



**UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE MEDICINA**

TEMA:

**“EPIDEMIOLOGÍA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE MIASTENIA
GRAVIS EN PACIENTES DEL HOSPITAL TEODORO MALDONADO CARBO
EN PERIODO 2016 - 2017”**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PRESENTADO COMO REQUISITO PARA
OPTAR AL TÍTULO DE MÉDICO.**

AUTORA:

CHÁVEZ ALMEIDA JOSSELIN FABIOLA

TUTORA:

DRA. MARÍA GABRIELA ACUÑA CHONG

GUAYAQUIL - ECUADOR

2019



REPOSITORIO NACIONAL EN CIENCIA Y TECNOLOGÍA			
FICHA DE REGISTRO DE TESIS/TRABAJO DE GRADUACIÓN			
TÍTULO Y SUBTÍTULO:	“EPIDEMIOLOGÍA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE MIASTENIA GRAVIS EN PACIENTES DEL HOSPITAL TEODORO MALDONADO CARBO EN PERIODO 2016 – 2017”		
AUTORA:	JOSSELIN FABIOLA CHÁVEZ ALMEIDA		
REVISOR(ES)/TUTOR(ES)	DRA. MARÍA GABRIELA ACUÑA CHONG DRA. INÉS ARBOLEDA ENRIQUEZ		
INSTITUCIÓN:	UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL		
UNIDAD/FACULTAD:	FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS		
MAESTRÍA/ESPECIALIDAD:	MEDICINA		
GRADO OBTENIDO:	MÉDICO		
FECHA DE PUBLICACIÓN:	2019	No. DE PÁGINAS:	60
ÁREAS TEMÁTICAS:	NEUROLOGÍA		
PALABRAS CLAVES/ KEYWORDS:	Miastenia gravis, debilidad muscular, anticuerpos, electromiografía, timectomía, piridostigmina.		
RESUMEN/ABSTRACT La Miastenia Gravis es una enfermedad poco conocida, que se caracteriza por la producción de autoanticuerpos principalmente dirigidos a los receptores de acetilcolina de la unión neuromuscular, provocando debilidad y fatiga muscular fluctuante que se incrementa con el esfuerzo y tiende a mejorar con el reposo. El diagnóstico temprano es deficiente en la red de salud, como consecuencia de la falta de métodos diagnósticos			

y a la infravaloración de los síntomas y signos de la enfermedad por parte del paciente y del personal médico. En Ecuador no tenemos estudios sobre Miastenia gravis, pero existe un incremento en los casos reportados en la unidad hospitalaria, por lo que he planteado determinar las características epidemiológicas y clínicas de la MG de los pacientes del Hospital Teodoro Maldonado Carbo en el periodo comprendido entre 2016-2017, mediante un estudio de tipo transversal, retrospectivo y descriptivo.

Myasthenia gravis is a little-known disease, that the production of autoantibodies directed primarily to acetylcholine receptors in the neuromuscular junction is characterized, causing fluctuating weakness and muscle fatigue which increases with the effort and tends to improve with rest. Early diagnosis is deficient in the health network, due to the lack of diagnostic methods and the undervaluation of symptoms and signs of the disease by the patient and medical staff. In Ecuador there are no studies on Myasthenia gravis, but there is an increase in reported cases in the hospital unit, so I raised determine the epidemiological and clinical features of MG patients of Hospital Teodoro Maldonado Carbo in the period from 2016 -2017,

ADJUNTO PDF:	SI ☒	NO ☐
CONTACTO CON AUTOR/ES:	Teléfono: 0960789003	E-mail: jocha_21@hotmail.com
CONTACTO CON LA INSTITUCIÓN:	Nombre: Universidad de Guayaquil	
	Teléfono: 04 2-284505	
	E-mail: http://www.ug.edu.ec	



Guayaquil, 25 de marzo de 2019

CERTIFICACIÓN DEL TUTOR REVISOR

Habiendo sido nombrado INÉS ARBOLEDA ENRIQUEZ, tutor del trabajo de titulación EPIDEMIOLOGÍA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE MIASTENIA GRAVIS EN PACIENTES DEL HOSPITAL TEODORO MALDONADO CARBO EN PERIODO 2016-2017, certifico que el presente trabajo de titulación, elaborado por JOSSELIN FABIOLA CHÁVEZ ALMEIDA, con C.I. No. 0929604395, con mi respectiva supervisión como requerimiento parcial para la obtención del título de MEDICO, en la Carrera de Medicina, ha sido **REVISADO Y APROBADO** en todas sus partes, encontrándose apto para su sustentación.

DRA. INÉS ARBOLEDA ENRIQUEZ
REVISOR DE TRABAJO DE TITULACIÓN
No. C.I. 0915986087

LICENCIA GRATUITA INTRANSFERIBLE Y NO EXCLUSIVA PARA EL USO NO COMERCIAL DE LA OBRA CON FINES NO ACADÉMICOS

Yo, **JOSSELIN FABIOLA CHÁVEZ ALMEIDA** con C.I. No **0929604395**, certifico que los contenidos desarrollados en este trabajo de titulación, cuyo título es **“EPIDEMIOLOGÍA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE MIASTENIA GRAVIS EN PACIENTES DEL HOSPITAL TEODORO MALDONADO CARBO EN PERIODO 2016-2017”** son de mi absoluta propiedad y responsabilidad Y SEGÚN EL Art. 114 del CÓDIGO ORGÁNICO DE LA ECONOMÍA SOCIAL DE LOS CONOCIMIENTOS, CREATIVIDAD E INNOVACIÓN*, autorizo el uso de una licencia gratuita intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la presente obra con fines no académicos, en favor de la Universidad de Guayaquil, para que haga uso del mismo, como fuera pertinente

JOSSