina	Trihexifenidilo
Trimetadona	Trimetrophán	Trimipramina
Verapamil	Viomicina	Viomicina
Zuclopentixol		

B. Clasificación clínica

La clasificación clínica propuesta por Osserman (70), sigue siendo mayoritariamente aceptada y es básicamente la siguiente:

A. Miastenia del adulto (90% de los pacientes miasténicos)

Grupo I: Miastenia Ocular. Es una forma localizada de la enfermedad, que se caracteriza fundamentalmente por ptosis y diplopía (15–20 % de los pacientes miasténicos).

Grupo IIA: Miastenia Generalizada Leve. De comienzo lento, a menudo ocular, que se extiende gradualmente a musculatura bulbar y esquelética, respetando los músculos respiratorios (30% de los pacientes).

Grupo IIB: Miastenia Generalizada Moderada. Con mayor afectación de la musculatura esquelética y bulbar que la anterior, respetando los músculos respiratorios (25% de los pacientes).

Grupo III: Miastenia Aguda Fulminante. Comienzo rápido y con afectación precoz e intensa de la musculatura bulbar, esquelética y respiratoria (15% de los pacientes).

Grupo IV: Miastenia Grave Tardía: Es crónica, con progresión gradual o brusca de los grupos I y II, con un intervalo de al menos dos años del comienzo de los síntomas (10% de los pacientes).

B. Miastenia Infantil (10% de los pacientes miasténicos)

Miastenia Neonatal: Es autolimitada y desaparece alrededor de las 6 semanas de vida y se presenta en el 12% de los niños nacidos de madres con miastenia autoinmune.

Miastenia Congénita: Grupo de Síndromes genéticamente determinados que cursan con debilidad muscular, se trata de procesos fisiopatológicamente diferentes a la MG pero que afectan a la unión neuromuscular (71-73).

La mayoría de las clasificaciones clínicas vigentes son modificaciones de la clasificación de Osserman, que incluye términos que pueden interpretarse de diferente forma por neurólogos clínicos experimentados, como son “miastenia aguda fulminante” o “miastenia grave tardía”. En general, cualquier clasificación tiene una utilización subjetiva por parte del médico, lo que para unos puede tener una intensidad moderada para otros puede ser severa. Recientemente la *“Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America”* ha elaborado una nueva clasificación (74) que se recomienda utilizar internacionalmente con el fin de que los diferentes grupos de pacientes sean uniformes y se pueda evaluar, así mismo, la respuesta a los diferentes tratamientos.

Esta clasificación es la siguiente:

A. Tipo I.

Debilidad de cualquier músculo ocular. Puede existir debilidad al cerrar los ojos. La fuerza del resto de los músculos es normal.

B. Tipo II

Debilidad leve que afecta a otros músculos además de los oculares. Puede existir debilidad de cualquier severidad en los músculos oculares.

- **IIa:** Afecta predominantemente a musculatura axial o de extremidades o ambas. Puede existir afectación menor de la musculatura orofaríngea.
- **IIb:** Afectación predominante de musculatura orofaríngea, respiratoria o ambas. Puede existir menor o igual afectación de musculatura axial, de extremidades o ambas.

C. Tipo III

Debilidad moderada que afecta a otros músculos además de los oculares. Puede existir debilidad de cualquier gravedad en los músculos oculares.

- **IIIa:** Afecta predominantemente a musculatura axial o de extremidades o a ambas. Puede existir afectación menor de la musculatura orofaríngea.
- **IIIb:** Afectación predominante de musculatura orofaríngea, respiratoria o ambas. Puede existir menor o igual afectación de musculatura axial, de extremidades o ambas.

D. Tipo IV

Debilidad severa que afecta a otros músculos además de los oculares. Puede existir debilidad de cualquier severidad en los músculos oculares.

- **IVa:** Afecta predominantemente a musculatura axial o de extremidades o ambas. Puede existir afectación menor de la musculatura orofaríngea.
- **IVb:** Afectación predominante de musculatura orofaríngea, respiratoria o ambas. Puede existir menor o igual afectación de musculatura axial, de extremidades o ambas.

E. Tipo V

Definida por la intubación con o sin ventilación mecánica, excepto empleada de rutina en el manejo postoperatorio.

C. Formas clínicas

a) Miastenia gravis ocular

Se considera como tal aquella en la que los síntomas permanecen restringidos a los músculos oculares durante al menos 2 años. Es la manifestación inicial en el 50% de los pacientes, y en un 15-20% dicha

clínica ocular es la única manifestación. La causa de esta predilección por la musculatura ocular parece ser la diferente configuración de los RAch, que mantienen la forma fetal de la subunidad delta.

El síntoma más frecuente es la ptosis por afectación del elevador del párpado, diplopía binocular y, rara vez, lagofthalmos por debilidad del músculo orbicular de los ojos con conjuntivitis por exposición de la mucosa secundaria.

La ptosis es uni o bilateral, en este segundo caso asimétrica, se evoca manteniendo la mirada hacia arriba durante 2 minutos y suele mejorar con 2 a 5 minutos de descanso y con la aplicación de frío sobre el párpado. La ptosis alternante se considera casi patognomónica de la MG. Es muy típico que los pacientes refieran dicho síntoma al ver la televisión (mirada sostenida, al final del día). También se suele asociar a fotofobia. Es útil revisar fotos antiguas de los pacientes, en las que se puede apreciar la diferencia de apertura palpebral respecto a la situación en el momento de consulta. Como compensación de la ptosis se suele contraer la musculatura frontal, levantando los arcos ciliares, lo que, junto con la ptosis, da una expresión facial característica. Debido a la inervación simultánea de ambos elevadores del párpado, se produce el llamado “signo de la cortina”, que consiste en que la elevación pasiva del párpado más afectado incrementa la ptosis del contralateral (figura 8).



Figura 8.- Miastenia ocular

También se describe el “signo de la mirada furtiva”, es debido a la fatigabilidad del orbicular de los ojos. Consiste en que, tras el cierre forzado de los ojos de más de 30 segundos, se produce fatigabilidad y con ella, fallo en el cierre completo de los ojos (figura 9).



Figura 9.- Signo de la mirada furtiva.

La diplopía, al igual que la ptosis, es fluctuante y, por tanto, la dirección de la mirada en la que se evoca también. Al inicio, el paciente puede consultar por visión borrosa, sin clara diplopía, pero que se corrige con la visión monocular. En ocasiones puede simular una oftalmoplejía internuclear o una parálisis de un par craneal oculomotor concreto.

b) Miastenia gravis bulbar

Se caracteriza por la presencia de síntomas secundarios a debilidad de musculatura del territorio craneal. Así podremos encontrar disartria fluctuante (se puede poner de manifiesto contando hasta 50), cambios en el tono de la voz con ronquera, voz nasal e hipofonía que empeora durante la conversación. También claudicación mandibular por debilidad de

musculatura masticatoria .De especial gravedad son los síntomas de la deglución, con disfagia inicialmente a líquidos, atragantamientos y regurgitación nasal. Con menor frecuencia se puede encontrar estridor laríngeo por paresia de cuerdas vocales y boca entreabierta por debilidad de maseteros.

c) Miastenia facial

La debilidad de los músculos inervados por el facial produce una facies típica con pérdida de la expresividad facial, dificultad para silbar, soplar, sorber y masticar. En algunos pacientes se ha descrito una atrofia de músculos peribucales; esto sucede en pacientes con anticuerpos anti MusK. A la exploración es típico el signo de la “sonrisa horizontal”(figura 10).



Figura 10.- Signo de la sonrisa horizontal.

d) Miastenia generalizada

La musculatura axial que suele estar más afectada son los músculos flexores del cuello, con dificultad para levantar la cabeza de la horizontal (dificultad par levantarse de la cama). Con menor frecuencia afecta a los extensores del cuello y debilidad para mantener la cabeza erguida (“signo de la cabeza colgante”), lo que puede ocasionar cefalea por sobresfuerzo muscular mantenido.

Respecto a las extremidades, afecta más a las superiores que a las inferiores y a músculos proximales más que a distales, por lo que las quejas iniciales más frecuentes son la dificultad para lavarse el pelo o peinarse o para levantarse de una silla baja. Pero también puede haber clínica inicial distal, como por ejemplo en extensores de los dedos en pacientes que trabajan con teclados.

e) Miastenia respiratoria o crisis miasténica.

Puede ser espontánea o desencadenada por agravantes, fármacos o al reducir la dosis de medicación. Se produce por la afectación del diafragma y de músculos intercostales con reducción del volumen inspiratorio y de la capacidad vital forzada. La sintomatología puede comenzar de forma sutil con hipoventilación nocturna, cefalea, aturdimiento matutino y somnolencia. Hay que tener en cuenta que, en estos pacientes, la saturación de oxígeno no desciende hasta que la función ventilatoria está seriamente alterada, por lo que en la exploración se tendrán que interpretar como signos de gravedad la ineficiencia de la tos (incapacidad para toser tres veces seguidas) o el uso de músculos accesorios para la ventilación como el serrato, esternocleidomastoideo y escalenos.

f) Formas neonatales

Algunos hijos de madres con MG nacen con dificultades respiratorias y de alimentación debido a la transferencia de anticuerpos maternos. Es más frecuente cuando los AC ARACH de la madre son, en una proporción elevada, del tipo fetal. Se trata de una forma transitoria de enfermedad (75).

También se ha descrito la presencia de artrogriposis múltiple congénita, una enfermedad en la que hay contracturas articulares muy importantes que impide el desarrollo de mandíbulas y pulmones entre otros. En estos casos, en la madre hay un tipo de anticuerpos contra el AchR fetal que inhiben por completo su formación y por ello hay una ausencia total de movilidad del feto

en las primeras fases del desarrollo (76).

g) Formas especiales.

Se ha descrito una forma pseudodistónica de la enfermedad con contracción mantenida de músculos menos débiles cervicales, faciales y craneales que pueden simular un proceso central.

También formas de afectación pélvica con síntomas miccionales por debilidad de esfínter estriado, que pueden mejorar con piridostigmina (69).

h) MG relacionada con AC ANTIMUSK .

Tiene unas características clínicas especiales, predomina en mujeres, sobre todo en determinadas áreas geográficas como países orientales y mediterráneos. La debilidad afecta sobre todo a la musculatura facial, faríngea, extensora del cuello y respiratoria, cursando con ptosis, diplopía, disartria y disfagia. Un rasgo característico y poco frecuente en otras formas de MG es la presencia de atrofia muscular, en músculos de la cara y lengua (70).

4. DIAGNÓSTICO

La MG esta definida por el hallazgo de una serie de características clínicas, electrofisiológicas y farmacológicas, y no solo por la presencia de los AC ARAch. Clínicamente se caracteriza como una debilidad muscular progresiva con mejoría transitoria al administrar inhibidores de la acetilcolinesterasa. Electrofisiológicamente se observa tras la estimulación repetitiva la aparición de un aumento del decremento de los potenciales de acción musculares o la aparición de fenómeno de “jitter” o de bloqueo (variabilidad o desaparición del intervalo ínterpotencial) en la electromiografía de fibra única (77).

Ninguno de ellos, por sí solos permiten garantizar o descartar el diagnóstico, en cualquier caso, y ante discrepancias entre los mismos, habrá que considerar como elemento fundamental la clínica y exploración del paciente. La ausencia de un verdadero “*gold standard*” o patrón oro en el diagnóstico de la MG se pone de manifiesto por la heterogeneidad de los distintos criterios diagnósticos en la literatura médica. Incluso en algunos trabajos publicados no aparecen especificados claramente estos criterios diagnósticos ni la metodología seguida.

A.- Test de aproximación clínica.

Son test sencillos, su valor predictivo no es alto pero que son muy importantes en la orientación del diagnóstico, por su facilidad de aplicación a la cabecera del paciente y porque, en situaciones de emergencia, pueden permitirnos iniciar un tratamiento fundamental para la vida del paciente. Se comentan a continuación el test de edrofonio o Tensilón y el test del hielo.

- **Test del edrofonio o de Tensilón.**

Se basa en la administración de bromuro de edrofonio, que es un agente anticolinesterásico de efecto rápido (30-45 segundos) y corta duración (5-10 minutos) (78). Se administran 2 mg intravenosos y se valora

la respuesta en unos minutos. Si no la hay se repiten dosis de 3 y de 5 mg cada 5 minutos hasta un máximo de 10 mg. Si tras estos no hay respuesta el test se considera negativo. Es importante elegir para su valoración un signo objetivo (ptosis, debilidad en la elevación de brazos...). En caso de no haberlo y tener que valorar la respuesta con un síntoma subjetivo, la sensibilidad es menor. Su sensibilidad es del 80-90% pero existen falsos positivos y negativos (80, 81). Las precauciones que se deben tomar a la hora de realizar el test son debidas a los efectos secundarios del fármaco, que puede producir bradicardia, hipotensión, aumento del peristaltismo intestinal y, con menor frecuencia, insuficiencia respiratoria. Por este motivo el test se realiza con el paciente ingresado o en régimen de hospital de día y previo consentimiento informado. El tratamiento de las complicaciones se realiza con atropina (0,4 mg iv), que también se puede utilizar como premedicación en algunos pacientes (0,5-1 mg iv) con mayores posibilidades de complicaciones. Está contraindicado en pacientes con asma y alteraciones del ritmo cardiaco y se debe tener especial precaución en ancianos.

- Test del hielo.

Está indicado en pacientes con ptosis y sospecha de MG en los que el test de edrofonio se considere de riesgo. Consiste en aplicar hielo sobre el párpado cerrado durante 2 minutos y valorar la respuesta de la ptosis. Su sensibilidad es del 80% y el valor predictivo no está establecido.

B. Estudios neurofisiológicos:

El papel de los estudios neurofisiológicos (ENF) en el diagnóstico de las enfermedades de la transmisión neuromuscular se fundamenta en el estudio del fallo de la fibra muscular para alcanzar una despolarización suficiente para que el potencial de placa alcance el umbral adecuado y conseguir un potencial de acción muscular. Este impulso bloqueado total o parcialmente originará los distintos tipos de respuestas en los tests

neurofisiológicos.

a) Perspectiva histórica.

En la primera mitad del siglo XVIII, Mateucci prueba como la actividad generada por el músculo es capaz de activar el nervio en contacto con aquel y a la inversa. Este autor registró por primera vez los potenciales de acción del músculo (4).

La primera referencia histórica de la aplicación de estudios neurofisiológicos como método diagnóstico en este grupo de enfermedades es de 1895 (4, 11). En esta fecha, Jolly demostró una disminución progresiva de la fuerza muscular después de estimular un músculo o un nervio con estimulación eléctrica farádica a altas frecuencias. Esta disminución del movimiento muscular se normalizaba tras el reposo muscular. Jolly estableció el concepto de “pseudoparálisis miasténica” y acuñó el término de “miastenia gravis pseudoparalítica” describiendo el “test de Jolly” para evaluar la respuesta muscular frente a la estimulación eléctrica, definiendo la “reacción miasténica” como respuesta típica de esta enfermedad (11).

Pero fueron Harvey y Masland en 1941 los primeros en comparar la disminución de las respuestas con la estimulación repetitiva a distintas frecuencias de estímulo en sujetos normales y en pacientes con miastenia y propusieron esta técnica como ayuda diagnóstica en pacientes con sospecha de miastenia, enunciando que la disminución de la respuesta estaba relacionada con la fatiga muscular producida por la contracción muscular voluntaria o eléctricamente estimulada (82).

Las técnicas de estimulación del nervio periférico empleadas actualmente están basadas en las publicadas por Desmedt en 1957 (83) y se basan en la relación entre la amplitud del potencial evocado motor por estimulación supramáxima del nervio motor y el número de fibras activadas por el impulso nervioso.

b) ENF en la actualidad.

La estimulación repetitiva (ER) y la electromiografía de fibra aislada (EMF) son dos técnicas de gran utilidad en el diagnóstico de las enfermedades de la unión neuromuscular (84).

La ER es el análisis de la modificación del potencial de acción que se obtiene estimulando un nervio periférico en condiciones determinadas de frecuencia y de intensidad. El procedimiento es básicamente el mismo al del estudio de conducción nerviosa simple, se aplica un estímulo supramaximal (superior en un 15-20% al necesario para conseguir la respuesta máxima) al nervio y se recoge la señal mediante un electrodo de superficie activo en el músculo correspondiente y otro de referencia sobre el tendón del mismo músculo. Preferiblemente se usan los electrodos de superficie tanto para estimulación como para el registro por tener menos posibilidad de artefactos de movimiento que un electrodo de aguja. El potencial registrado será la suma de los potenciales de acción de las fibras musculares estimuladas (PAMC) y su pico se correlaciona con la cantidad de fibras estimuladas.

El estudio se realiza con diferentes frecuencias, según el tipo de enfermedad de la placa motora se selecciona las de más rentabilidad. Así en la MG se utilizan las de 3 y 5 Hz pues son las que, con mayor probabilidad, producirán un decremento del PAMC. Estas frecuencias bajas tienen poca utilidad en otras enfermedades de la placa motora como, por ejemplo, el síndrome miasténico de Lambert-Eaton.

El número de estímulos, para este tipo de estudio de frecuencia baja, suele ser de 5 a 10. Es necesario un número mínimo para observar el decremento del PAMC pero no tan elevado como para ser demasiado molesto para el paciente. Se obtiene un registro como el que aparece en la figura 11, en la que las medidas más importantes son la amplitud del pico negativo o el área negativa, esta última como medida más exacta. Pero generalmente el parámetro más usado por su fácil interpretación es la amplitud.

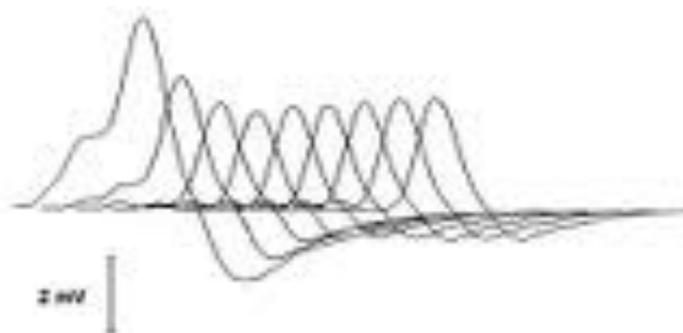


Figura 11.- EMG: Estimulación repetitiva.

Los hallazgos más característicos son: disminución de la amplitud del tercero, cuarto o quinto potencial a frecuencias bajas (2-5 Hz) y aumento del decremento en la fase de agotamiento posterior a la activación (85). Menos característico es el aumento de la primera respuesta con menor decremento en el periodo de facilitación post-tetánica que siempre se relaciona con la amplitud del potencial basal (86). En la MG generalizada las alteraciones encontradas en los estudios de estimulación repetitiva pueden llegar hasta un 70-77% (87, 88), sobre todo si se realizan estudios en músculos proximales, con técnicas de activación como la isquemia, y se mantiene la temperatura constante durante la realización del test.

La superioridad de los estudios de fibra aislada iniciados en 1964 por Stalberg y Ekstrand sobre las otras técnicas neurofisiológicas es incuestionable en formas leves de la enfermedad (89), incluso en detectar trastornos subclínicos o en determinar que la extensión de la enfermedad es mayor que lo que la exploración clínica sugiere. Esta mayor sensibilidad está limitada por una menor especificidad, ya que se han encontrado alteraciones de los estudios de fibra aislada en otras enfermedades neurológicas (90) y musculares (91) (figura 12). Siempre que se sospeche una de estas enfermedades habrá que realizar otros estudios neurofisiológicos para descartarlas mientras que un estudio de fibra aislada normal descarta la alteración de la transmisión neuromuscular como causa en una enfermedad que curse con debilidad (92). En la actualidad los estudios de MF se realizan

mediante estimulación axonal, esto permite el estudio en pacientes en los que no hay posibilidad de colaboración, reduce el tiempo de estudio y aumenta su ya gran sensibilidad.

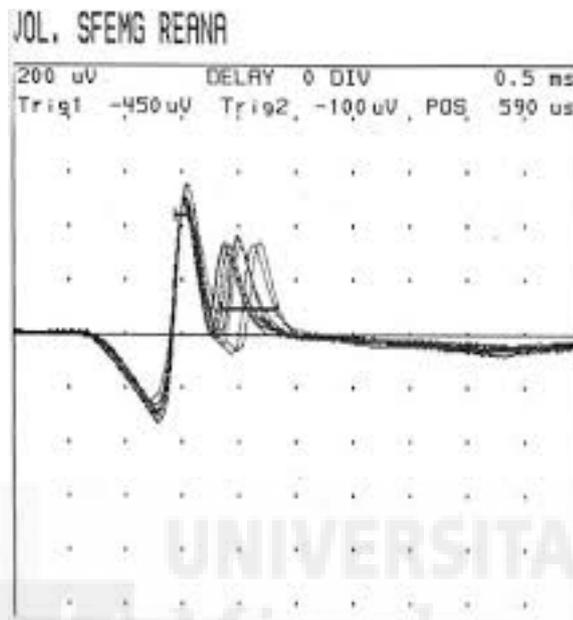


Figura 12.- Jitter inestable

Además las medidas seriadas del *jitter* son útiles como constatación y apoyo de la progresión de la enfermedad o de la mejoría clínica. Variaciones iguales o superiores al 10% del *jitter* medio se correlacionan con mejoría o empeoramiento de la enfermedad. También se ha constatado muy buena correlación entre la debilidad clínica y la incidencia de placas musculares con bloqueos neuromusculares en los estudios de fibra aislada (93). Según las distintas series publicadas el rendimiento diagnóstico de los estudios de fibra aislada en la MG generalizada, tanto en sus formas leves como en las graves, es muy alto; variando entre el 60-99%, por lo que se puede considerar un test diagnóstico de muy alta rentabilidad (79, 94, 95).

La MGO tiene dificultades especiales en el diagnóstico neurofisiológico. La patogenia por la que existe una afectación selectiva de la musculatura extraocular en la MG no es conocida. Se especula que es secundaria a la

peculiar anatomía y fisiología de estos músculos, que al ser músculos de precisión tienen pocas fibras musculares en cada unidad motora (96).

En la MGO, la ER es positiva en un 24-48% de los pacientes, que presentan una respuesta con patrón decreciente, siempre que se realice en musculatura proximal y/o tras isquemia. La realización de estos tests neurofisiológicos en músculos faciales, afectos clínicamente, aumenta la sensibilidad. Pero la estimulación del nervio facial resulta dolorosa, los músculos de la cara son prácticamente imposibles de inmovilizar, por lo tanto la colaboración del paciente es escasa (87, 97) y la evaluación resulta generalmente difícil por los artefactos que producen los movimientos del paciente que interfieren con la respuesta provocada por el estímulo eléctrico. Algunos autores aconsejan, para minimizar estos problemas, la estimulación del nervio accesorio y registro en la porción superior del músculo trapecio (98, 99), se tolera mejor que la estimulación facial aunque también es difícil de inmovilizar.

En la MGO los *estudios de fibra aislada* son positivos en un 58%, cuando se estudian músculos de extremidades. Para mejorar el rendimiento diagnóstico se realizan estudios de fibra aislada en musculatura facial (en músculos orbiculares de los párpados y de los labios, en músculo frontal, en el recto superior o en el músculo elevador del párpado) con activación voluntaria o eléctrica, que requiere menor colaboración por parte del paciente. Estos estudios aportan valiosa información aunque son técnicamente complejos (100).

C. Estudios serológicos.

Los autoanticuerpos más importantes relacionados con la MG son los AC ARAch, AC anti músculo liso y AC antiMusk .

a) AC AchR

La presencia de AC AchR en pacientes con clínica compatible confirma

el diagnóstico. Los AC interfieren con la transmisión sináptica, disminuyendo el número de receptores de acetilcolina y/o impidiendo la interacción entre la acetilcolina y el receptor. Como consecuencia se produce una alteración de la transmisión entre la motoneurona colinérgica y el músculo esquelético, que se traduce en debilidad y fatigabilidad muscular (101). El nivel de AC no se relaciona con la intensidad del cuadro clínico, aunque una disminución de anticuerpos circulantes produce una mejoría clínica en un paciente determinado (102). Los valores dependen de cada laboratorio, pero en general se consideran negativos por debajo de 0.3 nmol/l, dudosos entre 0.3 y 0.8 y positivos por encima de 0.8 nmol/l. Son del tipo IgG1 e IgG3.

Los AC están presentes en un 73-85% de los pacientes con miastenia gravis generalizada (94). No todos los pacientes tienen anticuerpos circulantes en sangre periférica, en el 10-15% de los pacientes con miastenia gravis generalizada no se detectan AC ARACH, es el grupo de pacientes llamados MG seronegativa, con síntomas idénticos a los de la miastenia gravis seropositiva. Los AC ARACH son negativos en el 50% de la MGO presumiblemente por su localización preferente en las uniones neuromusculares. Se han encontrado falsos positivos en raros pacientes con lupus eritematoso y en algunos pacientes con enfermedades hepáticas autoinmunes, neuropatías inflamatorias, esclerosis lateral amiotrófica, artritis reumatoide, en artritis que han recibido tratamiento con penicilamina y en pacientes con timoma sin miastenia gravis. Se han descrito también falsos positivos en pacientes que han recibido bloqueantes neuromusculares como parte de un proceso quirúrgico 48 horas antes de la determinación.

Es posible transferir la enfermedad a animales experimentales, administrándoles suero de pacientes con MG cuando tienen títulos elevados de AC (103), pero también se ha logrado transferir la enfermedad con suero de pacientes con AC AchR negativos. En la MG experimental se ha comprobado que la respuesta patogénica de los anticuerpos contra el receptor de acetilcolina es dependiente de células T.

La respuesta autoinmune humoral, en estos pacientes, es policlonal y

heterogénea. La disminución de los receptores se produce por tres tipos diferentes de anticuerpos (57, 105, 105):

1. *De ligadura*: Los anticuerpos disminuyen el número de receptores de acetilcolina. Se produce una mayor *degradación de los receptores* por la unión bivalente de inmunoglobulina G (cross-linking) en el área inmunogénica principal, localizada en los aminoácidos 67-70. Cada inmunoglobulina G se une a dos receptores diferentes, produciéndose una redistribución de los receptores, que conlleva un aumento de la endocitosis y la lisis de los mismos.

2. *Bloqueantes*: La unión de la inmunoglobulina G con los receptores en la zona inmunogénica principal cambia la configuración de la cadena alfa y oculta la zona de los aminoácidos 192-193, que ya no pueden unirse a la acetilcolina que hay en el espacio sináptico.

3. *Moduladores*: provocan la fijación del complemento (C5-9b) en la membrana muscular, con aplanamiento y simplificación de la placa muscular.

El conocimiento de los mecanismos básicos inmunitarios en la patogenia de la MG permite el tratamiento de esta enfermedad produciendo una inmunosupresión generalizada (inhibición global del sistema inmune) o selectiva (inhibición de los mecanismos intrínsecos inmunológicos).

Estos AC no se encuentran elevados en formas congénitas de miastenia gravis y muy raramente en el síndrome de Lambert-Eaton

El método de elección para la determinación de los AC ARACH es el radioinmunoanálisis (105).

Los AC anti músculo liso fueron los primeros que se detectaron en los pacientes con miastenia y no tienen valor patogénico. La presencia de AC anti músculo estriado se asocian en un 84% a la presencia de timoma y en un 50% de pacientes sin timoma pero con inicio anterior a los 40 años. También están presentes en los pacientes con timoma que no tienen MG

(hasta en 30%) y en pacientes con patologías no neurológicas como la enfermedad hepática autoinmune, lupus eritematoso sistémico y cáncer de pulmón.

Existe una relación entre miastenia y HLA, predominando el HLA 1 y 8 en las formas juveniles femeninas y el HLA 2 en las masculinas tardías y en las formas asociadas a timoma.

b) AC antiMusk

La quinasa específica del músculo (MuSK), es una proteína específica del músculo que se localiza en el terminal postsináptico y que es fundamental para mantener la estructura de la unión placa motora, interaccionando con los RACh. Los receptores de la tirosin-quinasa específica muscular tienen un papel crítico en la organización y mantenimiento de los receptores de la acetilcolina en la placa neuromuscular. Estos receptores se activan gracias a un proteoglicano que es liberado por la motoneurona e induce la organización conglomerada de los receptores de la acetilcolina en la placa neuromuscular. La presencia de AC antiMuSK anularía la acción organizadora de estos y produciría una dispersión de los receptores de acetilcolina lejos de la placa neuromuscular y difícilmente alcanzables por la acetilcolina segregada por la terminación nerviosa. Hasta un 50% de los pacientes seronegativos, es decir con AC ARach negativos, tienen positivos los AC anti Musk (77).

El 10 % de los pacientes diagnosticados de miastenia gravis tienen asociada otra enfermedad autoinmune (106). La más frecuente es la enfermedad tiroidea, sobre todo la tirotoxicosis (5 %). Otras son: lupus eritematoso, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, enfermedad mixta del colágeno, polimiositis, anemia perniciosa, pancitopenia o trombopenia; más raramente una neoplasia no tímica (107). Un 30% de los pacientes diagnosticados de miastenia gravis tienen un familiar materno con alguna enfermedad autoinmune.

c) Otros anticuerpos

Se han detectado otros autoanticuerpos en los pacientes con MG que se resumen en la tabla 2 (108).

TABLA 2.- AUTOANTICUERPOS EN PACIENTES CON MG

AC AchR	70-90%
Anti músculo estriado	20-50%
Antinuclear	20-40%
Antimitocondrial	4-6%
Anti músculo liso	5-10%
Antitiroideos	15-40%
Anti células parietales gástricas	10-20%
Factor reumatoide.....	10-40%
Test de Coombs	10%
Anticuerpos heterófilos	10%
Serología falsamente positiva.....	0.5-1%
Antiplaquetas.....	5-50%
LES	1-2%
Anti linfocito	40-90%
Epitelio escamoso.....	8%

D. Otros estudios.

Cuando un paciente se presenta con la clínica típica de diplopía fluctuante y debilidad, la exploración pone de manifiesto fatigabilidad

muscular, la estimulación repetitiva en el estudio NF es patológica y los AC ARCh son positivos, pocas dudas diagnósticas se pueden plantear. En estos casos, para completar el estudio se recomienda la realización de estudios de imagen (TC, RMN, Tomografías, etc.) de la región mediastínica para la evaluación de alteraciones tímicas, realizar analítica general, hormonas tiroideas, pruebas funcionales respiratorias y estudios inmunológicos adecuados para descartar otras enfermedades autoinmunes (79, 94). Además, como estos pacientes serán candidatos, en una proporción importante, a tratamiento inmunosupresor o inmunomodulador, se recomienda realizar un test cutáneo de tuberculina si van a recibir tratamiento con corticoides o inmunosupresores, así como valoración de riesgo osteoporótico y de fracturas patológicas en caso de tratamiento corticoideo prolongado. Los procedimientos diagnósticos recomendados se recogen en la tabla 3 (57).

TABLA 3.- PROCEDIMIENTOS DIAGNÓSTICOS RECOMENDADOS.

Pruebas diagnosticas para Lupus Eritematoso Sistémico, AC antinucleares, factor reumatoide.

Función tiroidea. AC antitiroideos.

Sobrecarga oral de glucosa.

Mantoux

Rx tórax

TC o RMN del mediastino.

Test de función pulmonar.

Densitometría ósea en pacientes mayores

E. Diagnóstico diferencial.

El diagnóstico diferencial incluye, inicialmente, a las enfermedades que cursan con debilidad muscular adquirida. En este grupo tendremos que incluir las miopatías adquiridas. La causa más frecuente de las mismas son los tóxicos, en particular los fármacos y, como primera causa entre ellos las estatinas. Por cada 1000 pacientes tratados, se previenen 37 eventos vasculares y se producen 5 casos de miopatía de mayor o menor intensidad (109). En muchos casos no se asocian a mialgias por lo que inicialmente el cuadro clínico puede confundirse. Los resultados de pruebas complementarias como la elevación de enzimas musculares y el estudio electromiográfico suelen orientar al diagnóstico.

Otro grupo de patología que, sobre todo en fases iniciales, puede suponer problemas en el diagnóstico diferencial son aquellas que causan ptosis o diplopía binocular. Hay que tener en cuenta que en la MGO la detección de anticuerpos puede ser negativa hasta en el 50% y que el ENF convencional también puede serlo por lo que, ante una clínica no completamente típica se pueden plantear otras entidades.

Otras enfermedades que pueden plantear dudas diagnósticas, sobre todo en fases iniciales son la oftalmopatía tiroidea, astenia psicógena, oftalmoplejía externa progresiva y otras miopatías (polimiositis, miopatía por cuerpos de inclusión, nemalínica) , síndromes miasténicos congénitos, síndrome miasténico de Lambert-Eaton, patología del sistema nervioso central (esclerosis múltiple), botulismo o intoxicación por organofosforados (57). La combinación de las manifestaciones clínicas, test clínicos (edrofonio), estudio neurofisiológico y detección de anticuerpos suelen aclarar el diagnóstico (67).

TABLA 4.- ENFERMEDADES RELACIONADAS CON LA MG

Enfermedades asociadas:
<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedades tímicas: <ul style="list-style-type: none"> ○ Timoma ○ Hiperplasia tímica. • Otras enfermedades autoinmunes <ul style="list-style-type: none"> ○ Tiroiditis ○ Enfermedad de Graves- Basedow ○ Artritis reumatoide ○ Lupus Eritematoso Sistémico ○ Enfermedades dérmicas, • Antecedentes familiares de enfermedad autoinmunes
Enfermedades o circunstancias que pueden exacerbar la MG:
<ul style="list-style-type: none"> • Hipertiroidismo • Hipotiroidismo • Infecciones • Medicación (aminoglucósidos, quinina, antiarrítmicos)
Enfermedades que pueden interferir con el tratamiento:
<ul style="list-style-type: none"> • Tuberculosis • Diabetes • Úlcera péptica • Hemorragia digestiva • Nefropatía • HTA • Asma • Osteoporosis

5. TRATAMIENTO

Pese a los más de doscientos años de conocimiento de la enfermedad su tratamiento sigue siendo un tema controvertido. Los ensayos clínicos no son muchos y el tratamiento se decide en función de lo que se espera del curso evolutivo de la enfermedad en cada paciente. Es exclusivamente médico sólo en los casos de afectación ocular simple o en pacientes mayores de 55 años.

Aunque no existen ensayos clínicos controlados evaluando su beneficio, el tratamiento quirúrgico (la timectomía) es la recomendación actual en los casos de MG generalizada y aquellos que se acompañan de la presencia de timoma. Se acepta de forma generalizada que aumenta las posibilidades de remisión, estabiliza la enfermedad, disminuye la incidencia de crisis miasténicas y posiblemente reduce la dosis de medicación inmunosupresora necesaria para mantener al paciente asintomático.

A.- Tratamiento médico.

El objetivo del tratamiento es siempre proporcionar al paciente una capacidad funcional adecuada, es decir, una mejoría de la fuerza muscular, evitando, en la medida de lo posible, los efectos secundarios a corto y a largo plazo. Habitualmente requieren un seguimiento continuo con ajustes permanentes de las dosis, evaluaciones clínicas y controles a largo plazo.

La primera terapia derivada del conocimiento de la patogenia de la enfermedad fue el tratamiento sintomático no inmune, con inhibidores de la acetilcolinesterasa. Primero la neostigmina, introducida en 1934 y posteriormente la piridostigmina (5). Aunque siguen siendo los fármacos de primera línea y, prácticamente, todos los pacientes con MG los utilizan de forma regular u ocasional, hay que tener en cuenta que son un tratamiento exclusivamente sintomático y de acción corta por lo que, muchos pacientes, necesitan además un tratamiento que modifique la producción de

anticuerpos y, por tanto, actúen frente a la fisiopatología de la enfermedad. El tratamiento ideal de la miastenia gravis es aquel que elimina la respuesta autoinmune específica contra los receptores de acetilcolina sin suprimir el sistema inmune y sin producir efectos secundarios. Estudios experimentales que tratan de conseguirlo se orientan hacia la inmunotolerancia, el tratamiento dirigido a las células T y la inmunoterapia específica contra el antígeno. Pueden ser fármacos con acción inmunológica de corta (plasmaféresis e inmunoglobulinas IV) o de larga duración (corticoides e inmunosupresores). Además, hay otras opciones terapéuticas para casos especiales o refractarios, menos establecidos y con mayores riesgos de efectos secundarios.

a) Inhibidores de la acetil-colinesterasa periférica.

Los anticolinesterásicos forman parte del tratamiento sintomático y continúan siendo el tratamiento de primera línea para muchos pacientes miasténicos. Mejoran la fuerza motora pero no alteran la historia natural de la enfermedad, la cual a menudo progresa si no es tratada con otros tratamientos. Este tratamiento ha contribuido a reducir la morbimortalidad de los pacientes, va dirigido a manejar las consecuencias del ataque de los anticuerpos sin interferir en este ataque (110,111).

Los inhibidores de la colinesterasa, especialmente la neostigmina (Prostigmina®) introducida en 1934 por la Dra. Mary Walker, representa la primera terapia para entender la patogenia de la enfermedad (28, 29). Posteriormente fueron introducidas la piridostigmina (Mestinón®), ambenomiun (Mytelase®), y edrofonio (Tensilón®, Anticude®) (112).

En general se utiliza más la piridostigmina por la mayor duración de su efecto terapéutico y su menor incidencia de efectos secundarios y reservando el edrofonio como agente diagnóstico por su efecto intenso e inmediato pero de corta duración (30).

El mecanismo de acción de los anticolinesterásicos es la inhibición reversible de la enzima acetilcolinesterasa que se encuentra presente en la

unión neuromuscular. De esta manera se retrasa la hidrólisis de la acetilcolina y se aumenta la difusión horizontal de los cuantos de acetilcolina en la membrana postsináptica. Además actúan también sobre las terminaciones presinápticas y como agonistas del receptor de acetilcolina (113). Otros agentes anticolinesterásicos, como los organofosforados actúan como inhibidores irreversibles, sin que tengan ninguna aplicación clínica. Este tratamiento es eficaz en las fases iniciales y casos leves de la enfermedad presumiblemente debido a la presencia de un número adecuado de AchR. También se usan como complemento de los tratamientos inmunológicos. Los efectos secundarios de esta medicación son leves y están relacionados con una elevada concentración de acetilcolina a nivel de la sinapsis nicotínica y muscarínica, siendo los más frecuentes las náuseas y el dolor abdominal de tipo cólico. La bradicardia es poco frecuente.

La dosis se debe ajustar a cada paciente, pero generalmente se inicia con dosis de 30-60 mg cada 6 u 8 horas, sin ser necesaria su administración durante el sueño, salvo en casos excepcionales. Una vez establecida una dosis personal esta debe ser revalorada periódicamente con el fin de conseguir situarla en la menor dosis posible. De todas maneras, la mayoría de los pacientes aunque mejoran en sus síntomas, lo hacen de manera incompleta, encontrando en la mayoría de pacientes grupos musculares convenientemente tratados, junto con grupos musculares infratratados y otros grupos sobredosificados. El bromuro de piridostigmina (Mestinón®) esta disponible en comprimidos de 10 y 60 mg y ampollas de 1 mg. También se encuentra en solución (60 mg/5 ml). Sus efectos empiezan a los 30 minutos y la máxima concentración plasmática, que coincide con su mayor efecto, se consigue a las 2 horas. El aclaramiento se hace en su mayor parte en el riñón. La timectomía no influye en la farmacocinética, pero se cuestiona si los corticoides disminuyen su absorción.

Los efectos secundarios por sobredosis que nos indicarían de forma importante que debemos disminuir la dosis son: síntomas digestivos (hipermotilidad intestinal, náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea), sudoración, lagrimeo, visión borrosa, broncorrea y bradicardia. Todos estos

son síntomas que pueden ser previos a la aparición de la complicación más importante que es la crisis por sobredosis. En caso de que un paciente presente de forma brusca síntomas de crisis, es importante diferenciar entre los dos tipos: la crisis miasténica y la crisis colinérgica por sobredosis con muscarínicos y nicotínicos, es decir por falta o por exceso de medicación. Para este diagnóstico diferencial es imperativo el evaluar minuciosamente los síntomas y realizar una prueba de edrofonio por vía endovenosa, que en caso de tratarse de una crisis miasténica mejorará espectacularmente los síntomas, y por el contrario, en caso de tratarse de una crisis por sobredosis no mejorará o incluso podría empeorarlos. Se han descrito casos de intoxicación por bromo (bromismo) por sobredosis de medicación anticolinesterásica, presentando síntomas de reacción psicótica aguda (114).

b) Corticosteroides.

Partiendo del origen autoinmune de la enfermedad se han propuesto múltiples fármacos inmunosupresores para el tratamiento de la MG. El objetivo de estos es conseguir una remisión de la enfermedad y mantenerla. Pueden tardar desde semanas hasta meses en conseguir este efecto.

En la actualidad el tratamiento con corticosteroides se considera de primera línea en los pacientes afectados de MG, en concreto se utiliza la prednisona. Incluso se apunta la posibilidad de que el uso de los mismos de forma precoz mejoren la evolución de la enfermedad y disminuyan la probabilidad de paso de la MGO a MGG (115, 116).

Generalmente son el primer fármaco con efecto sobre el curso de la enfermedad que se utiliza tras el diagnóstico, sobre todo en pacientes jóvenes y con sintomatología moderada. Se suelen iniciar a dosis de 1 mg por cada kilo de peso (habitualmente hasta 60 mg al día, aunque en ocasiones la dosis puede ser superior) y mantener al menos cuatro semanas hasta conseguir la remisión clínica. Posteriormente se inicia el descenso lento; no existe una pauta establecida, pero se acepta que el descenso debe

ser muy lento. Cuando el paciente precisa tratamiento corticoideo durante un plazo largo, las posibilidades de efectos secundarios son elevadas (117). Muchos neurólogos optan por el régimen a días alternos para minimizar estos efectos. Por este motivo es habitual introducir el tratamiento con inmunosupresores para reducir la dosis de corticoides y, lo que es más frecuente, mantenerlos como terapia única a largo plazo.

c) Inmunosupresores

Muchos pacientes con MG no tienen una remisión completa con el tratamiento corticoideo, no mejoran lo suficiente como para mantener una actividad cotidiana normal, debido a la presencia de debilidad residual o bien tienen efectos secundarios a largo plazo de los corticoides. En estos pacientes se plantea una terapia más agresiva introduciendo a los agentes inmunosupresores (IS) en la terapéutica (118, 119). En la actualidad se manejan diferentes fármacos (tabla 5) y, aunque clásicamente se utiliza la azatioprina, los nuevos IS han mejorado la situación clínica de muchos pacientes.

- Azatioprina: En la mayoría de los estudios se ha descrito su utilidad asociada a prednisona, pero también como terapia única. La mayoría de ellos describen su uso en combinación con los corticosteroides en aquellos pacientes que se pueden beneficiar de una disminución de la dosis de los mismos, en los que la dosis de corticoides es insuficiente, y cuando no hay respuesta a la timentomía (120, 121).

- Ciclofosfamida: Es de uso muy limitado en la MG y se indica en las ocasiones en que han fracasado tanto la timentomía como los otros inmunosupresores. No existen estudios controlados de este fármaco para valorar la remisión en la MG (122).

- Ciclosporina: Demostró su eficacia tanto en el modelo experimental de miastenia animal antes de su utilización clínica, como en estudios randomizados (70). Pero su utilización puede producir varios efectos adversos entre los cuales están la nefrotoxicidad, la neurotoxicidad y la

hepatotoxicidad (123).

- Micofenolato mofetilo: Es utilizado por algunos autores para tratar la miastenia gravis refractaria y prednisona dependiente. Algunos estudios iniciales fracasaron en demostrar su efectividad, pero resultados posteriores han hecho que sea uno de los IS más utilizados en la actualidad (124).

- Tacrolimus: En la actualidad el tratamiento de la MG con tacrolimus es denominado por muchos autores inmunomodulador en sustitución del término inmunosupresor, dada la reducida dosis del medicamento que se administra en el miasténico en comparación con las dosis más altas empleadas en el trasplante de órganos. Este fármaco actúa suprimiendo la producción de interleuquina-2 (al igual que la ciclosporina A) relacionada con la activación de los linfocitos T, inhibiendo la diferenciación y proliferación de las células T citotóxicas (125).

d) Otros fármacos

- Rituximab: Es uno de los fármacos de reciente introducción en el tratamiento de la MG, afecta selectivamente a los linfocitos CD20 y ha sido eficaz en casos de MG refractaria y, en especial, en aquellos relacionados con la MG anti-MuSK (126, 127).

- Otros fármacos como el etanercept (factor de necrosis tumoral TNF) y el leflunomide se pueden considerar en fase experimental y en casos aislados se ha comunicado su utilidad en MG refractaria (128, 129).

e) Plasmaféresis e inmunoglobulinas intravenosas.

Tanto el tratamiento con plasmaféresis como las inmunoglobulinas intravenosas se han utilizado, además de como tratamiento de crisis miasténicas, para el tratamiento continuado de pacientes de especial gravedad (130, 131). Se trata de pacientes con mala respuesta a otras opciones y en situación funcional mala, dado que son tratamientos de especial complejidad de administración (en régimen de Hospital de Día

habitualmente) y de muy elevado coste.

El tratamiento médico de estos pacientes sigue siendo muy controvertido. La introducción de los fármacos IS ha abierto unas vías muy esperanzadoras en el control de esta enfermedad. Son necesarios estudios amplios y controlados para definir las pautas terapéuticas más adecuadas..

TABLA 5.- PRINCIPALES INMUNOSUPRESORES EN MG.

Fármaco	Año de inicio	Dosis usual	Tiempo aparición de efecto	Tiempo de máximo efecto	Monitorización
Prednisona	1950	Inicio a dosis altas (1 mg/ Kg./ día) o progresivo 15-20 mg/día (se incrementa gradualmente la dosis)	6 semanas	3-6 meses	Peso, Presión arterial. Analítica: glucosa, electrolitos, calcio urinario, leucocitos, volumen corpuscular medio, plaquetas. Densidad ósea.
Azatioprina	1960	2-3 mg/Kg/día (100-250 mg/día)	3-12 meses	1-2 años	Función hepática. Leucopenia.
Ciclosporina	1980	5 mg/Kg /día en 2 dosis (125-200 mg 2 veces al día)	2-12 semanas	3-6 meses	Presión arterial. Creatinina, urea. Ciclosporinemia.
Micofenolato mofetilo	1990	1000mg/día (1ª semana) 2000mg/día (2ª semana)	10 semanas	27 semanas	Presión arterial, hemograma, electrolitos función hepática y renal, colesterol y triglicéridos
Tacrolimus (FK506)	1990	0,1mg/kg/día	5 días	15 días	Peso, presión arterial, hemograma, electrolitos función hepática, hormonas tiroideas, colesterol, triglicéridos, plaquetas

B.- Tratamiento quirúrgico.

La timectomía tiene como objetivo hacer que la sintomatología entre en remisión o bien simplificar al máximo el tratamiento inmunosupresor. Se considera indicada en pacientes con sintomatología generalizada (a partir de grado IIA de Osserman). No se considera como primera opción para pacientes con MGO que, en general, responde bien al tratamiento, pero la

respuesta a la timectomía de estos pacientes es tan buena como la de los casos con MGG (132, 133).

Se recomienda realizarla de forma precoz, ya que los casos de miastenia grave tardía responden peor. La detección de un timoma es indicativa de cirugía independientemente del tipo de miastenia y de la edad, salvo en aquellos casos en los que el tratamiento oncológico ya no incluya la cirugía por el estado de extensión del timoma.

Aunque los diferentes autores proponen diferentes estrategias, en general se considera indicada para pacientes de edad inferior a los 55-60 años, con formas generalizadas y en los primeros años tras el diagnóstico.

Hay que tener en cuenta la importancia de un ajuste de tratamiento preoperatorio y el manejo perioperatorio a cargo de un equipo multidisciplinar.

6. EPIDEMIOLOGIA DE LA MIASTENIA GRAVIS.

A. Generalidades

Así como la medición de la enfermedad y su tratamiento son las funciones clásicas de la medicina, la medición colectiva de la salud y la enfermedad son la razón de ser de la Epidemiología. La podemos definir también como el estudio de la ocurrencia de la enfermedad. Los estudios epidemiológicos de prevalencia son necesarios para conocer la magnitud de un proceso en una determinada comunidad, determinar su impacto en la sociedad y para la planificación de los servicios sanitarios que deberían realizarse teniendo en cuenta las necesidades reales (134, 135).

Las enfermedades neurológicas son un importante problema de salud en las sociedades desarrolladas. Algunas patologías como la demencia, el ictus, la epilepsia o las cefaleas son altamente prevalentes. Las

enfermedades neuromusculares se han considerado procesos menos frecuentes, pero en su conjunto, constituyen una parte considerable de la asistencia neurológica y, además, son una causa muy frecuente de discapacidad y consumo de recursos sociales y sanitarios. Entre ellas, la MG es de especial interés por el hecho de ser una entidad tratable y en la que se puede mejorar de una forma clara la calidad de vida de los pacientes.

B. Características de un estudio de prevalencia.

Un estudio de prevalencia es aquel estudio individual (las unidades de estudio son personas) cuyo objetivo es estimar, para un instante de tiempo concreto, la prevalencia de uno o varios fenómenos relacionados con la salud en una población de referencia definida de antemano. Además, estos estudios intentan identificar la fuerza de la asociación entre la prevalencia de los fenómenos de interés y otras variables medidas en la población de referencia.

La utilidad de un estudio de prevalencia es evidente, conocer la carga de problemas de salud en una población dada, así como en subgrupos definidos dentro de ella, es esencial de cara a priorizar los problemas de salud en las comunidades, identificar los subgrupos de población más afectados, así como un elemento previo para luego poder valorar las estrategias de intervención en materia de salud en una comunidad. Una utilidad más es la posibilidad, analizando las asociaciones entre variables, de elaborar hipótesis de causalidad a nivel individual que tendrán luego que confirmarse en los estudios apropiados longitudinales. También pueden ser el paso previo para realizar otros estudios que requieran la identificación de casos prevalentes, como por ejemplo los de casos y controles o bien la de casos libres de enfermedad para realizar los de cohortes.

Para realizar un estudio de prevalencia son necesarios los siguientes elementos: población de referencia o diana, instante en el tiempo y variables del estudio.

C. Epidemiología de la Miastenia Gravis.

Durante mucho tiempo, la MG se consideró como una enfermedad rara, poco frecuente, de predominio en mujeres y de edad joven. En los últimos 50 años, el panorama ha cambiado considerablemente, fundamentalmente por la aparición de un segundo pico de incidencia de la enfermedad en varones por encima de los 60 años, de forma que, en la actualidad, se considera este grupo el de mayor frecuencia (136-137).

Una dificultad añadida, sobre todo en los estudios de incidencia, es el carácter oscilante de las enfermedades autoinmunes. Esta es una característica constante en estos procesos, con periodos de mejoría y de deterioro, presentando remisiones y recaídas en su curso evolutivo. Las remisiones espontáneas, como en todas las enfermedades autoinmunes, pueden presentarse durante el curso de la enfermedad, en especial durante los primeros años, por lo que en ocasiones es difícil determinar el momento de inicio de las mismas.

La historia natural de la MG es similar a las de otras enfermedades autoinmunes, caracterizada por un periodo de exacerbación seguido de un periodo de calma relativa, aunque dicha historia natural no está bien definida.

Los estudios realizados muestran una enorme variabilidad en las cifras de incidencia y prevalencia. Al tratarse de una enfermedad autoinmune, se podría pensar que las diferencias proceden de las características de la población (por ejemplo de los antígenos más prevalentes del HLA), pero la realidad es que muchas de estas diferencias son debidas a cuestiones metodológicas, tanto en la identificación de casos como en la selección de la población. En una revisión reciente sobre los estudios publicados de base poblacional de la MG se analizaron 55 estudios realizados entre 1950 y 2007, se calculaba una incidencia media de 5,3 casos /millón de habitantes-año (IC: 4,4-6,1), rango de 1,7 a 21,3; y una prevalencia estimada de 77,7 casos por millón de habitantes (IC: 64,0-94,3), rango de 15 a 179 (137,

138). Un estudio similar con análisis de incidencia, establece como cifra aproximada 3 casos/100.000 habitantes, pero la mayoría de los autores coinciden en la opinión de que, tanto las cifras de incidencia como las de prevalencia están infraestimadas (139).

La MG tiene una curva de incidencia bimodal. Los casos de inicio más precoz suceden entre los 20 y 40 años. Hay un segundo pico de incidencia que se inicia por encima de los 60 y que tiene su pico máximo al final de la década de los 70. Ambas formas tienen características clínicas diferentes.

En los casos de MG de inicio por debajo de los 40 años la proporción de mujeres es mayor y se asocian con el HLAB8 y DR3. En los de inicio por encima de dicha edad predominan los hombres y la asociación es con el HLAB7 y DR2. Los casos de MG asociada a timoma tienen una frecuencia similar en ambos sexos y no hay una clara asociación con el HLA (138).

D. Impacto económico

Existen pocos estudios sobre el coste de las enfermedades consideradas raras o poco frecuentes, en general se analizan los costes directos, es decir, los relacionados con la asistencia médica, consumo de fármacos y recursos. Los estudios de costes indirectos son todavía más escasos dada su dificultad pues en ellos se tienen en cuenta las jornadas o años laborales perdidos, desempleo, jubilaciones adelantadas por la enfermedad y otros gastos que generalmente repercuten en las familias (necesidad de cuidadores, pérdida de empleo de familiares,..). En un estudio realizado en 2011 en 1288 pacientes (140), se calculó que el coste medio directo por paciente, que incluye el gasto médico y de farmacia, era de 24.988 dólares USA por año dependiendo de la edad del paciente. El gasto farmacéutico suponía el 43% del total y de este, el mayor coste es el relacionado con el tratamiento con inmunoglobulinas (85% del gasto en farmacia; cada tratamiento con IG iv se valora en 4.663 dólares).

No hay estudios que analicen el coste/efectividad del tratamiento con

inmunoglobulinas en la MG. En otras enfermedades neuromusculares como la neuropatía crónica desmielinizante idiopática, sí se ha demostrado la superioridad de este tratamiento en términos coste/efectividad respecto a corticoides (141).

En otro estudio, en este caso realizado en Alemania (142) se calculó un coste directo por paciente de 11.840€ y un coste indirecto de 2.790€, es decir, un total de 16.990€ anuales por paciente. Hay que tener en cuenta, para comparar estos costes, la diferencia de los sistemas sanitarios americano y alemán. En cualquier caso, estos costes son superiores al de la mayoría de las enfermedades crónicas neurológicas.







JUSTIFICACIÓN E HIPOTESIS



JUSTIFICACIÓN

La prevalencia de la MG es muy variable dependiendo de los tipos de estudio y de la localización geográfica donde se realizan. Conocer la epidemiología de las patologías neurológicas crónicas, entre ellas la MG, es un elemento fundamental a la hora de planificar los recursos sanitarios de una zona. Por este motivo, la realización de este estudio tiene como principal objetivo conocer los datos de prevalencia de MG en el Departamento de Salud 16 de la Agencia Valenciana de Salud y para ello, se ha planificado la detección de casos utilizando distintos métodos, entre ellos el uso de los sistemas informatizados de historia clínica y prescripción del estudio.

Con este estudio se pretende no solo conocer la importancia de esta patología en el área de salud de la Marina Baixa, sino la situación clínica de los pacientes, los métodos diagnósticos empleados y los tratamientos utilizados y, fundamentalmente, el uso de inmunosupresores. También se pretende conocer la situación funcional de los mismos y si es un factor que condiciona que la integración en el mercado laboral sea deficiente en los pacientes afectados de miastenia gravis.



III. HIPÓTESIS

La prevalencia de la miastenia gravis es superior a la descrita en muchos de los estudios realizados y el uso de los sistemas de registro electrónico como la historia clínica informatizada y la prescripción de fármacos permite realizar estudios de prevalencia de patologías infrecuentes con una buena fiabilidad.







OBJETIVOS



IV. OBJETIVOS

Objetivo principal:

- Conocer la prevalencia de la Miastenia Gravis en el área de salud de la Marina Baixa.

Objetivos secundarios:

- Identificar las características demográficas básicas de los pacientes.
- Describir las características clínicas de los pacientes, teniendo en cuenta el tipo de enfermedad, asociación con timoma, situación funcional, datos del diagnóstico y tratamiento empleado.
- Determinar la situación laboral y funcional actual de los pacientes y relacionarla con las variables del estudio.
- Valorar la utilidad de los sistemas de registros médicos informáticos en patologías de baja prevalencia y con codificación diagnóstica precisa.





MATERIAL Y MÉTODOS

V. MATERIAL Y MÉTODOS

1. TIPO DE ESTUDIO

Se ha llevado a cabo un estudio epidemiológico observacional y transversal en la población del Departamento de Salud 16 de la Agencia Valenciana de Salud (Departamento de la Marina Baixa) con fecha de junio 2012 para determinar la prevalencia de miastenia gravis y las características clínicas de los pacientes afectados.

2. POBLACIÓN DE REFERENCIA O DIANA

Es aquella en la que interesa estimar la prevalencia de uno o más fenómenos. Puede ser la población general de una determinada unidad administrativa o una fracción de la misma en función de unas determinadas características (edad, sexo, estado de salud, lugar de trabajo,..). Según el tamaño de la población se estudia a toda en su globalidad o bien se selecciona una muestra, definiendo así la muestra de estudio. En este caso hay que tener en cuenta dos factores importantes, cómo se extraen los pacientes que forman la muestra y cuál es el número necesario.

En el caso de nuestro estudio se optó por incluir como población de referencia a la población del Departamento de Salud de la Marina Baixa, dado que se trataba de una población accesible teniendo en cuenta la metodología de estudio. No fue necesario establecer un tamaño muestral ni determinar los criterios de selección de la muestra. La población estudiada está formada por los habitantes de la comarca de la Marina Baixa de la provincia diagnosticada de miastenia gravis en el sistema clínico informatizado Abucasis o que estaban recibiendo tratamiento con

piridostigmina (Mestinon ®) según el registro de sistema de prescripción electrónica ambulatoria (Gaia) adscrito al departamento 16 de la Agencia Valenciana de Salud.

A) Características sociodemográficas de la población.

La Comarca de la Marina Baixa, situada en la Provincia de Alicante está constituida por una población total aproximada, según datos del padrón municipal de 2012 del Instituto Nacional de Estadística (INE), de 198.233 habitantes (99.830 varones y 98.403 mujeres (tabla 6) distribuidos en 18 municipios (Figura 8) (143).



Figura 13. -Mapa del Departamento de Salud 16

TABLA 6.- CIFRAS OFICIALES DE POBLACIÓN RESULTANTES DE LA REVISIÓN DEL PADRÓN MUNICIPAL A 1 DE ENERO DE 2012.

Detalle municipal. Fuente: INE. Consultado el 12/10/2013

Población	Ambos sexos	Hombres	Mujeres
03011 Alfàs del Pi, l'	21.964	10.998	10.966
03018 Altea	24.298	12.065	12.233
03026 Beniarbeig	1.902	954	948
03027 Beniardá	248	139	109
03031 Benidorm	72.991	36.800	36.191
03033 Benifato	202	103	99
03037 Benimantell	518	242	276
03045 Bolulla	450	230	220
03048 Callosa d'En Sarrià	7.815	3.995	3.820
03075 Castell de Guadalest, el	238	120	118
03069 Finestrat	6.932	3.578	3.354
03094 Nucia, la	19.135	9.707	9.428
03098 Orxeta	921	474	447
03107 Polop	4.549	2.316	2.233
03112 Relleu	1.342	675	667
03124 Sella	626	331	295
03127 Tàrbena	809	417	392
03139 Villajoyosa/Vila Joiosa, la	33.293	16.686	16.607
Total Comarca Marina Baixa	198.233	99.830	98.403

TABLA 7.- POBLACIÓN AGRUPADA POR EDAD EN LOS MUNICIPIOS DE LA COMARCA DE LA MARINA BAIXA (ALICANTE) A 1 DE ENERO DE 2012.

Datos por municipios Fuente: INE.

GRUPO DE EDAD	Nº HABITANTES
MENORES 18 AÑOS	30.697
19-30 AÑOS	28.900
31-40 AÑOS	32.066
41-50 AÑOS	29.900
51-60 AÑOS	24.506
61-70 AÑOS	21.607
71-80 AÑOS	15.183
81-90 AÑOS	6.857
MAYOR DE 90 AÑOS	985
TOTAL POBLACIÓN	190.701

La edad media de la población es ligeramente superior a la media nacional, con un 12,07% de la población mayor de 70 años (Tabla 6), debido en parte al llamado “efecto Benidorm” (144). Este término, según algunos sociólogos, hace referencia a que esta zona es un destino elegido tras la jubilación entre la población del centro y norte de España y del norte de Europa por su clima y características. Esto hace que la prevalencia de enfermedades crónicas y de las enfermedades neurológicas (neurodegenerativas y cerebrovasculares) pueda ser superior a otras regiones (145).

Otro dato significativo de la población en estudio de esta zona es el alto porcentaje de población no empadronada en municipios significativamente turísticos (Benidorm, Altea...), por lo que la población real que utiliza los recursos sanitarios de la comarca supera con mucho a la población empadronada, pudiendo llegar a las 400.000 personas en la época estival.

En los últimos diez años el porcentaje de jubilados en la comarca se ha elevado dos décimas siendo ésta la tendencia, aumentando el número de mayores paulatinamente. De los 18 municipios de la comarca, un total de 15 están por encima de la media en población mayor. Destaca el caso de Alfás del Pí, la localidad costera más envejecida, con un 22,8% de mayores, de éstos un 76% son extranjeros. Confrides, en el interior, con un 33,6% de sus habitantes en edad de jubilación. Finestrat, La Villajoyosa y Polop de la Marina se sitúan como las poblaciones más jóvenes, con porcentajes de residentes mayores por debajo de la media (apenas un 15%). Son las llamadas ciudades dormitorio de Benidorm que han roto tendencia y han rejuvenecido en los últimos diez años. Los jóvenes de la comarca han protagonizado auténticas migraciones hacia las urbanizaciones que han proliferado en poblaciones como La Nucía, Finestrat, Polop o Relleu. En esta última localidad el cambio ha sido el más llamativo, pasando de albergar un 31,5% de mayores, en el año 2000, a reducir el porcentaje hasta el 21,3%, en la actualidad, con la llegada de nuevos residentes. En La Nucía, se ha pasado del 26,4% de población jubilada al 17,7% en una década. Polop y Finestrat son hoy un 7 y un 2% más jóvenes que hace 10 años (144-146)).

B) Asistencia Neurológica en la comarca de la Marina Baixa.

La atención neurológica pública en esta comarca es realizada por la Sección de Neurología del Hospital Marina Baixa de Villajoyosa, en el Centro de Especialidades de Benidorm y las consultas auxiliares del Centro de Salud de Almassera de Tonda de Villajoyosa y el Centro Integrado de La Nucía, por cinco facultativos especialistas en Neurología. En la Sección de Neurología de este Departamento desde el 2008 toda la asistencia realizada queda registrada informáticamente, bien en el programa de Alta Clínica Hospitalaria o en Sistema de Información Ambulatoria (SIA Abucasis) y, desde 2010, toda la prescripción farmacéutica se realiza de forma electrónica. Este hecho ha sido clave para la realización del presente estudio ya que ha permitido la localización de los pacientes siempre que se hayan codificado correctamente en el sistema informático.

En 2009 se puso en marcha una consulta específica de Enfermedades Neuromusculares, ubicada en el Hospital de Día del Hospital Marina Baixa, con la finalidad de dar respuesta a las necesidades de atención a estas patologías.

En 2012, la Sección de Neurología, del Hospital Marina Baixa atendió un total de 795 pacientes hospitalizados y un total de 8.636 consultas ambulatorias, de las que 2.557 fueron primeras visitas y 6.079 sucesivas (ratio 2,36). Las peculiaridades de la atención neurológica ambulatoria en nuestro departamento ha sido previamente publicada (146, 147).

Existen dos hospitales privados en la zona: el hospital IMED Levante y la Clínica Benidorm en la que trabajan cuatro especialistas en Neurología.

3) SELECCIÓN DE PACIENTES.

Para la identificación de los pacientes con diagnóstico de miastenia gravis se utilizaron varias estrategias simultáneas:

- Se identificaron los pacientes que eran atendidos en la Consulta de Neuromuscular del Hospital Marina Baixa.
- Se realizó una búsqueda en el sistema de historia clínica informatizada ambulatoria (Abucasis) de la Agencia Valenciana de Salud, de los pacientes mayores de 18 años por criterio de morbilidad “miastenia gravis” CIE 358.0 en el Departamento 16.
- Se solicitó al Servicio de Farmacia el registro de pacientes con tratamientos prescritos de piridostigmina con fecha de junio 2012.
- Se consultó con los neurólogos que realizan asistencia privada en la comarca de la Marina Baixa los casos de miastenia gravis diagnosticados o en seguimiento por su parte, que no estuvieran simultáneamente acudiendo a la consulta de Neurología de la red pública.

Tras la primera selección de pacientes se procedió a revisar las historias clínicas de los mismos y se seleccionaron los casos siguiendo los criterios siguientes:

Criterios de Inclusión:

- Mayores de 18 años.
- Diagnóstico de Miastenia Gravis confirmado tras la revisión de la historia clínica informatizada, historia clínica en papel o entrevista personal al paciente.

Criterios de Exclusión:

- Diagnóstico distinto de miastenia gravis por error en la codificación del diagnóstico.
- Miastenias congénitas.

- Pacientes estudiados por sospecha de miastenia gravis, en que se hubiera descartado la misma tras un estudio adecuado.
- Pacientes diagnosticados de miastenia gravis no pertenecientes a nuestro Departamento de Salud.
- Negativa del paciente a participar en el estudio.

Para la confirmación del diagnóstico se utilizaron los siguientes criterios, que son tanto clínicos como de pruebas complementarias y que son los aceptados habitualmente en los estudios de prevalencia:

- Tres o más de los siguientes criterios
 1. Síntomas típicos de MG (diplopía binocular, ptosis, disartria, dificultad para la masticación, debilidad de musculatura cervical, dificultad par tareas motoras mantenidas)
 2. Evidencia clínica de fatigabilidad con recuperación con el reposo.
 3. Respuesta clínica a los anticolinesterásicos (test de edrofonio o respuesta a la piridostigmina oral)
 4. Anticuerpos anti-receptor de acetilcolina positivos.
 5. Estudio electromiográfico con decremento de la actividad eléctrica con la estimulación repetitiva.
 6. Exclusión de otros diagnósticos.

4. PERIODO TEMPORAL DEL ESTUDIO

Es el momento en el que se va a medir la prevalencia de los fenómenos de interés. Este instante puede ser tan preciso como un día concreto o, lo que es más frecuente, un intervalo de algunas semanas o pocos meses, siempre que esto no sea epidemiológicamente relevante porque las variables o procesos analizados no vayan a cambiar en ese

periodo. Si hay que considerar un dato del censo sí que se realiza un día concreto, pero las variables se recogen en el plazo establecido.

En el presente estudio se considera la población censada en la Marina Baixa el día 1 de junio de 2012 y la identificación de casos se realiza a lo largo del mes de junio (del 1 al 30) de ese año. La recogida de la información tuvo lugar a lo largo del segundo semestre de 2012. No se debe confundir el periodo de estudio con el periodo de recogida de la información, en los estudios concurrentes ambos periodos coinciden, pero en los retrospectivos no es así.

5. LIMITACIONES DEL ESTUDIO:

- No identificación de casos potenciales por errores de codificación en el registro informático y no obtención de piridostigmina con receta electrónica.
- Pacientes residentes en la comarca, atendidos en otros centros públicos o privados fuera del Departamento de Salud.
- Pacientes con MG no diagnosticados.

Estas limitaciones se traducirían en una falta de detección de casos prevalentes. Respecto a los pacientes no recogidos porque no han sido diagnosticados, cabría la posibilidad en casos muy leves, que nunca hubieran tenido manifestaciones clínicas de consideración. El resto de las posibilidades quedan minimizadas por el uso generalizado y durante al menos los 5 años previos al estudio de los sistemas de historia y prescripción electrónica, por la gran confianza en la Sección de Neurología de los médicos de Atención Primaria y la comunicación fluida entre los profesionales que prestan la asistencia sanitaria en el departamento.

En cualquier caso, la prevalencia real siempre estaría por encima de la resultante en el estudio por lo que el hallazgo de una prevalencia superior a cifras descritas previamente es un dato de relevancia.

6. VARIABLES Y RECOGIDA DE RESULTADOS:

Son los datos concretos que vamos a medir. Hay dos grupos de tipos de variables, el primero es el de aquellas que cuantifican los fenómenos para los que se desea calcular la prevalencia (en este caso diagnóstico, presencia de timoma,...) y el segundo las que se utilizan para estratificar a la población en subgrupos que son los que se utilizan para conocer como se distribuye la prevalencia en estos subgrupos (edad, sexo, tratamientos,...).

Se analizaron las siguientes variables:

- **Edad:** Variable cuantitativa expresada en años completos.
- **Edad de inicio:** Variable cuantitativa expresada en años completos en el momento del primer síntoma atribuible a la MG.
- **Edad de diagnóstico:** Variable cuantitativa expresada en años completos en el momento de la confirmación del diagnóstico de MG.
- **Rango de edad:** Variable categórica creada para agrupar a los pacientes en tramos de edad de 10 años.
- **Procedencia:** Variable categórica con tres categorías y que hace referencia al lugar de nacimiento de los pacientes: Comunidad Valenciana/ Otra Comunidad española/ Extranjero.
- **Sexo:** Variable dicotómica con dos categorías: Hombres/mujeres
- **Diagnóstico:** Variable categórica con cuatro categorías: MGO / MGG / síndrome miasténico congénito (SMC) / síndrome miasténico de Lambert-Eaton (SMLE)
- **Timoma:** Variable dicotómica Sí/No. Precisa de la realización de TC torácico.
- **Timectomía:** Variable dicotómica Sí/No
- **Complicaciones timectomía:** Variable dicotómica Sí/No. Referida a complicaciones mayores reflejadas en el informe de alta hospitalaria tras el procedimiento de la timectomía.

- **Anticuerpos anti receptor de acetil colina (AC RAch):** Variable dicotómica Sí/No. Se consideran positivos si el título es superior a 0.5 U/l (valor de referencia del laboratorio).
- **Anticuerpos anti Musk:** Variable dicotómica Sí/No. Hace referencia a la positividad para los anticuerpos anti receptor quinasa muscular específica (valor de corte según la referencia del laboratorio externo).
- **Estudio electromiográfico:** Variable categórica que recoge las siguientes posibilidades: Estudio de estimulación repetitiva positivo (realizado en músculo orbicular de los ojos o en extensor de los dedos de la mano a 2,5 Hz)/ Estudio de jitter positivo/ Estudio negativo/no realizado.
- **Grado de Osserman máximo:** Variable categórica que recoge el grado máximo en la clasificación de Osserman alcanzado por el paciente desde el diagnóstico hasta junio de 2012.
- **Grado de Osserman actual:** Variable categórica que recoge el grado en la clasificación de Osserman en junio de 2012.
- **Pronóstico:** Variable categórica con dos categorías: Buen pronóstico (asintomáticos, grados I y IIA de Osserman)/ mal pronóstico (grado de Osserman IIB o superior)
- **Tratamiento farmacológico por fármaco:** Variable categórica para cada uno de los fármacos usados habitualmente en el tratamiento (corticoides, azatioprina, ciclosporina, micofenolato, tacrolimus, otros): Uso actual/ Tratamiento previo/ Nunca utilizado.
- **Tratamiento farmacológico dosis:** Variable cuantitativa de la dosis máxima utilizada para cada uno de los fármacos usados habitualmente en el tratamiento (corticoides, azatioprina, ciclosporina, micofenolato, tacrolimus, otros).
- **Tratamientos especiales:** Variables categóricas que recogen el uso de plasmaféresis y tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas, se consideran las categorías: Tratamiento actual/ Tratamiento previo/ Tratamiento ocasional para crisis o timectomía.

- **Complicaciones inmunosupresores:** Variable dicotómica Sí/No que hace referencia a complicaciones referidas al uso de inmunosupresores, excluyendo la intolerancia digestiva.
- **Tipo de reacción adversa al inmunosupresor:** Variable categórica. Se registra qué tipo de complicación se ha producido.
- **Situación laboral:** Variable categórica que recoge, en el momento del estudio, la situación laboral del paciente. Las categorías son: Activo/ Incapacidad laboral o invalidez por MG/ Incapacidad o invalidez por otro motivo/ Jubilación debida a la edad/ Nunca en el mercado laboral.
- **Hospital terciario:** Variable dicotómica Sí/No que hace referencia a si el paciente ha precisado atención en un hospital terciario para la MG por un motivo diferente de la timentomía.
- **Exitus:** Variable dicotómica que recoge la muerte por MG durante los años 2012-2013.

7. MÉTODO ESTADÍSTICO:

El análisis de los estudios de prevalencia consta de dos partes: estimación de las medidas de prevalencia y estimación de las medidas de asociación.

Medidas de prevalencia: En las variables dicotómicas la prevalencia se puede expresar de dos formas. Una es como una proporción de prevalencia (PP), es decir, sujetos que presentan el fenómeno de interés en un instante en relación con el número total de la de sujetos en ese mismo instante. La otra sería como una odds de prevalencia (OP), es decir los sujetos que presentan el fenómeno de interés en relación con los que no lo presentan. Se pueden obtener, además, las prevalencias correspondientes a los diferentes subgrupos. En caso de que se haya calculado el tamaño

muestral para la medida principal, habrá que tener en cuenta que las de los subgrupos puede ser menos precisas.

Se indican las diferencias significativas entre los diferentes parámetros que habían sido obtenidos. Posteriormente se ha calculado la prevalencia de las distintas patologías de la población estudiada. Se muestran cada una de las variables objeto de estudio expresándolas como media y/o porcentaje según se trate de una variable cuantitativa o cualitativa. Las variables cuantitativas se describirán como media y desviación estándar, y las categóricas mediante distribución porcentual. Se compararán distintas variables según las necesidades del estudio. En el estudio de la edad, una vez que se haya determinado que existen diferencias entre las medias, se realizaran pruebas post-hoc que permitan determinar qué medias difieren, identificando subconjuntos homogéneos de medias que no se diferencian entre sí.

El estudio estadístico se ha realizado mediante el paquete estadístico SPSS 15 versión española y fue considerado significación estadística, un valor de $p < 0,05$.

Se creó una base de datos compuesta por las 32 variables obtenidas de los datos de los 39 sujetos que constituyen los casos indentificados.

Se han analizado los siguientes tipos de datos / variables recopiladas.

- Continuas: Conformadas por datos continuos cuantitativos que tienen que ser numéricos, y que para medirlos necesitamos del uso de aparatos de escala continua.
- Discretas:
 - Cualitativas: Se tipifican mediante el uso de nombres y, por tanto, sólo pueden tomar un número finito de valores: (sexo, etc.).
 - Cuantitativas: Se miden mediante números y habitualmente son finitas.

Para llevar a cabo el análisis de datos se han utilizado las siguientes técnicas estadísticas:

1) Estadística descriptiva:

- Media: media aritmética.

- Desviación típica: Raíz cuadrada de la varianza. Entre otras, se ha usado con la variable “edad”.

- El error típico de la media (Desviación típica/ \sqrt{n}). El error estándar de cualquier parámetro (por ejemplo la media) se utiliza para construir intervalos de confianza del valor del parámetro en la población. En el supuesto del parámetro media y datos normales, el intervalo de confianza se obtiene sumando y restando de la media el producto del error estándar por el valor correspondiente a la variable T de Student. Sirve para extrapolar los datos obtenidos en la muestra a características generales de la población mediante el correspondiente intervalo de confianza. Cuando el error estándar es pequeño quiere decir que la población es muy homogénea y al revés, cuanto mayor es el error, la población es más heterogénea.

- Cálculo de frecuencias: En variables discretas mediante la cuantificación del número de unidades experimentales que se ubican en cada uno de los valores de la variable (clases nominales).

- Cálculo de Tablas de contingencia. Una tabla de contingencia es recopilación de frecuencias conjuntas (p.ej. sexo y patologías) para los valores de dos o más variables. Las tablas de contingencia se usan para contrastar si las variables son independientes o, hay algún tipo de asociación entre ellas.

2) Test estadísticos:

a) Test paramétricos: Se utilizan cuando los datos se pueden ajustar adecuadamente a un modelo que depende de uno ó más parámetros. De estos modelos el más importante es el que se aproxima a una distribución “normal”.

- Prueba de la “T” de Student: método para la comparación de dos medias cuando sus varianzas asociadas son iguales y los datos se ajustan a la distribución normal.

b) Test no paramétricos: se deben de utilizar cuando los datos no se pueden modelizar por una distribución paramétrica; cuando los datos no se ajustan a la distribución normal, debido a la heterogeneidad de las unidades de este estudio.

- Test de Chi cuadrado: χ^2 = suma de los cuadrados de n variables aleatorias normales de media 0 y desviación típica 1. Nos permite determinar si existe una relación entre dos variables categóricas. Con este test podemos averiguar la significación estadística de una determinada prueba o hipótesis, obteniendo el p valor, que nos dará el valor de la probabilidad asociado con el error de la primera clase del test estadístico. Entendiéndose como error de la primera clase, el error que se comete cuando la estadística dice que es falsa la hipótesis.

8. ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES.

El uso de la información necesaria para la realización de este trabajo de investigación se encuentra sujeto al desarrollo legal contenido en la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal (148), que enmarca las condiciones y características de uso de la información de carácter personal para fines científicos por parte de investigadores e instituciones. Se ha obtenido la aprobación de la Comisión de Investigación del Hospital Marina Baja de Villajoyosa.

Todos los procedimientos de selección, envío, explotación y análisis de las bases de datos han sido manejados por el investigador de acuerdo a la mencionada ley. Entre las medidas tomadas se menciona la ausencia de carácter identificador directo de los pacientes, así como datos relacionados con la localización de los mismos.



RESULTADOS



VI RESULTADOS

1. IDENTIFICACIÓN DE CASOS:

Tras aplicar la metodología indicada se identificaron un total de 44 casos. De ellos uno era un síndrome miasténico congénito, otro un síndrome de Lambert-Eaton no paraneoplásico y 4 casos correspondían a otros diagnósticos no relacionados. Un caso identificado correctamente como miastenia gravis se excluyó al tratarse de un paciente que pertenecía a otro Departamento de Salud y, por tanto, no estaba empadronado en la comarca (Tabla 8).

En total fueron 37 los casos de MG autoinmune identificados y confirmados. De ellos, 35 se identificaron por el código diagnóstico de MG; 30 se seguían en la consulta de enfermedades neuromusculares y 5 en consulta de neurología general) (Gráfico 1). Se identificó una caso tras la consulta realizada a los neurólogos de los centros privados y 32 tras la consulta al sistema de prescripción electrónica. El paciente que se atendía en la Neurología privada, también se identificó por la prescripción de piridostigmina. Un paciente, identificado por la prescripción, tenía seguimiento solo por Atención Primaria. De los 35 pacientes registrados en Abucasis, 29 estaban también incluidos en el registro de prescripción farmacéutica (Gráfico 2).

Cuatro pacientes identificados por prescripción de piridostigmina no estaban afectos de MG.

TABLA 8 .- IDENTIFICACIÓN CASOS (*Un paciente con codificación correcta pero excluido por pertenecer a otro departamento).

IDENTIFICACIÓN CASOS	TOTAL	CASOS VERDAREROS	ERRORES IDENTIFICACIÓN
Registro SIA Abucasis	42	35	7 (*)
Consulta Neuromuscular	30	30	0
Neurología Privada	1	1	0
Prescripción electrónica	32	28	4
TOTAL CASOS DETECTADOS	44	37	7

IDENTIFICACIÓN MEDIANTE HISTORIA CLÍNICA INFORMATIZADA

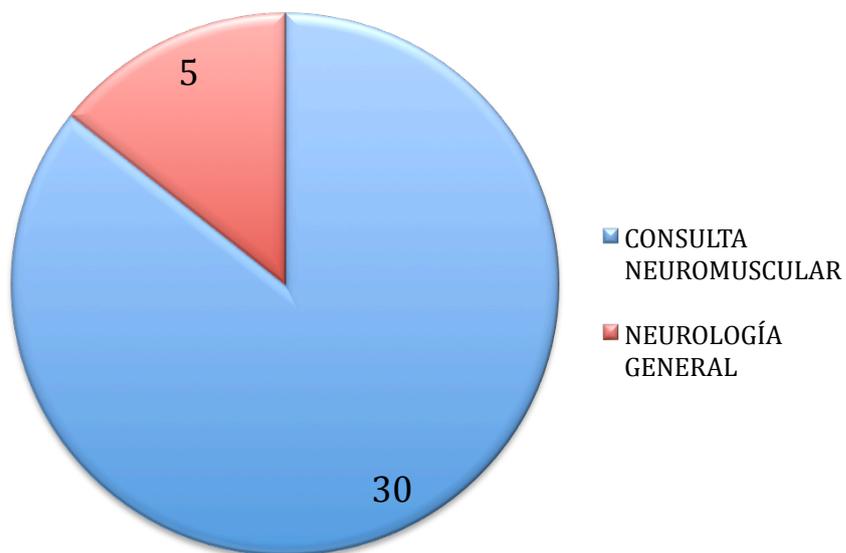


Gráfico 1. Identificación mediante historia clínica informatizada (ABUCASIS)

IDENTIFICACIÓN MEDIANTE PRESCRIPCIÓN ELECTRÓNICA

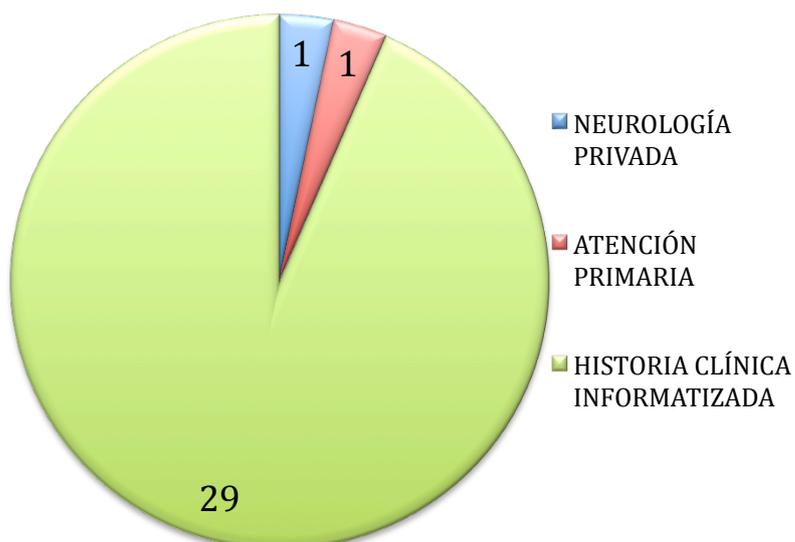


Gráfico 2. Identificación mediante prescripción electrónica (GAIA).

2. CÁLCULO DE PREVALENCIA:

Si tenemos en cuenta que la población total del área de salud es de 198.233 habitantes, la prevalencia de MG es de 186,6 casos por millón de habitantes (IC-95%: 136-257 casos por millón de habitantes).

3. DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN:

Las características básicas de la población se resumen en la tabla 9.

TABLA 9. DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN.

Número	37
Edad actual	54,2 años
Edad de inicio	45,2 años
Edad de diagnóstico	45,4 años
Sexo (mujeres)	64,9%
Procedencia:	
• Comunidad Valenciana	64,9%
• Otra comunidad española	21,8%
• Extranjero	13,5%
Diagnóstico:	
• MGG	70,3%
• MGO	29,7%
Timoma	16,2%
Timectomía	40,5%
Estado funcional Osserman inicial	
• Grado I	30%
• Grado IIA	19%
• Grado IIB	32%
• Grado III	16%
• Grado IV	3%
Situación laboral:	
• Activo	51,5%
• Incapacidad por MG	21,6%
• Jubilados	22%

4. DISTRIBUCIÓN POR SEXOS:

De los 37 pacientes con MF 13 eran hombres (35,1%) y 24 mujeres (64,9%) (Figura 3).



Gráfico 3. Distribución por sexos.

5. ANÁLISIS DE LA EDAD

La edad media de los pacientes con MG fue de 54,2 años (DS 17,4) con un rango de 20 a 89 años. La edad media de inicio fue de 45,22 años (DS 19,63; rango 9-83) y la edad media de diagnóstico de 45,38 (DS 19,58) (9-83). La diferencia entre la edad de inicio y edad de diagnóstico fue, en todos los casos inferior a un año, excepto en un caso en que el diagnóstico se retrasó hasta el segundo año. Las diferentes en las edades medias según el sexo se detallan en la tabla 10.

TABLA 10. EDAD MEDIA POR SEXOS

	Hombres (media, (DS; rango))	Mujeres (media, (DS; rango))
Edad actual	63,4 (18,0 ; 21-89)	49,3 (15,2 ; 20-72)
Edad de inicio	55,2 (22,1 ; 9-83)	39,8 (16,1 ; 16-71)
Edad de diagnóstico	55,3 (22,1 ; 9-83)	40,0 (16,4 ; 16-71)

La distribución por grupos de edad puede verse en gráfico 4.

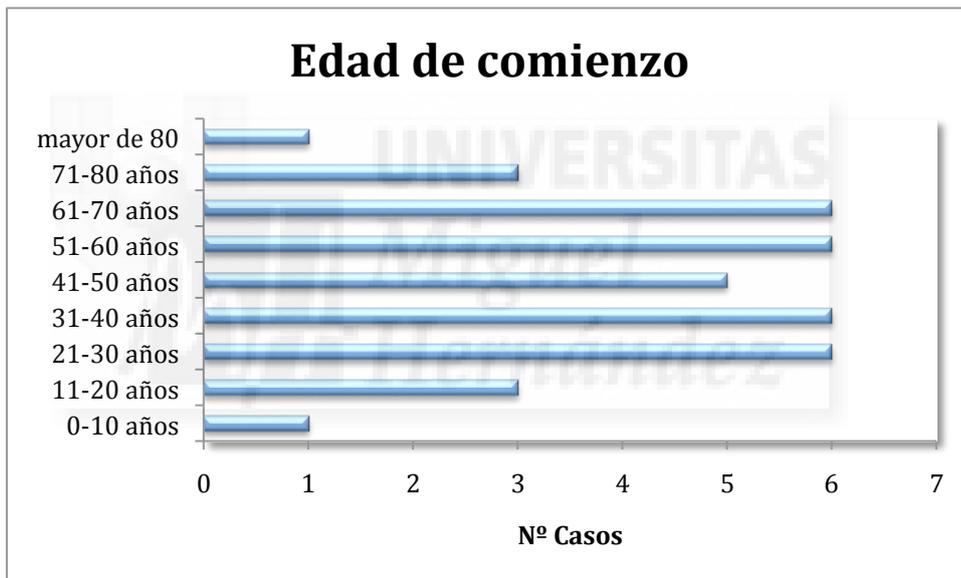


Gráfico 4.- Edad de comienzo.

Respecto a la edad de inicio se aprecia una distribución bimodal de la misma que se debe a la mayor frecuencia en edades más tempranas en mujeres y superiores en hombres. La diferencia entre la edad media de inicio en varones y mujeres es de 15,5 años y esta diferencia fue estadísticamente significativa ($p < 0,02$) (gráfico 5). Esta significación se mantiene para las edades de diagnóstico y la edad actual del grupo.

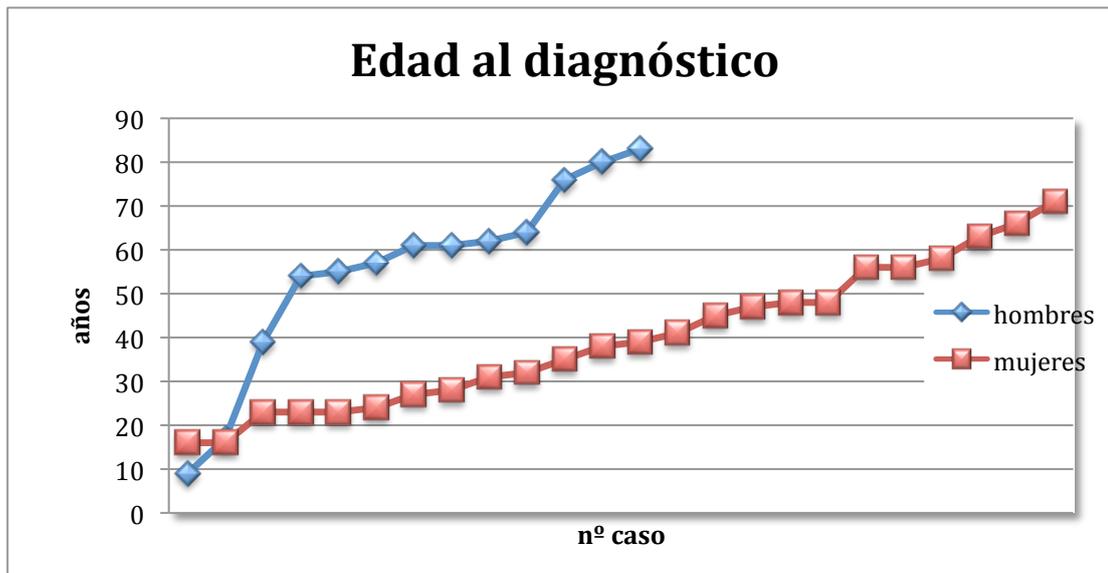


Gráfico 5.- Edad de comienzo/ sexo.

6. PROCEDENCIA DE LOS PACIENTES

Del total de los pacientes de la serie, 24 eran naturales de la Comunidad Valenciana (64,9%), 8 de otra comunidad española (21,6%) y 5 de otro país (13,5%: dos de Latinoamérica y 3 de Reino Unido) (Gráfico 6).

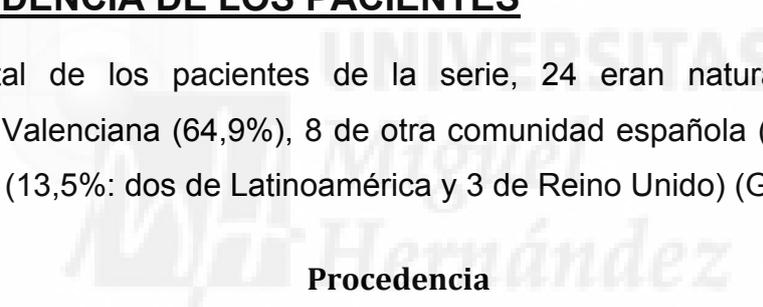


Gráfico 6.- Procedencia.

7. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico más frecuente fue el de MGG, con un total de 26 casos (70,3%) , de ellos 6 fueron varones y 20 mujeres. La MGO constituyó el 29,7% de la serie (11 casos en total, 7 varones y 4 mujeres). Existe una relación estadísticamente significativa entre el sexo y el diagnóstico ($p = 0.035$) , con una mayor probabilidad de tener MGG en las mujeres (Gráfico 7).

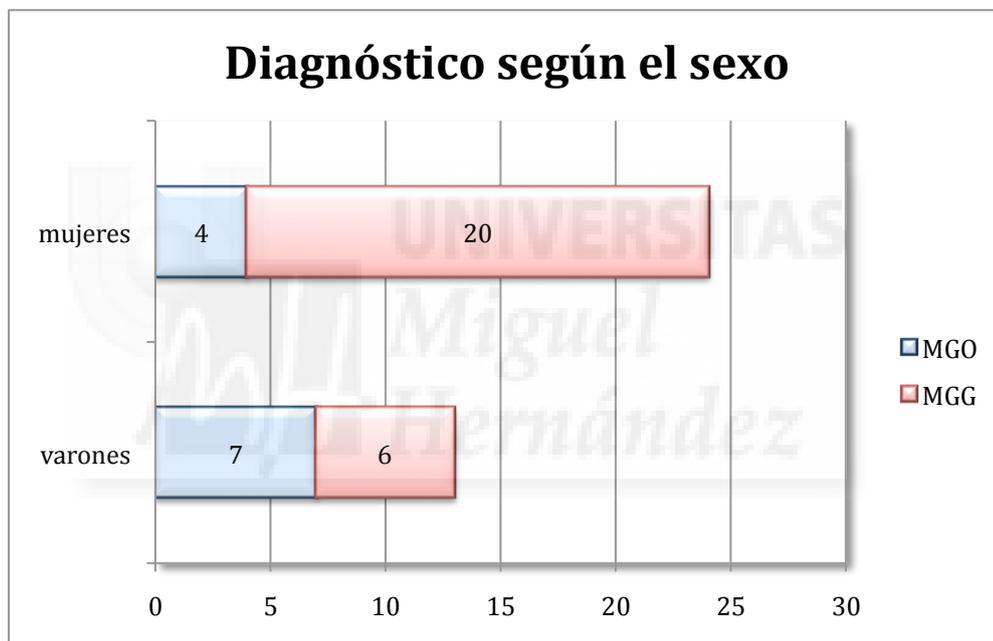


Gráfico 7. Tipo de MG (MMG/MO) por sexo.

La edad media de inicio de los pacientes con MGO fue de 57,3 años (DS 15,9) y la de los pacientes con MGG de 40,1 (DS 19). Esta diferencia de 17 años también fue estadísticamente significativa ($p=0,013$), relacionándose, por tanto, las formas generalizadas con un inicio más precoz (Gráfico 8).

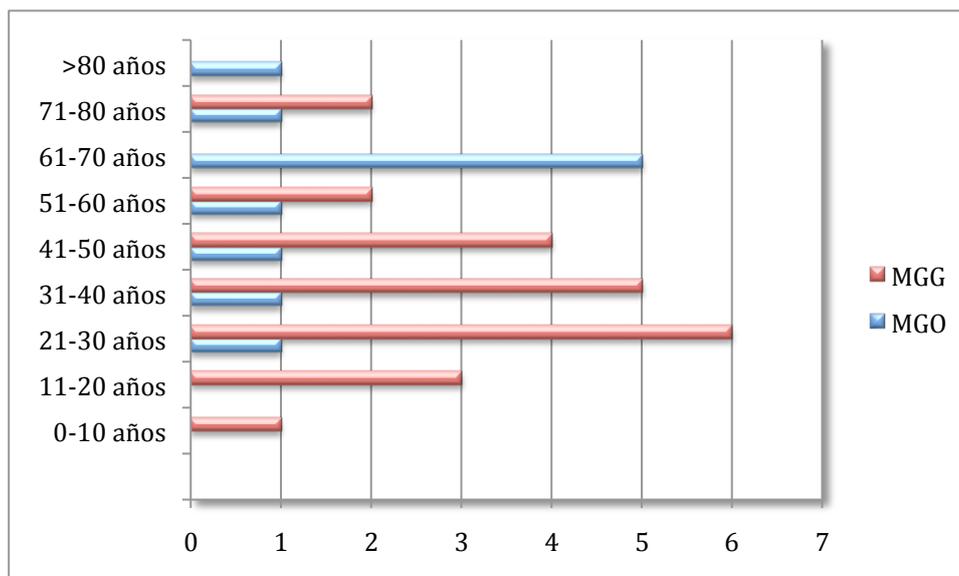


Gráfico 8.- Diagnóstico según grupos de edad.

8. RESULTADOS ESTADO FUNCIONAL

La peor situación funcional alcanzada por los pacientes de la serie, medida por la clasificación de Osserman, fue: estadio I en 11 casos (30%), estadio IIA en 7 casos (19%), estadio IIB en 12 (32%), estadio III en 6 (16%) y solo un caso en estadio IV (3%) (Gráfico 9).

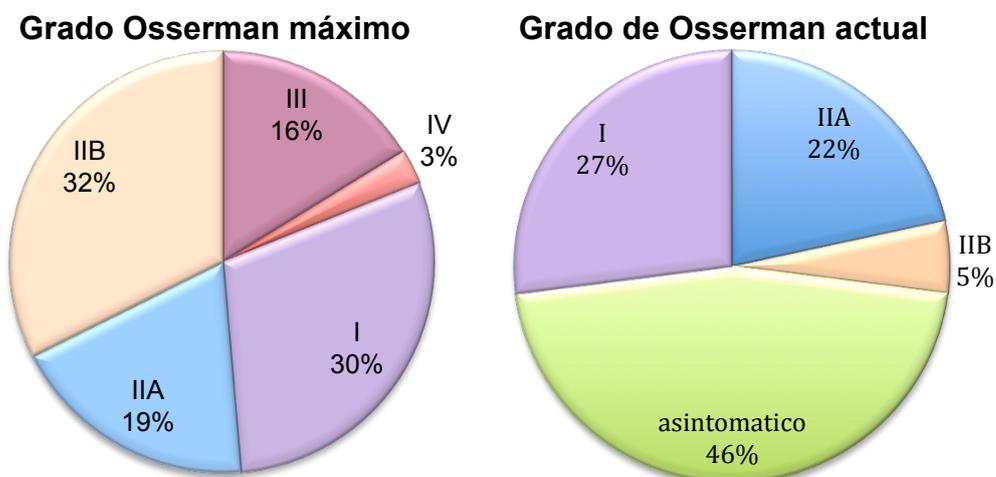


Gráfico 9.- Grado de Osserman.

En el momento del estudio, junio de 2012 la situación funcional de los pacientes era: asintomáticos o con consumo muy ocasional de piridostigmina 17 casos (45,9%), estadio I 10 casos (27%), estadio IIA 8 casos (21,6%) y estadio IIB 2 (5,4%)

Si agrupamos a los enfermos en una buena situación funcional final (asintomáticos y estadios I y IIA de Osserman) y los que no la tenían (estadios IIB, III y IV) , y analizamos si hay diferencia por sexos, no se obtiene una significación estadística.

9 .MIASTENIA ASOCIADA A TIMOMA Y TIMECTOMÍA

Se detectó un timoma en 6 pacientes (16,2%), de ellos 2 fueron varones. Al analizar si había relación con el sexo, se encontró un porcentaje superior en varones pero sin significación estadística.

La presencia de timoma se relacionó con una mayor gravedad de la enfermedad (grados de la clasificación IIB y superiores) ($p=0,009$) y con un peor pronóstico final ($p=0,009$). Todos los pacientes con timoma estaban incluidos en el grupo de peor pronóstico.

El tratamiento de todos los casos excepto uno, fue la timectomía transtorácica. Solo en uno de ellos el diagnóstico de miastenia fue posterior al de neoplasia tímica y el timoma era ya irreseccable. Se trataba de una mujer joven con MGG y el tratamiento fue la radioterapia y quimioterapia. La paciente falleció en el año posterior a la recogida de datos del estudio por complicaciones torácicas de su neoplasia.

Se realizó timectomía a 15 pacientes (40,5%); de ellos 10 no tenían timoma (Gráfico 10). En todos la vía de abordaje para la timectomía fue la transtorácica. Todos los pacientes estaban afectados de MGG excepto un caso de MGO en un varón joven con dependencia de corticoides a dosis alta y fracaso de tratamiento con dos inmunosupresores (azatioprina y micofenolato).

TIMECTOMÍA

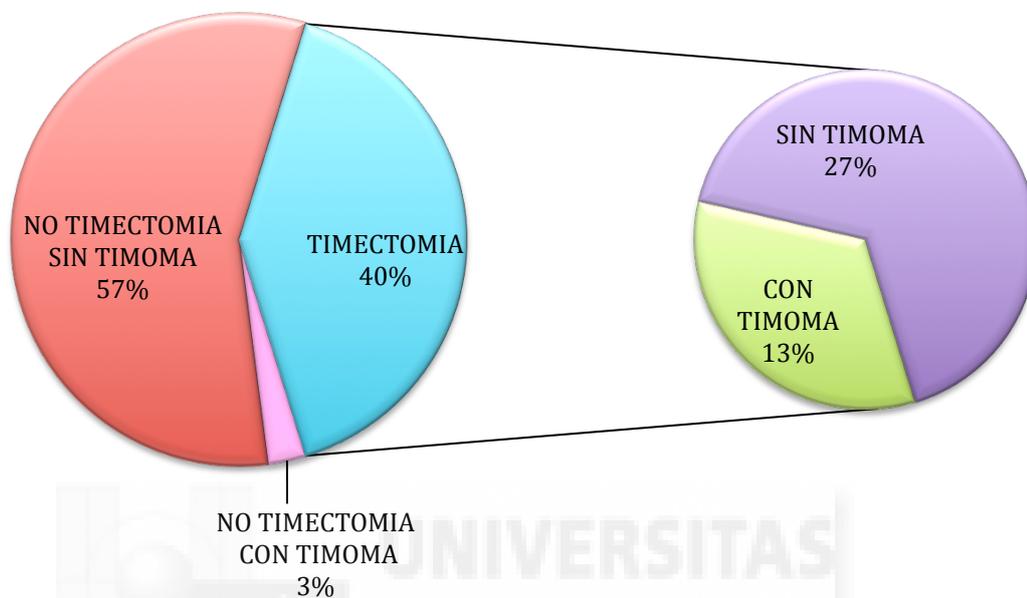


Gráfico 10. Relación timectomía/timoma

La edad media de inicio de los pacientes a los que se practicó timectomía fue de 35,5 años (DS 18,1) y la de aquellos a los que no se intervino de 51,8 (DS 18,1), siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,01$).

De los 9 casos de los 20 pacientes con MGG (45% del total) a los que se practicó timectomía sin timoma, la práctica de la misma no supuso un mejor pronóstico funcional, si bien se trataba de los pacientes con una mayor gravedad de la enfermedad al inicio.

10.- PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Las pruebas realizadas a los pacientes de MG se resumen en la tabla 11.

TABLA 11.- PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.

Pruebas complementarias	Realizado	Patológico	Normal
Estudio neurofisiológico ER	37 (100%)	32 (86,5%)	5 (13,5%)
Estudio radiológico (TC tórax)	37 (100%)	6 (16,2%)	6 (83,8%)
AC RAch	34 (91,8 %)	26 (76,4%)	8 (23,6%)
AC antiMUSK	6 (16,2%)		6 (16,2%)

A) Estudio neurofisiológico:

Se practicó estudio neurofisiológico a todos los pacientes (Gráfico 11). En el protocolo básico se incluye la estimulación repetitiva pero no el estudio de fibra única, que se realiza solo en casos de que la estimulación repetitiva haya sido normal y persista la sospecha diagnóstica.

En 30 de los casos la ER fue patológica (81,1%) y en 2 casos la ER fue normal pero el estudio de monofibra positivo. El total de estudios neurofisiológicos patológicos fue del 86,5%. En cinco casos el estudio fue considerado normal, si bien no se realizó estudio de monofibra (13,5%) y en estos casos no hay relación con el tipo de miastenia (MGG/MGO), posiblemente por el bajo número de casos.

Estudio neurofisiológico (EMG ER/MF)

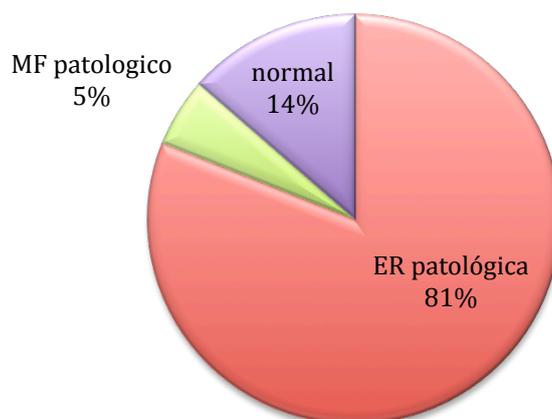


Gráfico 11.- Estudio neurofisiológico.

B) Anticuerpos:

Se registraron los resultados de los estudios de anticuerpos en todos los pacientes, en 3 de ellos los resultados no estaban disponibles por haberse realizado en otro centro y al inicio del diagnóstico (8,1%). De los 34 pacientes en los que se determinaron los anticuerpos ARACH (91,2% de los casos realizados, 73% del total), fueron positivos en 26 casos (76,5% de los casos realizados) y negativos en 8 (23,5% de los realizados, 21,6% de los casos totales).

Si se analiza la positividad de anticuerpos teniendo en cuenta el diagnóstico, un 79,2% de los casos de MGG tenía los anticuerpos positivos frente a un 70% de los pacientes con MGO, las diferencias no fueron significativas estadísticamente, pero el número de casos no era suficiente para realizar dicho análisis.

Solamente se determinó la presencia de anticuerpos AC antiMUSK en 6 de los 8 pacientes seronegativos (75 %); el criterio para solicitarlos fue la presencia de una MGG con una gravedad al menos moderada (IIB) o bien con mala respuesta a inmunosupresores. El grupo incluía solo a un paciente con MGO con mala respuesta a dos inmunosupresores. En ningún caso fueron positivos.

11. TRATAMIENTO UTILIZADO

Los fármacos para la MG utilizados durante la evolución del paciente se resumen en la tabla 12. El tratamiento a fecha de junio de 2012 se representa en el gráfico 12.

TABLA 12.- TRATAMIENTO.

	EN ALGUN MOMENTO	JUNIO 2012
PIRIDOSTIGMINA	37 (100%)	28 (75,7%)
PREDNISONA	27 (73%)	4 (10,8%)
INMUNOSUPRESORES	20 (50,1%)	20 (50,1%)
INMUNOGLOBULINAS	8 (21,6%)	1 (2%)
PLASMAFERESIS	5 (13,5%)	0

Tratamiento actual

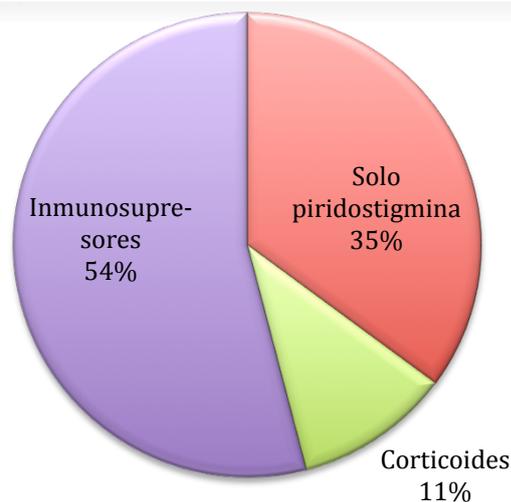


Gráfico 12.- Tratamiento actual (Junio 2012).

A. Piridostigmina.

El fármaco más utilizado en el tratamiento de la MG fue la piridostigmina. Todos los pacientes la habían tomado en algún momento de su evolución pero, a fecha de junio de 2012, solo 28 (75,7%) continuaban bajo tratamiento ocasional o continuado.

B. Corticoides.

De los 37 pacientes de la serie, 27 habían sido tratados con corticoides (prednisona) en algún momento desde el diagnóstico hasta la fecha del estudio (73%), pero solo 4 estaban en tratamiento en el momento actual (10,8%) (Gráfico 13). Los pacientes nunca tratados eran casos de MGO (5 casos) o MGG leve (IIA, 5 casos) controlados solamente con piridostigmina. El número reducido de pacientes en tratamiento corticoideo no permitió determinar la asociación estadística entre el diagnóstico y el uso de corticoides. La dosis media de tratamiento para los pacientes que seguían con prednisona fue de 33,75 mg al día, con un rango de 25 a 50.

Tratamiento con prednisona



Gráfico 13.- Tratamiento con prednisona.

C. Inmunosupresores.

Del total de los pacientes, 20 recibían tratamiento con inmunosupresores (50,1%), solos o combinados y 4 recibían además tratamiento con corticoides (10,8%). La situación funcional del resto les permitía manejarse solo con piridostigmina (35,1%). El IS más utilizado, solo o en combinación, fue la azatioprina (35,1%), seguido de micofenolato (16,2%) , ciclosporina A (8,1%) y tacrolimus (2,7%) (Gráfico 14).

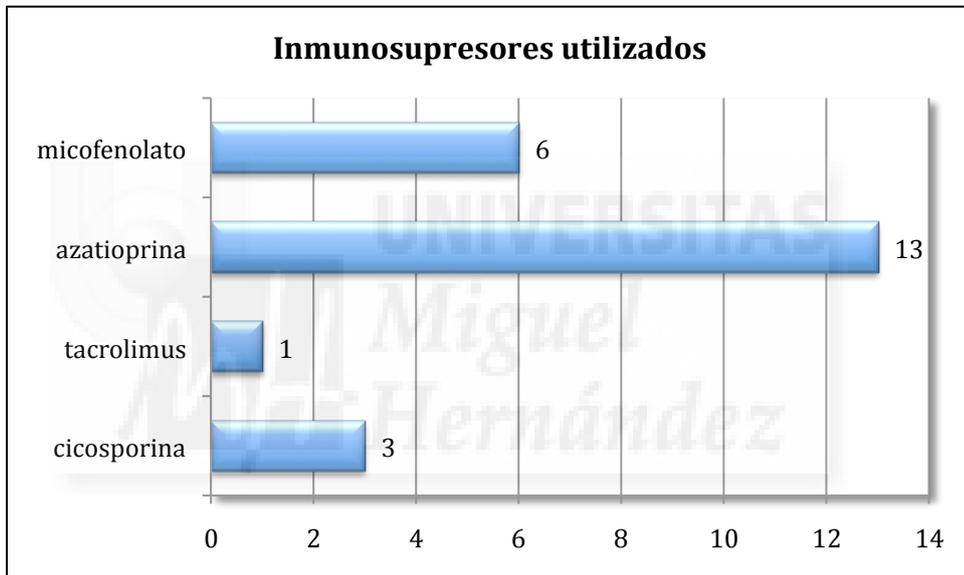


Gráfico 14.- Tratamiento inmunosupresor utilizado.

Las dosis utilizadas de IS fueron, a diferencia de las utilizadas para otras patologías, bajas, como se muestra en la tabla siguiente (Tabla 13).

TABLA 13.- TRATAMIENTO INMUNOSUPRESOR (DOSIS).

Inmunosupresores utilizados	Tratamiento activo	Tratamiento previo	Dosis media (mg/día)
Azatioprina	13	10	134,6 (50-250)
Micofenolato	6	2	1791,7 (1000-2250)
Ciclosporina A	3	4	166,7 (150-200)
Tacrolimus	1	--	3
Total tratamientos	23* (20 pacientes)	16	

*Dos pacientes llevaban tratamiento combinado prednisona + inmunosupresor (uno azatioprina, otro micofenolato) y un paciente azatioprina + ciclosporina A, un paciente micofenolato + ciclosporina A y un paciente micofenolato + tacrolimus.

Dentro de los efectos secundarios de los IS, podemos distinguir dos tipos, uno es de la intolerancia digestiva (náuseas, epigastralgia,...) que, en algún caso, obligaron a disminuir la dosis o cambiar el tratamiento. Pero los importantes son aquellos de tipo infeccioso o hematológico que son los que se detallan, en total 5 casos (25% de los pacientes tratados con inmunosupresores), de complicaciones graves pero resueltas con el ajuste terapéutico oportuno.

- Azatioprina:
 - Un caso de herpes zóster de repetición
 - Un caso de queratosis cutáneas recidivantes y carcinoma basocelular.
 - Un caso de pancitopenia.
- Ciclosporina A:
 - Un caso de toxoplasmosis retiniana que mejoró con la reducción de dosis y con recidiva tras la reintroducción.
- Micofenolato:
 - Leishmaniasis visceral de difícil diagnóstico (biopsia renal), se trataba de una paciente que llevaba micofenolato+corticoides.

D. Inmunoglobulinas y plasmaféresis.

Se analizó también el uso de tratamientos especiales como las inmunoglobulinas intravenosas (IG) y la plasmaféresis.

Solo un paciente se encontraba en régimen de tratamiento regular con IG iv y 6 pacientes recibían este tratamiento de forma ocasional por episodios de agravamiento (18,9%). Se indicaba el tratamiento de rescate con IG iv si el paciente tenía un empeoramiento rápido que afectara a la función bulbar, respiratoria o capacidad de deambulación.

Las mismas indicaciones se establecían para la plasmaféresis, pero al no estar disponible en el hospital Marina Baixa se optaba generalmente por las IG iv a no ser que el paciente las hubiera recibido previamente con mal resultado o se hubiera tratado recientemente con las mismas sin mejoría (en el plazo de 45 días). Solo 5 pacientes habían sido tratados a lo largo de su evolución mediante plasmaféresis en una ocasión.

12. INGRESOS HOSPITALARIOS.

Durante el tiempo de funcionamiento de la Consulta de enfermedades neuromusculares (2009-2012), solo precisaron ingreso relacionado con la MG 4 pacientes, en dos casos al inicio de la clínica para diagnóstico y en otros dos para tratamiento (10,8%). El manejo de los pacientes se realizaba habitualmente en régimen ambulatorio y en hospital de día.

13. NECESIDAD DE ASISTENCIA EN HOSPITAL TERCIARIO.

Todos los pacientes a los que se les practicó timectomía requirieron ser asistidos en un hospital terciario, dado que en el Hospital Marina Baixa no se

dispone del Servicio de Cirugía Torácica. Pero además, algunos de ellos precisaron ser remitidos en algún momento a una Unidad Especializada de Patología Neuromuscular, bien para completar el estudio (generalmente neurofisiológico) o para una segunda opinión respecto al tratamiento. Fueron 10 pacientes, un 27% del total.

14. SITUACIÓN LABORAL DE LOS PACIENTES.

La mitad de los pacientes tenían una situación laboral activa (19 casos, 51,5%), 8 (21,6%) tenían una situación de incapacidad temporal o invalidez a causa de la MG y 8 estaban previamente jubilados por motivos de edad (Gráfico 15). Todos los pacientes que estaban en situación de incapacidad laboral temporal o definitiva por MG pertenecían al grupo de los pacientes con MGG que estaban en los grupos de Osserman IIB y superiores. También hay que destacar que los jubilados por edad pertenecían en su mayor parte a los pacientes con MGO que eran los de edad superior. Estas diferencias alcanzaron significación estadística ($P < 0.05$). En 2 casos se desconocía la situación laboral. De los pacientes en situación activa, solo la mitad tenían un trabajo a tiempo completo.

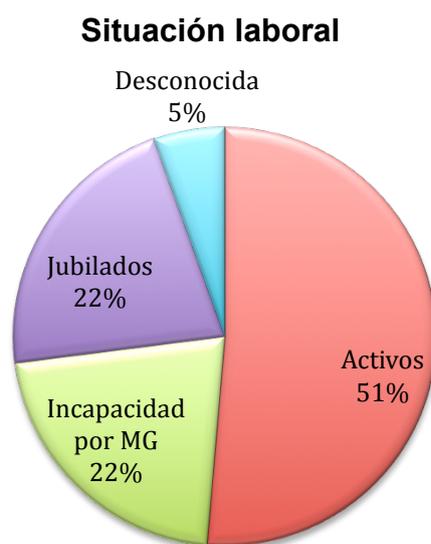


Gráfico 15.- Situación laboral.

15. FALLECIMIENTOS

No hubo ningún caso de fallecimiento relacionado con la miastenia gravis en el año posterior a la recogida de datos. Una paciente falleció por complicaciones torácicas relacionadas con un timoma irreseccable.







DISCUSIÓN



VII. DISCUSIÓN

1. IDENTIFICACIÓN DE CASOS

Los estudios epidemiológicos publicados sobre la prevalencia de la MG utilizan diferentes métodos para la identificación de casos. Dado que es un diagnóstico muy específico y se trata de una enfermedad poco frecuente, la identificación de casos de forma prospectiva es laboriosa y consume un tiempo muy elevado. Un método frecuente en los estudios hasta ahora publicados consistía en utilizar los registros hospitalarios, pero la comprobación posterior de los diagnósticos se hacía imposible en un porcentaje de casos que superaba el 20%.

Un planteamiento novedoso y eficiente ha sido la combinación de los registros de pacientes con los registros de prescripciones. El estudio de Pedersen en 2011, realizado en Dinamarca, demuestra la utilidad de esta forma de identificación de casos (149). En estudios daneses previos que utilizaban sólo los registros hospitalarios se detectó que en el 27% de los casos codificados como miastenia no se podía verificar este diagnóstico. En el condado de Funen (Dinamarca) de 484,862 habitantes y que tiene como único hospital de referencia el de Odense, se revisaron los registros hospitalarios, las determinaciones de AC ARACH y las prescripciones de piridostigmina durante los años 1993 a 2008. Combinando estos tres parámetros, se encontró un valor predictivo positivo para el diagnóstico del 92,9%, (IC 95% de 84.3-97.7) con una tasa de falsos positivos baja (2,8%) y una buena sensibilidad (81,2%, IC 71,2-88,8), por lo que los autores concluyen que este método es práctico y válido para identificar los casos de miastenia para estudios epidemiológicos de base poblacional.

Los dos requisitos para que este tipo de estudios permitan seleccionar a la totalidad de los pacientes son, que en todas las historias conste el diagnóstico de MG, es decir, que todos los pacientes se codifiquen correctamente, y que el fármaco seleccionado sea de amplio uso en la patología y específico de la misma. La MG es una patología en la que, en la

práctica totalidad de los casos, es el neurólogo el que realiza el diagnóstico o la confirmación del mismo. En el área de salud de la Marina Baixa (Departamento 16) existe un único hospital público en el que trabajan cinco neurólogos. El uso de la historia electrónica en Atención Primaria y Especializada es del 100% en el departamento, y lo mismo sucede respecto a la prescripción electrónica. Esto supone una ventaja muy importante respecto a estudios previos, dado que los sistemas de historias electrónicas permiten identificar a todos los pacientes con determinado código diagnóstico en el departamento y que hayan sido, en cualquier momento, atendidos en el sistema público de salud.

Los pacientes que se tratan en la Sección de Neurología del departamento 16, tras la confirmación del diagnóstico, se codifican con el código correspondiente a la MG que es el 358.0 y, en la mayoría de los casos, se siguen en la consulta de enfermedades neuromusculares. En ocasiones el primer diagnóstico que se establece y se codifica es el sintomático (p.e diplopía, ptosis, disartria,..), pero cuando se confirma el diagnóstico se procede a la codificación correcta. Los neurólogos que integran la sección aplican unos criterios diagnósticos y de actuación homogéneos y consensuados. Respecto a otras patologías neurológicas y neuromusculares, la MG tiene la ventaja de una nomenclatura bien definida y sin otras posibilidades de codificación. Como ejemplo de la situación contraria se podría citar a las distrofias musculares en las que no existe la posibilidad de codificar por tipos o que se pueden codificar como miopatías, lo que dificulta mucho posteriormente la revisión de historias para la confirmación diagnóstica.

Respecto a la piridostigmina, es un inhibidor de la acetilcolinesterasa que es el tratamiento sintomático que utilizan los pacientes con MG para lograr una mejoría rápida de la debilidad muscular. Se trata de un fármaco que es utilizado prácticamente por todos los pacientes con MG activa de forma continuada u ocasional. Otros usos reconocidos en la ficha técnica son: atonía intestinal tras cirugía, taquicardia paroxística, cefalea postpunción lumbar y pirosis en el embarazo, pero en ninguno de ellos es un

fármaco de primera elección y su uso se puede considerar excepcional, por lo que, en la práctica, se emplea casi exclusivamente para esta patología. Por tanto, la identificación de las prescripciones es una herramienta útil para la identificación de pacientes, más todavía al estar toda la prescripción del área a estudio informatizada.

Dada la amplia cobertura del sistema sanitario público, incluso los pacientes que han recurrido a la medicina privada, suelen solicitar las prescripciones en su médico de Atención Primaria y quedan así registrados en el sistema de prescripción electrónica. Por tanto, se cumplen las condiciones para que la búsqueda por este sistema tenga una buena sensibilidad y especificidad.

Un total de 35 pacientes (94,6% de los identificados) se seguían en la consulta del Hospital Marina Baixa, la mayoría de ellos en la consulta de enfermedades neuromusculares (30/37) y el resto en las consultas de los centros de Especialidades. Al cotejar estos datos con los identificados mediante la revisión de prescripciones (32 en total), se detectaron 6 que no habían sido identificados previamente. Tras la revisión de la historia clínica para verificar el diagnóstico, se comprobó que cuatro habían sido casos en los que se había planteado el diagnóstico de MG pero no se había confirmado (tres casos de diplopía de otros orígenes y uno de fatigabilidad de origen no neurológico). En todos ellos la prescripción de piridostigmina se había realizado con fines diagnósticos, para valorar la respuesta a anticolinesterásicos como test clínico. Tras la falta de confirmación diagnóstica, no se había anulado la prescripción por lo que se mantenía en vigor. Solo en uno, el paciente diagnosticado de fatigabilidad de origen no neurológico, lo continuaba tomando por considerar que se producía una mejoría clínica subjetiva. Los dos casos restantes eran un paciente con MG que había sido diagnosticado en un centro privado y un paciente en seguimiento en Atención Primaria. Ambos recogían las prescripciones de piridostigmina en Atención Primaria. De ellos, uno también se identificó a través de los neurólogos que trabajaban en centros privados.

Es decir, que la combinación de estos sistemas, junto con la revisión posterior de las historias, permitió una identificación correcta y específica de los casos de MG.

2. PREVALENCIA DE LA MG EN EL DEPARTAMENTO DE SALUD 16.

Aunque ha sido considerada una patología poco frecuente, se trata de una de las enfermedades neuromusculares de mayor impacto tanto por su frecuencia como por el consumo de recursos sanitarios y económicos.

En las descripciones clásicas se describía una mayor prevalencia en mujeres de edad joven, pero desde hace varias décadas se reconoce una distribución bimodal con un pico de incidencia en pacientes jóvenes en el que suelen predominar las mujeres y otro más tardío en el que predominan los varones.

Diversos estudios llevados a cabo en la década de los 80 y 90 en Italia, estimaban una prevalencia que oscilaba entre 77 y 111 por millón de habitantes (150-153).

En Italia se han realizado diversos estudios epidemiológicos para cálculo de prevalencia en diferentes áreas geográficas, con resultados dispares. En el trabajo de D'Alessandro y colaboradores (153) realizado con la misma metodología (con los registros hospitalarios de neurología, cirugía torácica y cuidados intensivos y con las prescripciones médicas), los resultados de prevalencia en áreas geográficas no muy distantes eran significativamente diferentes. Es de suponer que los motivos genéticos o ambientales no pueden justificar tales diferencias, por lo que se concluye que hay sesgos importantes en la identificación de casos y que muchas de las cifras de prevalencia conocidas hasta el momento podrían estar infraestimadas.

En el estudio realizado por Robertson y colaboradores (154) en 1997 en el condado de Cambridgeshire (Reino Unido), la prevalencia de la MG era de 150 por millón de habitantes (IC 95% 150-180), una de las más

elevadas descritas hasta entonces, siendo máxima para el grupo de edad de mayores de 80 años. La edad media de los afectados era 10 años superior en varones, lo que confirmaba esta distribución bimodal.

En una revisión muy extensa llevada a cabo por Carr et al en 2010 (155) y en el que se analizan 55 estudios realizados entre 1950 y 2007, los autores concluyen que las cifras de prevalencia aumentan con el año de realización del estudio y la calidad del mismo, con una prevalencia calculada sobre todos los pacientes incluidos de 77,7 casos por millón (IC 64-94,3). También destacan que las cifras varían, además de por factores metodológicos, por características genéticas y geográficas.

Entre los estudios más recientes, destaca el llevado a cabo en la provincia de Pavía (Italia) (156). El método de identificación de casos es la base de datos del Instituto Neurológico de Pavía, de las clínicas de rehabilitación, consultas de la región y prescripciones farmacéuticas de anticolinesterásicos. En este estudio la prevalencia de la enfermedad es de 240 por millón de habitantes.

La prevalencia calculada en nuestro estudio, 186,6 casos por millón de habitantes, se sitúa en el rango alto de las descritas hasta la actualidad, probablemente por una buena identificación de todos los casos prevalentes que ha sido posible por las características de la organización de la asistencia sanitaria de la zona ya mencionadas y por el hecho de tener una informatización completa de la misma. Conocer la prevalencia de un problema de salud de la magnitud de la MG es un dato relevante y que debe ser tenido en cuenta para la organización de la asistencia neurológica (consultas neurológicas, asistencia en hospital de día) y para calcular el consumo de recursos económicos sanitarios, ya que algunos tratamientos son de muy elevado coste .

TABLA 14. ESTUDIOS POBLACIONALES EN MIASTENIA GRAVIS (2009-2013).

Autor/año	Población	P	I	V/M a:años	MGO %	TM %	TMC %	E.I. años
Pedersen 2011	Funen (Dinamarca)		66	4/1 >40 0.8/1 <40	15	7.1		66
Montomoli 2012	Pavía (Italia)	240	49.4			12		58,3
Robertson 1998	Cambridge-shire (Reino Unido)	150	11	1/2	25	12	34	
Almeida 2011	Ceara (Brasil)		31,9	1/2,3	5,1	8,2	42,6	31,9
D´Alessandro 2009	Bologna Ferrara (Italia)	60,9 118,9						
Ferrari 1990	Trento (Italia)	82,9	7,4	1/2,2				
Guidetti 1998	Reggio Emilia (Italia)	117,5	7,8		36,8	21	35,1	44,5
Huang 2013	Sur de China			1/1,15	67,4	14,8		44,8
Díaz 2013	Alicante (España)	186,6		1/1,8	29,7	16,6	40,5	45,2

P: Prevalencia (casos/millón habitantes). I: Incidencia (casos/millón de habitantes/año). V/M: relación varón/mujer. MG: miastenia gravis ocular. TM: Timoma. TMC: Timectomía. E.I. Edad de inicio (años).

3. PROCEDENCIA DE LOS PACIENTES

La procedencia de los pacientes de nuestra serie refleja las características generales de la población del área de salud estudiada. Aproximadamente un 65% son nacidos en la propia Comunidad Autónoma.

Un 21,6% proceden de otras comunidades y un 13,5% son extranjeros. En los años 60-70 se produjo una importante corriente migratoria procedente del resto del territorio español por las posibilidades laborales relacionadas con la expansión del sector turístico en la zona (145), y posteriormente, en los años 80- 90 de personas procedentes de otros países y que constituyen dos grupos claramente diferenciados: personas de mayor edad de países de la Comunidad Económica Europea (Reino Unido y países nórdicos sobre todo) de edad avanzada y jubilados, y personas procedentes de Latinoamérica, de edad inferior, atraídas por la posibilidad de trabajo en la construcción, agricultura intensiva y servicios. Nuestras cifras se ajustan a estos grupos de procedencia citados.

4. TIPOS MG Y DISTRIBUCIÓN POR SEXOS.

Como ya se ha comentado previamente, la MG es una enfermedad de predominio en mujeres, en la mayoría de los estudios el número de mujeres duplica al de varones (tabla 16) (157). En los grupos de edad inferiores esta diferencia es todavía mayor, llegando hasta cifras de 4/1 (149). En la Marina Baixa el ratio varón/mujer es de 1/1,8, lo que se ajusta a los estudios previos. La distribución por edades también se ajusta a los patrones descritos previamente con una diferencia de edad entre ambos sexos superior a 15 años, un claro predominio de las mujeres y formas generalizadas en las edades más precoces y de las formas oculares en las edades más avanzadas. Lo mismo sucede respecto a la edad de inicio y el tipo de MG, con una edad superior en la MGG con una diferencia de edad de 17 años. Encontramos por tanto dos grupos de pacientes con MG, uno formado mayoritariamente por mujeres jóvenes y formas generalizadas y otro de mayor edad constituido por varones y mujeres (mayor número de varones que de mujeres) en el que predominan las formas oculares. Por tanto, si consideramos ambos sexos juntos, encontramos dos grupos de

edad de mayor prevalencia, de 20 a 30 años (mujeres con MGG) y 60-70 años (varones con MGO),

El porcentaje de MGO en las diferentes series es muy variable , con cifras muy bajas en algunos estudios como el 5,1% de Almeida (157), en el que se podría pensar en un sesgo de identificación de casos oculares más leves, cifras intermedias como el 15% de Pedersen (147), hasta cifras tan elevadas como el 67,4% del estudio de Huang en el sur de China , si bien en este último caso se trataba de MG iniciales por lo que cabe la posibilidad de que muchos de ellos se generalizaran posteriormente en los primeros años de evolución. (158) En general el porcentaje está alrededor del 25-30%. En la serie actual se sitúa en el 29,7%, dentro de la media de las frecuencias más habituales.

5. GRAVEDAD DE LA ENFERMEDAD

Para clasificar la gravedad de los pacientes se utilizó la clasificación de Osserman. Esta clasificación es la más utilizada por ser sencilla y tener una buena correlación con la situación funcional. En los últimos años se han propuesto otras clasificaciones como la QMGS (*Quantitative Myasthenia Gravis Scale*) de la *Myasthenia Gravis Foundation* (159)

Esta clasificación tiene la ventaja de tener una muy buena concordancia interobservador y es el mejor indicador del estado clínico de los pacientes, pero tiene el inconveniente de ser mucho más laboriosa y de precisar un aparataje para su realización (espirómetro, cronómetro, vasos y agua, goniómetro y dinamómetro). Por ello, en la mayoría de los estudios epidemiológicos, se utiliza la clasificación de Osserman (160).

El grupo de pacientes detectados en la Marina Baixa no es muy diferente, en cuanto a gravedad inicial, de otros descritos en la literatura, aunque también encontramos diferencias importantes con otros estudios. La procedencia de los casos es fundamental a la hora de interpretar este

aspecto, dependiendo de si la serie procede de un registro de ingresos hospitalarios o si es un estudio poblacional. Hay que tener en cuenta que puede haber sesgos por ejemplo, si la serie es de pacientes a los que se valora para timentomía, en los que el estado funcional suele ser más grave (161, 162).

TABLA 15. COMPARACIÓN DE LA GRAVEDAD DE LA MG

(*Serie de pacientes que iban a ser sometidos a timentomía).

Estudio	Año	Localización	Grado de Osseman				
			I	IIA	IIB	III	IV
Guidetti	1998	Reggio Emilia, Italia	36,8%	33,3%	21,0%	8,8%	0%
Gómez-Fernández	2000	La Habana, Cuba	42,4%	34,6%	17,3%	0%	5,7%
Shrager*	2006	Pennsylvania USA	21%	A+B 39%		28%	12%
Díaz	2012	Marina Baixa (Alicante), España	30%	19%	32%	16%	3%

6. MIASTENIA ASOCIADA A TIMOMA Y TIMECTOMÍA.

De los pacientes con MG estudiados, 16,2% tenían un timoma. Solo en uno el diagnóstico de timoma precedió al de MG. El porcentaje de pacientes con MG en los que se detecta esta patología varía entre el 10-20 % en la mayoría de los estudios (tabla 13). A todos lo pacientes estudiados por MG se les realizó un tomografía computerizada del tórax para valorar la presencia de dicha tumoración y, en caso de detectarla, fue indicación

absoluta de timectomía independientemente del tipo de miastenia y de su estadio funcional.

En general se acepta que los pacientes con timoma tienen un peor pronóstico a largo plazo que los que no lo tienen, a pesar de que la timectomía erradique por completo la neoplasia. En el estudio de Robertson (154), los pacientes con mejor pronóstico fueron aquellos jóvenes, con MGG a los que se les había practicado timectomía pero que no tenían timoma.

Pero no en todos los casos los estudios llegan a la misma conclusión, en algunos de ellos la evolución de los pacientes con timoma no difiere de la de los pacientes con MG sin timoma timectomizados y de igual gravedad inicial medida por la clasificación de Osserman modificada y, por tanto, no consideran la presencia de timoma como un factor determinante de mal pronóstico (163).

En nuestro caso, los pacientes con timoma tenían una enfermedad más grave y un peor pronóstico final. Este dato se ha recogido en numerosos estudios previos (152) y coincide con el resultado del estudio actual, en el que los pacientes que previamente tenían timoma estaban integrados en el grupo de peor pronóstico final (estadios IIB y superiores de Osserman)

7. DIAGNÓSTICO

A. Estudio neurofisiológico.

En la mayoría de los laboratorios de neurofisiología se realiza el ENF básico consistente en la estimulación repetitiva a frecuencia baja y el estudio de monofibra o jitter. El primero de mayor especificidad y el segundo mucho más sensible (87, 97), tanto, que para muchos autores la negatividad del EMF, aunque no descarta con absoluta seguridad una MG, al menos permite afirmar que es tan leve que no precisaría tratamiento (95). En nuestros pacientes se realizaba el estudio de estimulación repetitiva y, en caso de ser negativo, el EMF. Considerando las dos técnicas, el 86,5% de los estudios

fue patológico. Los estudios negativos (13,5%) eran casos en los que se realizó sólo la ER por problemas técnicos relacionados con el laboratorio o por la falta de colaboración del paciente para realizar el EMF. Hay que tener en cuenta que este estudio es muy laborioso y precisa de una gran colaboración por parte del paciente para poder ser llevado a cabo. Este porcentaje de estudios positivos es alto en los pacientes de la Marina Baixa y, aunque el porcentaje de estudios normales en la MGG fue superior que en la MGO, el bajo número de estudios negativos no permite relacionar este resultado con el tipo de miastenia.

En cualquier caso, hay que destacar que la combinación de la ER con el estudio de MF permite hacer el diagnóstico de patología de la placa neuromuscular en la gran mayoría de los casos (162).

B. Anticuerpos

El porcentaje de pacientes en los que no se detectan AC ARACH es variable según las series, pero oscila entre un 10 y un 20% de los casos. En la serie actual este porcentaje es del 23,5% de los casos. Dentro de los pacientes seronegativos hay que distinguir los que tienen AC antiMuSK y los que no los tienen. Los doblemente negativos tienen unas características clínicas y pronóstico que no difiere mucho de los pacientes con AC ARACH; este es el caso de nuestros pacientes seronegativos (164). Sin embargo, los antiMuSK positivo tienen, en general, un perfil característico como es la ausencia de timoma, mala respuesta a anticolinesterásicos y a IS, buena respuesta a corticoides y un patrón de debilidad de predominio bulbar y cervical con atrofas de musculatura facial en incluso fasciculaciones en algunos casos (61).

La mayoría de nuestros pacientes negativos para RACh también lo eran para AC anti MuSK. No en todos los casos se solicitó la detección de AC anti MuSK; no se hizo en pacientes seronegativos con sintomatología poco grave y buena respuesta al tratamiento. Por el contrario, en los pacientes seronegativos con sintomatología más grave y/o mala respuesta a

tratamiento anticolinesterásico o inmunosupresor sí se solicitaron, pues en ellos la presencia de estos anticuerpos tendría implicaciones a la hora de decidir tratamientos especiales como sería el caso de algunos anticuerpos monoclonales (62).

8. TRATAMIENTO.

A. Timectomía.

El papel de la timectomía en el tratamiento de la MG no relacionada con timoma es muy discutido. La experiencia personal de los neurólogos que tratan la enfermedad es que mejora el pronóstico de los pacientes a medio y largo plazo. Esto se basa en estudios observacionales de pocos pacientes, pero en realidad no hay estudios aleatorizados que demuestren su utilidad (165). En un estudio de casos y controles realizado en Méjico por Téllez y colaboradores se concluye que hay una buena respuesta a la timectomía en el 69% de los casos, pero se destaca la importancia como factores pronósticos la edad de los pacientes y el grado de Osseman antes de la cirugía (166).

En nuestro centro la indicación de timectomía se realiza si el paciente tiene una edad inferior a 55 años y una MGG, pero también si se trata de una MGO en paciente menor de la edad citada con mala respuesta a tratamiento médico. Un total de 10 pacientes con MG sin timoma fueron timectomizados (27%). Si incluimos a los pacientes con timoma este porcentaje aumenta a algo más del 40%, dato similar a los recogidos en series previas (tabla 13). No se pudo demostrar una mejor evolución a largo plazo de los pacientes con MG sin timoma timectomizados respecto a los no intervenidos, pero este dato se debe interpretar con cautela, pues no se trata de un procedimiento aleatorizado sino que los pacientes timectomizados eran aquellos que tenían una forma clínica de MG más severa y existe por tanto un sesgo de selección.

B. Tratamiento farmacológico:

a) Piridostigmina

Tres cuartas partes de los pacientes utilizaban piridostigmina de forma ocasional o continuada. Muchos de ellos solamente lo precisaban de forma puntual, ante una actividad física superior a la normal. Este sería el caso de muchos pacientes en estadio I de Osserman o del grupo de los considerados asintomáticos. Este dato, aparte de las implicaciones terapéuticas, es importante porque es el tratamiento de algunos pacientes con formas más leves que podrían no estar en seguimiento en Neurología por la escasa gravedad de sus síntomas y la informatización completa de las prescripciones permitió identificar a estos pacientes.

b) Corticoides

Los corticoides son los fármacos modificadores de la enfermedad más antiguos utilizados en la MG. A pesar de la generalización de su uso, no hay datos claros sobre su utilidad, ni acuerdo sobre las dosis y forma de administración. En una revisión de ensayos clínicos aleatorizados y doble ciego realizados con estos fármacos hasta el año 2005 realizada por la fundación Cochrane (167), se concluye que los resultados obtenidos por los ensayos no permiten afirmar una superioridad frente a placebo, azatioprina o inmunoglobulinas intravenosas en tratamientos a corto plazo y que la evidencia para su uso se basa en estudios observacionales y opiniones de expertos. Las guías europeas de tratamiento de la MG recomiendan los corticoides como primera opción terapéutica; en el caso de que este se deba mantener crónicamente se recomienda asociar azatioprina (168).

Además, tampoco está completamente aclarada la dosificación de los mismos, las pautas de descenso o incluso el régimen diario frente al de días alternos. Aunque muchos especialistas que utilizan estos fármacos propugnan el uso a días alternos, algunos estudios apuntan a que el dato más importante para la aparición de efectos secundarios como la diabetes o

el aumento de riesgo vascular o la osteoporosis dependen más de la dosis total y duración que del régimen de administración (169).

A pesar de todos estos aspectos no aclarados, en los pacientes con MG que no logran un buen control sintomático con piridostigmina, la norma es iniciar tratamiento corticoideo. La forma más habitual es la dosis oral de 1 mg/kg diarios hasta conseguir una remisión de los síntomas y luego iniciar un descenso lento y paulatino. Cómo realizar este descenso, a qué velocidad y si se realiza en régimen diario o a días alternos es muy variable, pero el objetivo es llegar a dosis bajas de 10 a 5 mg/día (o su equivalente en dosis a días alternos). Algunos autores propugnan un tratamiento inicial más agresivo, con dosis altas de metilprednisolona (generalmente combinada con plasmaféresis o inmunoglobulinas) para continuar luego con dosis orales bajas (170), pero, hasta la actualidad, no hay datos que permitan decir que un régimen es superior a otro en eficacia o en prevención de efectos secundarios.

En la serie de pacientes de este trabajo, se habían tratado con prednisona el 73% de los pacientes, pero en el junio de 2012 solo un 10,8% de los pacientes seguían bajo este tratamiento. Eran un total de 4 pacientes, dos de los cuales, recibían tratamiento combinado con IS. El resto, o bien habían mejorado lo suficiente como para suprimir el tratamiento inmunomodulador, o bien se había logrado un buen control con IS y se había suspendido la prednisona. Los dos pacientes que mantenían el tratamiento corticoideo como monoterapia lo hacían a dosis bajas (15 mg o menos de prednisona al día). La media de dosis obtenida en este estudio es relativamente alta; esto se debe a que dos de los pacientes se encontraban en el momento de recogida de los datos, en una fase de agravamiento sintomático por lo que se había aumentado la dosis (1 mg/kg/día).

Se puede decir que se ha utilizado una modalidad de tratamiento en el que se favorece el uso de IS frente al de corticoides, la elección de esta opción se basó en la elevada frecuencia de efectos secundarios de los corticoides a largo plazo y en la buena respuesta de los pacientes al

tratamiento IS que permitió la supresión de corticoides.

c) Inmunosupresores.

El uso de IS es una estrategia de tratamiento cada vez más usada en los pacientes con MG. Se utilizan tanto inmunosupresores poco selectivos (azatioprina, ciclofosfamida, micofenolato) como otros que tienen un mecanismo más selectivo (ciclosporina A o tacrolimus) (171), la elección dependerá de las características del paciente, del perfil de efectos secundarios del fármaco y también de la experiencia de manejo del mismo por el clínico.

En el año 2007, una revisión de la fundación Cochrane de los ensayos realizados con estos fármacos en MG (172) concluía que ni azatioprina, ni micofenolato ni tacrolimus solos o en combinación, habían demostrado utilidad, si bien la evidencia que apoyaba esta afirmación era muy limitada. También concluían que algunos ensayos con un número reducido de pacientes, permitían decir que la ciclosporina A (asociada o no a corticoides) y la ciclofosfamida asociada a corticoides, mejoraban significativamente la MGG. En cualquier caso, la recomendación era diseñar ensayos más amplios y bien diseñados para valorar estos tratamientos.

La azatioprina es el inmunosupresor más utilizado en el tratamiento de la MG (120, 121), aunque los ensayos realizados son de un número bajo de pacientes y las conclusiones controvertidas, suele ser el primer IS que se plantea en los pacientes que precisan un tratamiento con corticoides prolongado. Esta elección se basa en las recomendaciones de las sociedades internacionales (168) y también porque los neurólogos, para los que en general el manejo de IS es poco habitual, ven en este fármaco un IS con una posibilidad menor de efectos secundarios respecto a otros (173, 174).

Tiene la desventaja de tener un inicio de acción lento y precisar más de 6 meses de tratamiento para ser plenamente eficaz. Entre los efectos secundarios más graves hay que destacar la aplasia medular y la posibilidad

de inducir neoplasias. De los pacientes incluidos en el estudio actual, 13 lo tomaban en la fecha de cálculo de prevalencia, pero 10 habían sido tratados con el mismo previamente. El tratamiento se comenzaba con dosis bajas y se calculaba la dosis máxima tras determinar la actividad de la tiometil-purín-transferasa con el fin de minimizar el riesgo de aplasia medular (175). Se realizaban controles analíticos al mes y luego cada tres meses en el primer año. En caso de que en un año la respuesta no fuera la esperada en cuanto a mejoría del estado funcional o reducción de corticoides, o aparecieran efectos secundarios de importancia (esto fue así en 10 casos), se realizaba el cambio a otro IS. Finalmente el resultado fue bueno en un porcentaje importante de los pacientes y por ese motivo era el tratamiento que continuaban algo más del 55% de los pacientes que tomaban IS. Los efectos secundarios fueron poco frecuentes, cabe destacar un caso de pancitopenia sin repercusión clínica que obligó a suspender el tratamiento, un caso de queratosis cutáneas de repetición y un carcinoma basocelular no complicado que se resolvió con exéresis del mismo (en un paciente que no quiso volver a tomar corticoides y en el que se optó por seguimiento dermatológico estrecho) y un tercer caso de herpes zóster de repetición que se trató con antivirales.

Un problema que se plantea en los casos en los que hay que retirar el tratamiento es el relacionado con el efecto lento de la azatioprina. En los pacientes en los que se inició tratamiento y hubo que cambiarlo, se realizó un periodo de lavado de al menos tres meses durante los cuales el paciente se mantuvo con tratamiento corticoideo y, en caso de ser necesario, IG iv. Tras realizar un hemograma de control se iniciaba el siguiente IS que habitualmente era ciclosporina A o bien micofenolato.

El micofenolato se ha postulado, en los últimos años, como la segunda opción de tratamiento IS en los pacientes con MG (176). Los estudios con micofenolato mofetilo han dado resultados controvertidos; algunos autores han conseguido buenos resultados respecto a la remisión de la enfermedad

asociado o no a corticoides, con una mejoría del 80% de los casos a los 6 meses de tratamiento y a dosis inferiores a las utilizadas para otras patologías como el trasplante renal, por lo que mantienen que su uso tiene una evidencia al menos clase IV (124). Una de las limitaciones de su uso es la aparición de complicaciones infecciosas (177). De los pacientes pertenecientes a la serie actual, 6/20 recibían este tratamiento y en dos casos más se había intentado y retirado por ineficacia, es decir, la respuesta fue satisfactoria en el 75% de los pacientes en los que se comenzó dicho tratamiento. Tiene como ventaja un efecto más rápido que la azatioprina y la incidencia de efectos secundarios fue baja. Sólo hubo una complicación grave que fue una fiebre de origen desconocido de muy difícil diagnóstico y que se debía a una leishmaniasis visceral solo detectada tras biopsia renal. Hay que destacar que el paciente que presentó esta complicación recibía además corticoides y que esto aumenta considerablemente la inmunosupresión. Además se trataba de un caso en el que había fracasado previamente el tratamiento con azatioprina y ciclosporina y que había requerido tratamientos de rescate como inmunoglobulinas intravenosas y plasmaféresis. Este paciente tuvo una excelente respuesta al tratamiento con anfotericina liposomal que se mantuvo durante un año y que en la actualidad mantiene el tratamiento con micofenolato como monoterapia con sintomatología leve (estadio IIA Osseman).

El tercer fármaco IS por frecuencia de uso fue la ciclosporina A, tras iniciarla en 7 pacientes, solo 4 se mantuvieron con el mismo por considerar que tenían una buena respuesta y de ellos solo 2 en monoterapia. A pesar de que es un fármaco que se reconoce como eficaz por entidades como la fundación Cochrane y por trabajos de varios autores (123, 179, 179), su perfil de efectos secundarios, sobre todo la posibilidad de afectar a la función renal, las infecciones oportunistas y la neurotoxicidad, hacen que su uso sea más restringido. Si lo consideramos como fármaco de segunda línea tras la azatioprina, la elección de la ciclosporina A frente a micofenolato podría basarse en la presencia de factores pronósticos de buena respuesta y la

ausencia de condiciones que se pudieran agravar por el tratamiento como la hipertensión arterial o la insuficiencia renal. Se han considerado como factores pronósticos de buena respuesta a los inhibidores de la calcineurina (la ciclosporina pertenece a este grupo de fármacos) un inicio precoz del tratamiento con el fármaco y la presencia de timoma (180).

Se reservó este fármaco para casos de mayor gravedad. Fue el de mayor uso en terapia combinada y el control de la dosis se realizó mediante niveles sanguíneos, manteniéndose estos en el rango bajo del intervalo terapéutico (entre 100-150 ng/dl), que es inferior a las concentraciones séricas diana usadas para tratamiento de los pacientes transplantados (superior a 300 ng/dl). El único caso de efecto secundario grave fue la presencia de una toxoplasmosis retiniana que se resolvió con antibioterapia y con la retirada del tratamiento. Tras su resolución y de acuerdo con el oftalmólogo responsable, se reintrodujo la ciclosporina pero recidivó (sin síntomas asociados en esta ocasión) y se retiró definitivamente.

En resumen se puede decir que se seleccionó para casos más graves y que tuvo que ser retirada en un porcentaje elevado de casos.

El tacrolimus es uno de los IS que se han utilizado en los pacientes de nuestra serie para el tratamiento de la MG, hay series de casos publicados que apoyan su utilidad para inducir la remisión clínica en pacientes con MG y como agente ahorrador de corticoides (125). Su acción se ejerce mediante la inhibición de la función de la interleucina 2, es por tanto un IS de acción más selectiva. Se recomienda como un fármaco útil en algunos casos de MG, y existe una experiencia a medio plazo que lo avala como ahorrador de corticoides (181), pero los ensayos clínicos realizados no siempre han demostrado esta eficacia (182, 183).

La experiencia en esta serie es anecdótica pues solo se utilizó en un caso en el que había fracasado el tratamiento previo con ciclosporina y azatioprina.

Como resumen del tratamiento IS utilizado se podría decir que, en los casos en que el tratamiento con corticoides se prolonga en el tiempo o no se puede reducir a dosis inferiores a 15 mg al día, se inició tratamiento con azatioprina. En el caso de fracaso del tratamiento se optaba por un IS de segunda línea que era micofenolato o ciclosporina (este para casos más graves) y solo en una ocasión se optó por tacrolimus. En los casos en los que se combinaron los IS, se tuvo en cuenta el mecanismo de acción de los mismos combinando uno con efecto antimetabolito (azatioprina o micofenolato) con uno de mecanismo más selectivo (ciclosporina o tacrolimus). Ningún paciente fue tratado con rituximab, la experiencia de casos de MG refractaria es prometedora respecto a la posibilidad de obtener una buena respuesta cuando otros IS han fracasado. El paciente excluido de la serie final por pertenecer a un área de salud diferente sí fue tratado con este anticuerpo monoclonal con una tolerancia excelente y buen resultado en cuanto ahorro de corticoides. Aunque en un estudio transversal no se pueden determinar relaciones de causalidad, el buen pronóstico de esta serie de pacientes se podría atribuir, entre otros posibles factores, a un amplio uso de fármacos IS frente a los corticoides.

d) Tratamientos especiales: Inmunoglobulinas y plasmaféresis.

Las inmunoglobulinas intravenosas están indicadas como tratamiento de las exacerbaciones de la MG con un nivel de evidencia A (184). Inducen en los pacientes una respuesta relativamente rápida y su uso en situaciones de agravamiento ha permitido evitar muchas crisis miasténicas e ingresos en Unidades de Cuidados Intensivos por este motivo.

Hay estudios realizados con IGiv desde hace más de 30 años (38) y la respuesta a las mismas se calcula en más del 70% de los casos. Esta respuesta también se observa en los pacientes en los que el tratamiento se plantea como terapia continuada intermitente y no solo para los agravamientos (37, 38, 39), con una eficacia elevada, comparable o incluso superior a otras alternativas terapéuticas. La dosificación y los intervalos de

administración son variables, se busca la dosis mínima eficaz y el intervalo máximo. El inconveniente fundamental de este tratamiento, aparte de la administración intravenosa que supone una administración en medio hospitalario, es el coste. El precio aproximado por 10 gramos de IGiv es de cerca de 400 €, es decir, para un paciente en el que se pauten una dosis de 140 gramos el precio sería superior a 5.000 € por cada tratamiento. Si tenemos en cuenta que un paciente puede precisar varias dosis anuales, el coste anual llegaría en la mayoría de los casos a superar los 20.000-25.000€.

Solo un paciente se mantenía en régimen de tratamiento regular con IG iv. Se trataba de un caso de MG generalizada que además recibía tratamiento corticoideo y con fracaso del tratamiento con los diferentes IS utilizados. En este paciente, debido al perfil clínico, se solicitaron los AC antiMuSK, que fueron negativos. En otros 6 pacientes se habían administrado IG iv a lo largo del tiempo de seguimiento, en todos ellos por síntomas bulbares, respiratorios o dificultad para la deambulación. La respuesta clínica fue favorable en casi todos los casos y no hubo efectos secundarios de relevancia.

En el Hospital Marina Baixa no se dispone de plasmaféresis, por este motivo en los casos de agravamiento citados se optó siempre por el tratamiento con IG iv ya que diversos estudios concluyen que la plasmaféresis y las IG iv son tratamientos de similar eficacia tanto en la MG como en otras patologías neurológicas inmunomediadas en las que el factor humoral es importante en la fisiopatología (185, 186). Solo se realizaron 5 tratamientos con plasmaféresis y se llevaron a cabo en otro centro, en la mayoría de los casos en relación con el procedimiento de timectomía. Solo un paciente con MG y antecedente de timoma precisó plasmaféresis por un agravamiento que no respondió a tratamiento con IG iv.

La experiencia de ambos tratamientos en los pacientes de este trabajo es muy buena, con gran eficacia de los mismos y sin apenas efectos

secundarios. Son tratamientos muy útiles y que se deben administrar de forma relativamente precoz para evitar crisis miasténicas.

9. INGRESOS HOSPITALARIOS

Solo dos pacientes tuvieron que ingresar , en una ocasión cada uno de ellos, por crisis miasténica durante los tres años desde la puesta en marcha de la consulta de enfermedades neuromuscular. Otros dos habían ingresado por síntomas iniciales que llevaron al diagnóstico de miastenia.

Este número bajo de ingresos se debe a la accesibilidad de los pacientes a la atención neurológica y la amplia disponibilidad del tratamiento en régimen de Hospital de Día. Los pacientes seguidos en la consulta tenían el teléfono de contacto directo con la misma en la que una auxiliar adiestrada en esta patología atendía la llamada de lunes a viernes de 8 a 15 horas. Se indicaba a los pacientes que si tenían un empeoramiento relacionado con la enfermedad debían contactar y se gestionaba una visita en el plazo más breve posible (habitualmente 24-48 horas) con el neurólogo responsable que adoptaba la medida terapéutica oportuna que podría ser ajuste del tratamiento oral o bien pautar tratamiento en Hospital de Día. Los dos casos que requirieron ingreso fueron el de una paciente con terapia IS combinada y aparición de disnea en la que coexistía una insuficiencia cardíaca y en la que, por tanto, había que tratar las dos patologías y en la que el tratamiento con IGiv podía agravar la insuficiencia cardíaca. En el otro paciente coexistía una infección respiratoria no neumónica lo que también hacía recomendable el control hospitalario.

Como conclusión se puede afirmar que la mayoría de los casos se pueden manejar en régimen ambulatorio, sobre todo si el tratamiento se inicia antes de que la situación clínica sea tan grave como para precisar apoyo respiratorio.

10. PRONÓSTICO.

De los pacientes estudiados, solamente dos mantenían un estado funcional malo (5,4%), el resto tenían una clínica generalizada leve (21%), síntomas oculares exclusivamente (27%) o estaban asintomáticos o con síntomas mínimos (46%). Cuando los estudios no son de base poblacional sino series hospitalarias, quirúrgicas o de casos bajo determinado tratamiento, el resultado del estado funcional final viene determinado por la selección de estos pacientes. La situación funcional en otras series publicadas en estudios poblacionales son las que realmente reflejan cual es la situación real de los pacientes tras los tratamientos actuales de la MG. En el estudio de Montomoli (156) el porcentaje de pacientes asintomáticos o con síntomas solamente oculares llega al 60% y solo un porcentaje muy pequeño se mantiene en estadio III.

Comparar estos resultados con nuestra serie es difícil, por problemas metodológicos, pero se puede intuir que nuestra estrategia de tratamiento, basada en un tratamiento en el que predominan los IS y en la que se manejan las complicaciones precozmente, de forma ambulatoria y directamente por el neurólogo ofrece unos buenos resultados.

11. MORTALIDAD

Se considera que la mortalidad de la MG es baja, en el estudio de Guidetti de 1998 es de 1 caso /millón habitantes y año (152) . En el tiempo de seguimiento de los pacientes solo hubo un caso de fallecimiento que estuvo causado por complicaciones de un timoma invasivo que había sido tratado tres años antes con radio y quimioterapia pero que había recidivado. Cuando un paciente con MG llega a precisar asistencia en una Unidad de Cuidados Intensivos, la

mortalidad es alta. En un estudio publicado recientemente en el que se analiza la mortalidad en dichas unidades para diversas patologías neurológicas durante 10 años en Reino Unido, se obtienen unas cifras de mortalidad para la MG de 8.7 % en la UCI y un 22 % en pacientes ingresados en salas de hospitalización. (187). Pero los avances terapéuticos de los últimos años permiten, además de un mejor tratamiento del pacientes neurológico crítico, evitar la situación de insuficiencia respiratoria que lleva a tener que ingresar a un paciente en una situación clínica tan comprometida. El uso precoz de plasmaféresis o de IG iv en los casos de empeoramiento pueden evitar el esta situación.

12. ASISTENCIA EN HOSPITAL TERCIARIO

Casi uno de cada tres pacientes requirió, en algún momento de su proceso diagnóstico o terapéutico, precisó una valoración en una unidad especializada en patología neuromuscular. En concreto los pacientes del Hospital Marina Baixa se remitían al Hospital La Fe de Valencia. En muchos casos se hacía para completar el estudio neurofisiológico. Posiblemente, la posibilidad de poder recurrir a un laboratorio de neurofisiología para casos más complejos o con estudios previos negativos, es el factor que ha posibilitado obtener un 100% de ENF positivos.

También se recurrió a dicha unidad para decisiones terapéuticas sobre asociación de IS y otros aspectos de pacientes con mala respuesta.

Todos los pacientes realizaban el seguimiento habitual en nuestro hospital a pesar de la visita ocasional o regular a dicha unidad. La colaboración con unidades de amplia experiencia en la patología permite optimizar el tratamiento de los pacientes con MG.

13. SITUACIÓN LABORAL

En junio de 2012 solo un 51% de los pacientes estaban en situación laboral activa. Los que se encontraban en situación de incapacidad laboral temporal o definitiva por causa de la MG (21,6%) eran casos de MGG con enfermedad moderada o grave, aunque también se incluían tres casos (16,7%) de pacientes con debilidad leve. Entre los pacientes activos laboralmente, solo la mitad realizaban un trabajo a tiempo completo, el resto realizaban trabajos por horas (limpieza doméstica y otros) o estaban en situación de desempleo.

Los pacientes con MG, a pesar de lograr una buena situación funcional, tienen dificultades para adaptarse a la jornada habitual convencional que suele consistir en ocho horas continuas. Esto hace que, en una situación económica y laboral como la actual, el hecho de precisar una adaptación del horario les coloque en una posición de desventaja a la hora de ser seleccionados para un trabajo o de mantenerlo.

14. LÍNEAS FUTURAS DE INVESTIGACIÓN.

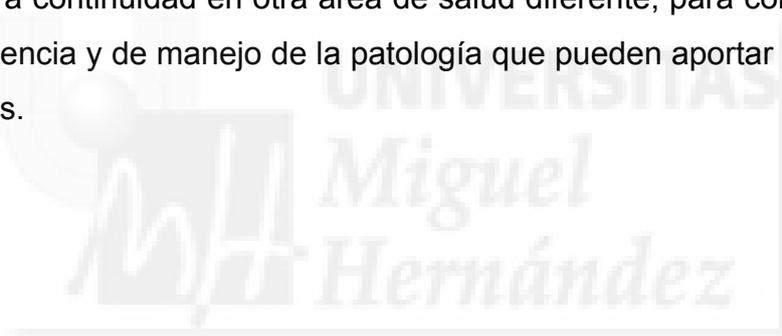
Lo que debe preceder siempre a la realización de un trabajo científico es una pregunta, en este caso cuál es la magnitud y las características de un problema de salud. Pero tan importante como esto es si el haberlo realizado tiene alguna consecuencia positiva para el conocimiento científico en general, para la actividad de las personas que lo han realizado y, en el caso de ser médicos clínicos, lo más importante, para los pacientes que atendemos a diario. Y en este sentido, hay que trasladar a la práctica varios aspectos relevantes.

El primero sería el de la correcta codificación de las patologías en la historia electrónica, que nos permitirá conocer mejor la epidemiología de las enfermedades que tratamos. En segundo lugar la importancia de organizar y coordinar la atención de esta patología en la que la detección y tratamiento

precoz de un empeoramiento puede evitar complicaciones tan graves como una insuficiencia respiratoria y evitar gastos directos e indirectos, como una estancia en Cuidados intensivos o la necesidad de un cuidador.

Debemos profundizar en el conocimiento de los fármacos inmunosupresores para hacer una buena adecuación a esta patología en particular y a las características de los pacientes. Finalmente, es importante valorar la posibilidad de integración al mundo laboral de estos pacientes, muchos de ellos en edad productiva, mediante la optimización del tratamiento y, en caso de precisarlo, mediante la adaptación del puesto de trabajo.

Aunque actualmente ya no desempeño mi trabajo como neuróloga en la Marina Baixa, este estudio ha supuesto la apertura de una línea de trabajo que tendrá continuidad en otra área de salud diferente, para comparar datos de prevalencia y de manejo de la patología que pueden aportar conclusiones relevantes.







CONCLUSIONES



VIII. CONCLUSIONES

1. La prevalencia de la miastenia gravis en el área de salud de la Marina Baixa es de 186,6 casos por millón de habitantes. Esta es una cifra de prevalencia elevada, teniendo en cuenta los estudios poblacionales realizados hasta la fecha.

2. El uso de la historia clínica electrónica y la informatización de la prescripción farmacéutica, si son completas, permiten la identificación de los casos de patologías de baja prevalencia y de codificación diagnóstica y tratamiento específico.

3. Las características demográficas de la MG en la Marina Baixa se ajusta a las descritas previamente con una distribución bimodal de la edad de inicio, con predominio de mujeres en edades más jóvenes y un mayor porcentaje de varones en las formas tardías, siendo la MGO un 30% de las formas clínicas. Un 16% de los pacientes con MG tienen un timoma asociado. Son los pacientes con mayor gravedad clínica y peor pronóstico funcional. Se somete a timectomía a un tercio de los pacientes. Su pronóstico funcional no difiere del de los pacientes no timectomizados.

4. El estudio neurofisiológico es un herramienta diagnóstica de máxima utilidad y el porcentaje de pacientes seropositivos es cercano al 80%.

5. Tras el tratamiento sintomático con piridostigmina, los fármacos más utilizados fueron los inmunosupresores. La incidencia de efectos secundarios relevantes fue del 25%, aunque todos ellos se pudieron manejar adecuadamente con ajustes terapéuticos. Las inmunoglobulinas intravenosas constituyen un tratamiento eficaz y con muy buena tolerancia que se indica, fundamentalmente, para periodos de agravamiento de los síntomas.

6. El pronóstico funcional de los pacientes es bueno, sólo un 5% de los pacientes permanecen en una mala situación funcional con las estrategias de tratamiento empleadas. Entre ellas, el uso amplio de inmunosupresores. El acceso rápido a la consulta especializada y la disponibilidad de tratamientos en régimen de hospital de día pueden, además, evitar los ingresos hospitalarios por miastenia gravis. A pesar de un pronóstico funcional aceptable, la integración en el mercado laboral de los pacientes con miastenia gravis dista mucho de ser buena.





BIBLIOGRAFÍA



BIBLIOGRAFÍA

1. Willis T. De Anima Brutorum. Oxford, England: Theatro Sheldodiano. 1672: 404-6.
2. Samuel Pordage. En: The London Practice of Physick. London, England. 1683.
3. Guthrie L. Myasthenia Gravis in the seventeenth century. Lancet 1903;1:312-352
4. Hughes T. The early history of myasthenia gravis. Neuromuscul Disord. 2005;15(12):878-86.
5. Wilks S. Cerebritis, histeria and bulbar parálisis as illustrative of arrest of function of the cerebrospinal centres. Guy's Hospital Report 1877; 22: 7-55.
6. Erb W. Zur casuistik der bulbaren lahmungen. (3) Ueber einen neuen, wahrscheinlie bulbaren symptomencomplex. Archiv fur Psychiatrie und Nerven krankheite 1879; 9: 336-350.
7. Openhein H. Ueber einen fall von chrnischer progressive bulbar paralyse ohne anatomischen befund. Virchows Arch Fur Pathologische Anatomie und Physiolgje 1887;180: 522-530.
8. Eisenlohr C. Ein fall von ophthalmoplegia externa progresssive und finales bulbar parlysemit negativen sections-befund.Neurol Centralbl 1887;6:337-390.
9. Shaw L. A case of bulbar paralysis without structural changes in the medula. Brain 1890;13:96-8.
10. Hoppe HH. Ein Beitrag zur kenntniss der bulbarparalyse. Berl Klin Wochenschr 1892; 29: 332-335.
11. Jolly F. Uber myasthenia gravis pseudoparalytica. Berliners Klin Wochenschr 1895;32: 1-2.
12. Goldflan S. Ueber einen scheinbar heilbareb bulbarparalytischen symptomen complamit betheiligung der extremitaten. Dtsch Nervenhe 1893;4:312-352.
13. Elliot TK. The inertion of the blader and urethra. J Physiol 1907, 35:367-445, Loewi O. The humoral transmission of nervous impulses. Harvey Lect 1932; 33(8): 218-233.
14. Dale HH, Feldberg W. Chemical transmission at the motor nerve endings in voluntary muscle. J Physiol. 1934; 81:39-40.
15. Dale HH, Fedlberg W, Vogt M. Release of acetylcholine at voluntary motor ner endings. J Physiol 1936; 86: 353-380.
16. Lidsley DB. Myographic and electromyographic studies of Myasthenia Gavis. Brain 1935; 58:470-482.
17. Harvey AM, Masland RL. The electromyogram in Myasthenia gravis. Bulletin of the Johns Hopkins Hospital 1941; 69: 1-13.
18. Oppenheim H: Weiterer beitrag zur lehre von der acuten. Nicht-eitrigengen encephalitis und der poliencephalomyelisis. Deutch Z. Nervenheilk 1899; 15: 1- 26, 18.

19. Lacquer L., Weigert C.: Beitrgezur Lehre von der Erb'schen Krankheit ueber die Erbsch Krankheit (myasthenia gravis). Neurol Zentralblatt, 1901; 20:594-601.
20. Weig ert C. Pathologisch-anatomischer Beitrag zur Erb'schen Krankheit (Myasthenia Gravis). Neurol Zentralb l20:597-601, 1901.
21. Bell EJ. Tumor of the thymus in myasthenia gravis. J Nerv Ment Dis 1917;45:130- 143.
22. Simpson JA. Myasthenia Gravis: a new hyphotesis. Scott Med J 1960; 4:419-436.
23. Patrick J, Lindstrom J. Autoimmune response to acetylcholina receptor. Science 1973; 180:871-872.
24. Engel AG. Lambert EH, Howard FM. Inmune complexes (IgG and C3) at the motor end plate in Myasthenia Gravis: Ultrastructural and light microscopic localitation and electrophysiological correlations. Mayo Clin Proc 1977; 52:267- 280
25. Edgeworth H. A report of progress on the use of ephedrine in the treatment of miasthenia gravis. JAMA 1930;94:1136.
26. Edgeworth H. The effect of ephedrine in the treatment of myasthenia gravis: Second report. JAMA. 1933; 100 (18): 1401. Disponible en: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=242890> [Consulta: 10 de junio de 2013].
27. Muri A. Sur un cas de maladie d'Erb. Arch Ital Biol 1896;25:64-92.
28. Walker MB. Treatment of myasthenia gravis with physostigmina. Lancet 1934;2;1200-1.
29. Keesey JC. Contemporary opinions about Mary Walker: a shy pioneer of therapeutic neurology. Neurology. 1998 Nov;51(5):1433-9.
30. Osserman KE, Kaplan LI, Besson G. Studies in myasthenia gravis. Edophonium chloride (Tensilon) test as a new approach to management. J Mount Sinai Hosp 1953;20:165-172
31. Westerberg Mr, Magee KR, Shideman FE. Effect of tensilon in myasthenia gravis. Neurology 1953;3:302-305.
32. Schwab RS, Timberlake WH,. Pyridostigmine (Mestinon) in the treatment of myasthenia gravis. N Eng J Med 1954;251:271-272
33. Simon HE. Myasthenia gravis: effect of treatment with anterior pituitary abstract. JAMA 1935;104:2065-2066.
34. Bergstrom K, Franksson C, Matel G. The effect of thoracic duct drainage in myasthenia gravis. Eur Neurol. 1973;9:157-167.
35. Pinching AJ, Peters DK, Newson-Davis J. Remission of myasthenia gravis following plasma exchange. Lancet 1976;2:1373.
36. Gajdos PH, Outin H, Elkaharrat D, Burnel D. High Dose of gammaglobulin for myasthenia gravis. Lancet 1984;406.
37. Arsura E. Bick A, Brunner N, Namba T, Grob D. High Dose intravenous inmunoglobulin in the management of myasthenia gravis. Arch Intern Med 1986;146:1365-1386
38. Fort JM, Ponseti JM, Altas dosis de globulina gamma intravenosa en el tratamiento de la

- miastenia gravis. *Med Clin* 1988;91:325-328.
- 39 Edan G, Landgraf F,. Experience with intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis: a review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57:55-56.
- 40 Blalock A., Mason MF, Morgan HJ. Myasthenia gravis and tumors of the thymic region: Report a case in which the tumor was removed. *Ann Surg* 1939, 110: 554- 561.
- 41 Blalock A. Thymectomy in the treatment of myasthenia gravis: report of twenty cases. *J Thorac Surg* 1944;13:316-339
- 42 Keynes G. The surgery of the thymus gland. *Brit J Surg* 1946;33:201-214.
- 43 Keynes G. The results of thymectomy in myasthenia gravis. *Br Med J* 1949;2:611-616.
44. Eaton LM, Clagett OT. Thymectomy in the treatment of myasthenia gravis: results in seventy-two cases compared with one hundred and forty-two control cases. *JAMA* 1950;142:963.
45. Eaton LM, Clagett OT. Present status in the treatment of myasthenia gravis. *Am J Med* 1955;19:703
46. Buckingham JM, Frank M, Howard. The value of thymectomy in myasthenia gravis. A computer-Assisted Matched study. *Ann Surg* 1976;184:453-457.
47. Sollerías V, Galofré M. Timectomía en la miastenia gravis. *Barcelona quirúrgica* 1965;9;295-297.
48. Crile G. Thymectomy through the neck. *Surgery* 1966;59:213 Papatestas AE, Genkins G, Kornfeld P, Horowitz S, Kark A. Transcervical thymectomy in myasthenia gravis. *Surg Gynecol Obstet* 1975;140:535-540.
- 49 Papatestas AE, GenkinsG, Kornfeld P. Effects of thymectomy in myasthenia gravis. *Ann Surg* 1987;206:79-78
- 50 Masaoka A, Monden Y, Seike Y. Reoperation after transcervical thymectomy in chronic refractory myasthenia gravis. *Neurology* 1191;41:923-924. Miller RG, Filler-51 Kats A, Kiproff D. Repeat thymectomy in chronic refractory myasthenia gravis. *Neurology* 1982;32:83-85.
51. Kirschner PA. The history of surgery of the thymus gland. *Chest Surg Clin N Am.* 2000;10 (1) :153-65.
52. Cooper JD, Al-Jilahawa AN, Pearson FG. An improved technique to facilitate transcervical thymectomy for myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg* 1988;45:242-247.
53. Kark AE, Kirshner PA. Total thymectomy by the transcervical approach. *Br J Surg* 1971;58:321-326.
54. Takamori M. Structure of the neuromuscular junction: function and cooperative mechanisms in the synapse. *Ann N Y Acad Sci.* 2012 Dec;1274:14-23
55. Stanley, Feldman; Debra, Schwinn; Ronald, Miller. *Atlas of Anesthesia, Volume 2,*

Chapter 8. En: <http://www.univadis.es/var/merck/storage/images/media/springer-healthcare/image/2-aca0201-08-007.jpg/1610098-2-eng-GB/2-ACA0201-08-007.jpg_dt_slide.jpg> [Consulta: 6 de junio de 2013].

56. Lambert EH, Elmquist D. Quantal components of end plate potentials in myasthenic syndrome. *Ann NY Acad Sci* 1971;183:183-1999.
57. Drachman DB. Myasthenia gravis (review). *N Eng J Med* 1994;330(25): 1797-1810.
58. Fambrough DM, Drachman DB, Famburg S. Neuromuscular Junction un Myasthenia Gravis; decreased acetilcholine receptors. *Science* 1973; 182; 293-295.
- 59 . Spinalle J, Beeson DJ, Kullmann DM. Myasthenia and related disorders of neuromuscular junction. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81 :850-8.
60. Soliven BC, Lange DJ, Penn AS, Younger D, Jaretzki A, Lovelace RE, Rowland LP. Seronegative myasthenia gravis. *Neurology* 1988;38:514
61. Evoli A, Tonali P, Padua L, Lo Monaco M, Scuderi F, Batocchi P, Marino M, Bartoccioni E. Clinical correlatos with anti-MuSK antibodies in generalizad myasthenia gravis. *Brain* 2003;126; 2304-2311.
62. Díaz-Manera J, Rojas-García R, Gallardo E, Juárez C, Martínez-Domeño A, Martínez-Ramírez S, Dalmau J, Blesa R, Illa I. Antibodies to AChR, MuSK and VGKC in patient with myasthenia gravis and Morvan's syndrome. *Nat Clin Pract Neurol.* 2007; 3 (7): 405-10.
63. Zouvelou V, Zisimopoulou P, Rentzos M, Karandreas N, Evangelakou P, Stamboulis E, Tzartos SJ. Double seronegative myasthenia gravis with anti-LRP 4 antibodies .*Neuromuscul Disord.* 2013 Jul;23(7):568-70.
64. Kao I, Drachman DB. Thymic muscle cells bear acetylcholine receptors: possible relation to myasthenia gravis. *Science* 1977;195: 74-75.
65. Vincent A. Unravelling the pathogenesis of myasthenia gravis. *Nat Rev Immunol* 2002; 2: 797-804.
66. Mygland A, Aarli JA, R Matre, N E GilhusJ Ryanodine receptor antibodies related to severity of thymoma associated myasthenia gravis. *Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57: 843-846.
67. Ropper AH, Brown RH. Myasthenia gravis an related disorders of the neuromuscular junction. En Adams and Victor Principles of Neurology 8th Edition. Ed: McGraw-Hill 2005. Pag 1250-1264.
68. Pradas Orozco J. Manifestaciones clínicas y métodos de diagnóstico en la miastenia gravis. En: Diez Tejedor, director. Miastenia y síndromes miasténicos. Manual del

- XVI Congreso Nacional de Neurología. 1994; Barcelona. p. 101- 110.
69. Fernández Gil S, González Hidalgo M, Franco Carcedo C. Sphincter incontinence in myasthenia gravis: study isolated anal sphincter fiber. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998; 107:115.
70. Osserman KE. Clinical Aspects. En : Osserman KE, dr. *Myasthenia Gravis*. New York: Grune & Stratton; 1958. p. 79-80.
71. Engel AG. Síndromes miasténicos conténitos. En: Díaz Tejedor, director. *Miastenia y síndromes miasténicos. Manual el XVI Congreso Nacional de Neurología* . 1994:Barcelona p. 193-198.
72. Engel AG, Nagel A, Wals TJ y cols. Congenital myasthenic síndromes. I Deficiency and short open-time of the acetylcholine receptor. *Muscle Nerve* 1993;16:1284-1292.
73. Uchitel O, Engel AG, Wals TJ y cols. Congenital myasthenic síndromes, II. A syndrome attributed to abnormal interaction of acetylcholine with its receptor. *Muscle Nerve* 1993;1293-1301.
74. Jaretzki A 3rd, Barohn RF, Ernstoff RM, Kaminski HJ, Keeseey JC, Penn AS, Sanders DB. 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.
75. Morel E, Eymard B, Venet der Garabedian C et al. Neonatal myasthenia gravis: A new clinical and immunologic appraisal on 30 cases. *Neurology* 1988;38:138.
76. Hoff JM, Dailveit AK, Gilnus NE. Arthrogyrosis multiplex congenita. A rare fetal condition caused by maternal myasthenia gravis. *Acta Neurol Scan* 2006;113:sup183:26-27
77. Illa I, Díaz-Manera JA, Juárez C, Rojas-García R, Molina-Porcel L, Aleu A, Pradas J, Gallardo E. "Seronegative" myasthenia gravis and antiMuSK positive antibodies: description of Spanish series. *Med Clin (Barc)*. 2005;125(3): 100-2.
78. Meriggioli MN, Sanders DM. Myasthenia Gravis: Diagnosis. *Seminars in Neurology* 2004; 24: 31-39
79. Suárez GA. Miastenia gravis: diagnóstico y tratamiento. *Rev Neurol* 1999; 29 (2): 162-165.
80. Seybold ME. The office Tensilon test for ocular myasthenia gravis. *Arch Neurol* 1986; 43: 842-843.
81. Oh SJ, Cho HK. Edrophonium responsiveness not necessarily diagnostic of myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 1990; 13: 187-191.
82. Harvey AM, Masland RL. A method for the study of neuromuscular transmission in

- human subjects. Bull Johns Hopkins Hosp 1941; 68: 81-93.
83. Desmedt JE. Nature of defect of neuromuscular transmission in myasthenic patients: Post-tetanic exhaustion. Nature, London 1957; 156-157.
 84. Kimura J. Electrical properties of nerve and muscle. En: Kimura J, director. Electrodiagnosis in diseases of nerve and muscle: principles and practice. 2a ed. Philadelphia: F. A. Davis company. 1989. p. 27-40.
 85. Kimura J. Techniques of repetitive nerve stimulation. En: Kimura J, director. Electrodiagnosis in diseases of nerve and muscle: principles and practice. 2a ed. Philadelphia: F. A. Davis company; 1989. p. 189-206.
 86. Rosenfalck P. Electromyography in normal subjects of different age. Methods in Clinical Neurophysiology 1991; 2:47-52.
 87. Cruz Martínez A, Montero J. EMG: Fisiopatología de la transmisión neuromuscular. En: Díez Tejedor, director. Miastenia y síndromes miasténicos. Manual del XVI Congreso Nacional de Neurología. 1994; Barcelona. p. 17-63.
 88. Howard JF. Diagnostic tests for myasthenia gravis and myasthenic syndromes. En: Sanders DB, director. Myasthenia Gravis and Myasthenic Syndromes. Proceedings of the Annual Meeting American Academy of Neurology. 1995. Seattle, Washington. 137: 47-69.
 89. Gómez-Fernández L, Vega-Treto H, Lestayo-Ofarril Z. Electromiografía de fibra única en el diagnóstico de la miastenia gravis. Rev Neurol 2000; 30(7): 609-613.
 90. Stålberg EV, Thiele B. Transmission block in terminal nerve twigs: a single fiber electromyographic finding in man. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1972; 35: 52-59.
 91. Hilton-Brown P, Stålberg EV. Motor unit in muscular dystrophy, a single fiber EMG and Scanning EMG study. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1983; 46: 985-995.
 92. Sanders DB, Stålberg EV. AAEM minimonograph 25: single fiber electromyography. Muscle Nerve 1996; 19: 1069-1083).
 93. Cruz Martínez A, Ferrer MT, Pérez Conde MC. Diagnóstico electrofisiológico de la miastenia gravis. En: Díez Tejedor, director. Miastenia y Síndromes miasténicos. Manual del VI Congreso Nacional de Neurología. San Sebastián; 1984. p. 79-130.
 94. Oh SJ, Kim DE, Kuruoglu R, Bradley RJ, Dwyer D. Diagnostic sensitivity of the laboratory tests in myasthenia gravis. Muscle Nerve 1992; 15(6): 720-724.
 95. Rouseev R, Ashby P, Basinki A, Sharpe JA. Single fiber EMG in the frontalis muscle in ocular myasthenia: specificity and sensitivity. Muscle Nerve 1992; 15:399-403
 96. Kimura J. Unique properties of extraocular muscles. Examination of non-limb muscle.

- En: Kimura J, director. *Electrodiagnosis in diseases of nerve and muscle: principles and practice*. 2a ed. Philadelphia: F.A Davis company. 1989. p. 291-292.
97. Chumillas MJ, Cortés V. Electrodiagnóstico en los trastornos de transmisión neuromuscular. *Rev Neurol* 2000; 30(1): 65-70).
98. Ma DM, Wasserman E, Giebfried J. Repetitive stimulation of the trapezius muscle: Its value in myasthenic testing. *Muscle Nerve* 1980; 3: 439-440.
99. Schumn F, Stohr M. Accessory nerve stimulation in the assessment of myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 1984; 7: 147-151.
100. Rivero A, Croveto L, López L, Maselli R, Nogués M. Single fiber electromyography of extraocular muscles: a sensitive method for the diagnosis of ocular myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 1995; 18: 943-947).
101. Martínez Castrillo JC, Orensanz LM. Inmunología en los síndromes miasténicos autoinmunes. En: Diez Tejedor, director. *Miastenia y síndromes miasténicos. Manual del XVI Congreso Nacional de Neurología*. 1994; Barcelona. p. 65 -81.
102. Lewis RA, Selwa JF, Lisak RP. Myasthenia Gravis: Immunological Mechanisms and Immunotherapy. *Ann Neurol* 1995; 37 (S1): 51-62.
103. Dachrman DB, McIntosh KR, Yang B. Factors that determine the severity of experimental myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 1998; 841 (4): 262-282
104. Dachrman DB. Immunotherapy in neuromuscular disorders: current and future strategies. *Muscle Nerve* 1996; 19: 1239-1251.
105. Illa I, Prat C, Juárez C. Autoanticuerpos en la miastenia gravis: su valor en la clínica. En: Diez Tejedor, director. *Miastenia y síndromes miasténicos. Manual del XVI Congreso Nacional de Neurología*. 1994; Barcelona. p. 83-92.
106. Howard FM, Lennon VA, Finley J, Matsumoto J, Elveback LR. Clinical correlation of antibodies that bind, block, or modulate human acetylcholine receptors in myasthenia gravis. *Ann Neurol N Y Acad Sci* 1987; 39: 865-867.
107. Massey JM. Clinical features of patients with myasthenia gravis and Lambert-Eaton syndrome. En: Sanders DB, director. *Myasthenia Gravis and Myasthenic Syndromes. Proceedings of the Annual Meeting American Academy of Neurology*. 1995. Seattle, Washington. 137: 26-29).
108. Lopez-Cano M. Tesis Doctoral: *Miastenia Gravis y Timoma. Factores Pronosticos*. UAB 2001: pag 57.
109. Silva MA, Swanson AC, Gandhi PJ, Tataronis GR. Statin-related adverse events: a meta-analysis. *Clin Ther* 2006;28:26-35.

110. Grob D, Brunner NG, Namba T. The natural course of myasthenia gravis and effect of therapeutic measures. *Ann NY Acad Sci* 1981;377:652-69
111. Swab RS. Win 8077 in treatment of sixty myasthenia gravis patients : A twelve months report. *Am J Med* 1955; 19 : 734-6).
112. Osserman KE, Kaplan I. Rapid diagnostic test for myasthenia gravis : Increased muscle strength, without fasciculations, after administration of edrophonium. *JAMA* 1952; 150 : 265-8
113. Block RJ, Stallcup WB. Agonist action of neostigmine on acetylcholine receptors of cultured mammalian muscle. *Brain Res* 1979; 172 : 378-81.
114. Rothenberg DM, Berns AS, Barkin R. Bromide intoxication secondary to pyridostigmine bromide therapy. *JAMA* 1990; 263; 1121-2.
115. Zach H, Cetin H, Hilger E, Paul A, Wuschitz B, Jung R, Auff E, Zimprich F . The effect of early prednisolone treatment on the generalization rate in ocular myasthenia gravis. *Eur J Neurol* 2013; 20(4): 708-13.
116. Monsul NT, Patwa HS, Knorr AM, Lesser RL, Goldstein JL. The effect of prednisone on the progression from ocular to generalized myasthenia gravis. *JMJ Neurol Sci.* 2004; 217(2): 131-3.
117. McDonough AK, Curtis JR, Saag KG. The epidemiology of glucocorticoid-associated adverse events. *Curr Opin Rheumatol* 2008;20:131-7.
118. Díaz-Manera J, Rojas García R, Illa I. Treatment strategies for myasthenia gravis: an update. *Expert Opin Pharmacother.* 2012 Sep; 13(13):1873-83.
119. Antonio-Santos AA, Eggenberger ER. Medical treatment options for ocular myasthenia gravis. *Curr Opin Ophthalmol.* 2008 Nov;19 (6): 468-78.
120. Bromberg MB, Wald JJ, Forshew DA, Feldman EL, Albers JW. Randomized trial of azathioprine or prednisone for initial immunosuppressive treatment of myasthenia gravis. *J Neurol Sci* 1997;150:59-62.
121. Kuks JB, Djojoatmodijo S, Oosterhuis HJ. Azathioprine in myasthenia gravis: observation in 41 patients and a review of literature. *Neuromuscul Disord* 1991;1:423-31.
122. Niakan E, Harati Y, Rolak LA. Immunosuppressive drug therapy in myasthenia gravis. *Arch Neurol* 1986; 43: 155-6.
123. Drachman DB, Adams RN, McIntosh K, Pestronk A. Treatment of experimental myasthenia with cyclosporine A. *Clin Immunopathol* 1985; 34: 174-88.
124. Hehir MK, Burns TM, Alpers J, Conaway MR, Sawa M, Sanders DB. Mycophenolate

- mofetil in AChR-antibody-positive myasthenia gravis: outcomes in 102 patients. *Muscle Nerve*. 2010 May; 41(5): 593-8.
125. Nagaishi A, Yukitake M, Kuroda Y. Long-term treatment of steroid-dependent myasthenia gravis patients with low-dose tacrolimus. *Intern Med*. 2008;47(8): 731-6.
126. Querol L, Illa I. Myasthenia gravis and the neuromuscular junction. *Curr Opin Neurol*. 2013 Oct;26(5): 459-65.
127. Díaz-Manera J, Martínez-Hernández E, Querol L, Klooster R, Rojas-García R, Suárez-Calvet X, Muñoz-Blanco JL, Mazia C, Straasheijm KR, Gallardo E, Juárez C, Verschuuren JJ, Illa I. Long-lasting treatment effect of rituximab in MuSK myasthenia. *Neurology* 2012;78:189-93.
128. Rowin J, Meriggioli MN, Tuzun E, Leurgans S, Christadoss P: Etanercept treatment in corticosteroid-dependent myasthenia gravis. *Neurology* 2004;63:2390-2.
129. Vidic-Dankovic B, Kosaec D, Damjanovic M, Apostolski S, Isakovic K, Bartlett RR: Leflunomide prevents the development of experimentally induced myasthenia gravis. *Int J Immunopharmacol* 1995;17:273-81.
130. Pinching AJ, Peters DK, Davis JN. Plasma exchange in myasthenia gravis. *Lancet* 1977;1:428-9.
131. Rasura EL, Bick A, Brunner NG, Namba T, Grob D. High-dose intravenous immunoglobulin in the management of myasthenia gravis. *Arch Inter Med* 1986;146:1365-8.
132. Molnar J, Szobor. Myasthenia gravis: effects of thymectomy in 425 patients. A 15 experience. *Eur J Cardiothorac Surg* 1990;4:8-14
133. Schumm F, Fateh-Moghadam A, Dichgans J. Thymectomy in myasthenia with pure ocular symptoms. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985;48:332-7
134. Sociedad Española de Neurología. Plan estratégico nacional para el tratamiento integral de las enfermedades neurológicas. Madrid: Neografics; 2002.
135. Grupo de estudio de Neuroepidemiología; Sociedad Española de Neurología 2010. "Bases Para El Diseño De Estudios Epidemiológicos De Prevalencia E Incidencia En Neurología". Disponible en: http://www.sen.es/neuro/aut_pdf.php?path=pdf/2009/&fichero=disenos_estudios_epidemiologicos.pdf [Consulta el 11/07/2011].
136. Sanders DB, Howard JF. Disorders of neuromuscular transmisión. En: *Neurology in Clinical Practice fifth Edition*. Dir. Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM & Jankovic J. Ed: Butterworth-Heinemann. pp 238-2401.
137. Carr AS, Cardwell CR, McCarron PO, McConville J. A systematic review of population

- based epidemiological studies in Myasthenia Gravis. *BMC Neurol.* 2010 Jun 18;10:46.
138. McGrogan A, Sneddon S, de Vries C. "The Incidence of Myasthenia Gravis: A Systematic Literature Review " *Neuroepidemiology* 2010;34:171-183
 139. Vincent a, Clover L, Buckley C, Evans J, rothwell P. Evidence of underdiagnosis of myasthenia gravis in older people. *J neurol neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 1105-8.
 140. Guptill JT, Marano A, Krueguer A, and Sanders DB, "Cost Analysis of Myasthenia Gravis from a large U.S. insurance database" *Muscle Nerve* 2011;44: 907–911.
 141. McCrone P, Chisholm D, Knapp M, Hughes R, Comi G, Dalakas MC, et al. Cost-utility analysis of intravenous immunoglobulin and pred- nisolone for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneur- oopathy. *Eur J Neurol* 2003;10:687–694.
 142. Schepelmann K, Winter Y, Spottke AE, Claus D, Grothe C, Schroder R, et al. Socioeconomic burden of amyotrophic lateral sclerosis, myasthenia gravis and facioscapulohumeral muscular dystrophy. *J Neurol* 2010;257:15–23.
 143. Instituto Nacional de Estadística (INE). Cifras oficiales de población resultantes de la revisión del Padrón municipal a 1 de enero de 2012.
<<http://www.ine.es/jaxi/menu.do?type=pcaxis&path=/t20/e260/&file=inebase>>
[Consulta: 12/10/2013].
 144. Cutillas-Orgilés E. El incremento de la población extranjera en la provincia de Alicante. Los contrastes en su distribución espacial. *Investigaciones Geográficas* 2006; 41: 85-104.
 145. Pérez-Carmona N, Sánchez-Pérez RM, Abellán-Miralles I, Díaz-Marín C. El fenómeno de la inmigración en la Europa comunitaria y su impacto en la asistencia neurológica en el área de la Marina Baixa, Alicante. *Rev Neurol* 2009;49:186-189.
 146. Expósito Orta, F. Prevalencia de los procesos y patologías atendidos por un Servicio de Emergencias Médicas Extrahospitalarias en el Departamento 16 de Alicante. Tesis doctoral. Universidad Autónoma de Barcelona. Disponible en : <<https://www.educacion.es/teseo/mostrarRef.do?ref=996681>> [Consulta: 12 diciembre 2012].
 147. Pérez-Carmona N, Sánchez-Pérez R, Abellán-Miralles I, Díaz-Marín, C. Asistencia neurológica ambulatoria en el área de la Marina Baixa, Alicante. *Rev Neurol* 2004; 39: 607-613.
 148. Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. BOE núm. 298 de 14 de Diciembre de 1999.
 149. Pedersen EG, Hallas J, Hansen K, Jensen PE, Gaist D. Identifying patients with

- myasthenia for epidemiological research by linkage of automated registers. *Neuroepidemiology*. 2011;37(2):120-8.
150. Tola MR, Granieri E, Paolino E, Caniatti L, Quatralo R, Mazzanti B, D'Alessandro R. Epidemiological study of myasthenia gravis in the province of Ferrara, Italy. *J Neurol*. 1989 Oct;236(7):388-90.
151. Ferrari G, Lovaste MG: Epidemiology of myasthenia gravis in the province of Trento (Northern Italy). *Neuroepidemiology* 1992; 11:135- 142.
152. Guidetti D, Sabadini R, Bondavalli M, Cavalletti S, Lodesani M, Mantegazza R, Cosi V, Solime F. Epidemiological study of myasthenia gravis in the province of Reggio Emilia, Italy. *Eur J Epidemiol*. 1998;14(4):381-7
153. D'Alessandro R, Granieri E, Benassi G, Tola MR, Casmiro M, Mazzanti B, Gamberini G, Caniatti L. Comparative study on the prevalence of myasthenia gravis in the provinces of Bologna and Ferrara, Italy. *Acta Neurol Scand*. 1991;83(2):83-8.
154. Robertson NP, Deans J, Compston DA. Myasthenia gravis: a population based epidemiological study in Cambridgeshire, England. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998;65(4):492-6.
155. Carr AS, Cardwell CR, McCarron PO, McConville J. A systematic review of population based epidemiological studies in Myasthenia Gravis. *BMC Neurology* 2010; 10:46. Disponible en: < <http://www.biomedcentral.com/1471-2377/10/46>>. [Consulta: 10 de junio de 2013.]
156. Montomoli C, Citterio A, Piccolo G, Cioccale R, Ferretti V, Fratti C, Bergamaschi R, Cosi V. Epidemiology and Geographical Variation of Myasthenia Gravis in the Province of Pavia, Italy. *Neuroepidemiology* 2012; 38: 100–105
157. Aguiar Ade A, Carvalho AF, Costa CM, Fernandes JM, D'Almeida JA, Furtado LE, Cunha FM. Myasthenia gravis in Ceará, Brazil: clinical and epidemiological aspects. *Arq Neuropsiquiatr*. 2010 Dec;68(6):843-8.
158. Huang X, Liu WB, Men LN, Feng HY, Li Y, Luo CM, Qiu L. Clinical features of myasthenia gravis in southern China: a retrospective review of 2,154 cases over 22 years. *Neurol Sci*. 2013 Jun;34(6):911-7.
159. Barohn RJ, Herbelin L. The Quantitative Myasthenia Gravis (QMG) Test The Manual. Task Force on Clinical Research Standards. Revised March 25, 2000. Myasthenia Gravis Foundation. Disponible en: <http://www.myasthenia.org/LinkClick.aspx?fileticket=9U5kP6SfCJs%3D&tabid=125>. [Consulta: 10 de junio de 2013].

160. Barnett C, Katzberg H, Nabavi M, Bril V., J The quantitative myasthenia gravis score: comparison with clinical, electrophysiological, and laboratory markers. *Clin Neuromuscul Dis.* 2012;13(4):201-5.
161. Shrager JB, Nathan D, Brinster CJ, Yousuf O, Spence A, Chen Z, Kaiser LR. Outcomes after 151 extended transcervical thymectomies for myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg.* 2006; 82 (5):1863-9.
162. Gómez-Fernández L, Vega-Treto H, Lestayo-Ofarril Z. Single fiber electromyography in the diagnosis of myasthenia gravis. *Rev Neurol* 2000;3 0(7): 609-13.
163. Bril V, Kojic J, Dhanani A. The long-term clinical outcome of myasthenia gravis in patients with thymoma. *Neurology.* 1998 Oct;51(4):1198-1200.
164. Romi F, Aarli JA, Gilhus NE. Seronegative myasthenia gravis: disease severity and prognosis. *Eur J Neurol,* 2005;12(6):413-8.
165. Cea G, Benatar M, Verdugo RJ, Salinas RA. Thymectomy for non-thymomatous myasthenia gravis. *Cochrane Database of Systematic Reviews,* 2013. Disponible en <<http://www.update-software.com//BCP/WileyPDF/EN/CD008111.pdf>>. [Consulta: 14 de octubre de 2013].
166. Tellez-Zenteno JF, Remes-Troche JM, García-Ramos G, Estañol B, Garduño-Espinosa J. Prognostic factors of thymectomy in patients with myasthenia gravis: a cohort of 132 patients. *Eur Neurol* 2011; 46 (6): 171-7.
167. Schneider-Gold C, Gajdos P, Toyka KV, Hohlfeld RR. Corticosteroides para la miastenia grave (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus,* 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library,* 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.). [Consulta el 14 de octubre de 2013].
168. Skeie GO, Apostolski S, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, Harms L, Hilton-Jones D, Melms A, Verschuuren J, Horge HW; European Federation of Neurological Societies. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *Eur J Neurol.* 2010 Jul;17(7):893-902.
169. Kwon S, Hermayer KL. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *Am J Med Sci.* 2013; 345 (4): 274-7.
170. Nagane Y, Suzuki S, Suzuki N, Utsugisawa K. Early aggressive treatment strategy against myasthenia gravis. *Eur Neurol.* 2011;65(1):16-22.
171. Drachman DB. Immunotherapy in neuromuscular disorders: current and future strategies. *Muscle Nerve.* 1996 Oct;19(10):1239-51.

172. Hart IK, Sathasivam S, Sharshar T. Agentes inmunosupresores para la miastenia gravis (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.). [Consulta el 13 de octubre de 2014].
173. Pedersen EG, Pottegård A, Hallas J, Friis S, Hansen K, Jensen PE, Gaist D . Use of azathioprine for non-thymoma myasthenia and risk of cancer: a nationwide case-control study in Denmark. *Eur J Neurol*. 2013 Jun;20(6):942-8.
174. La Mantia L, Mascoli N, Milanese C. Azathioprine. Safety profile in multiple sclerosis patients. *Neurol Sci*. 2007 Dec;28(6):299-303.
175. Ngo S, Sauvetre G, Vittecoq O, Lévesque H, Marie I. Azathioprine-associated severe myelosuppression: indication of routine determination of thiopurine S-methyltransferase variant? *Rev Med Interne*. 2011 Jun;32(6):373-6.
176. Hanisch F, Wendt M, Zierz S. Mycophenolate mofetil as second line immunosuppressant in Myasthenia gravis--a long-term prospective open-label study. *Eur J Med Res*. 2009 Aug 12;14(8):364-6.
177. Termsarasab P, Katirji B. Opportunistic infections in myasthenia gravis treated with mycophenolate mofetil. *J Neuroimmunol* 2012 Aug 15;249(1-2):83-5.
178. Nakamura S, Kaneko S, Shinde A, Morita J, Fujita K, Nakano S, Kusaka H. Prednisolone-sparing effect of cyclosporin A therapy for very elderly patients with myasthenia gravis. *Neuromuscul Disord*. 2013 Feb;23(2):176-9.
179. Nagane Y, Suzuki S, Suzuki N, Utsugisawa K. Two-year treatment with cyclosporine microemulsion for responder myasthenia gravis patients. *Eur Neurol*. 2010;64(3):186-90.
180. Nagane Y, Suzuki S, Suzuki N, Utsugisawa K. Factors associated with response to calcineurin inhibitors in myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2010 Feb;41(2):212-8.
181. Ponseti JM, Gamez J, Azem J, López-Cano M, Vilallonga R, Armengol M. Tacrolimus for myasthenia gravis: a clinical study of 212 patients. *Ann N Y Acad Sci*. 2008;1132:254-63.
182. Yoshikawa H, Kiuchi T, Saida T, Takamori M. Randomised, double-blind, placebo-controlled study of tacrolimus in myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011 Sep;82(9):970-7.
183. Konishi T, Yoshiyama Y, Takamori M, Saida T. Long-term treatment of generalised myasthenia gravis with FK506 (tacrolimus). *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005; 76 (3): 448-50.

184. Elovaara I, Apostolski S, van Doorn P, Gilhus NE, Hietaharju A, Honkaniemi J, van Schaik IN, Scolding N, Soelberg Sørensen P, Udd B; EFNS. EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases: EFNS task force on the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases. *Eur J Neurol.* 2008;15(9):893-908.
185. Pérez Nellar J, Domínguez AM, Llorens-Figueroa JA, Ferrá-Betancourt A, Pardo A, Quiala M, Gali Z. A comparative study of intravenous immunoglobulin and plasmapheresis preoperatively in myasthenia. *Rev Neurol.* 2001 Sep 1-15;33(5):413-6.
186. Heatwole C, Johnson N, Holloway R, Noyes. K Plasma Exchange vs. Intravenous Immunoglobulin for Myasthenia Gravis Crisis: An Acute Hospital Cost Comparison Study. *J Clin Neuromuscul Dis.* 2011 December; 13(2): 85–94.
187. Damian MS, Ben-Shlomo Y, Howard R, Bellotti T, Harrison D, Griggs K, Rowan K. The effect of secular trends and specialist neurocritical care on mortality for patients with intracerebral haemorrhage, myasthenia gravis and Guillain-Barré syndrome admitted to critical care : an analysis of the Intensive Care National Audit & Research Centre (ICNARC) national United Kingdom database *Intensive Care Med.* 2013; 39(8):1405-12.



ANEXO I

Presentaciones a congresos derivadas de este trabajo:

“MIASTENIA GRAVIS EN LA MARINA BAIXA, ALICANTE” , C Díaz Marín,
RM Sánchez Pérez, N Perez Carmona, L Berenguer Ruíz y M Lezcano Rodas
Presentado en la XXIX Reunión Anual de la Sociedad Valenciana de Neurología ,
Alcoi marzo 2012 y publicado como abstract en Revista de Neurología 2012;55(1):47.

MIASTENIA GRAVIS EN LA MARINA BAIXA (ALICANTE). , C Díaz Marín,
RM Sánchez Pérez, N Perez Carmona, L Berenguer Ruíz y M Lezcano Rodas
Presentado en la LXIV Reunión Anual de la Sociedad Española de Neurología ,
Barcelona, 22 de noviembre de 2012.

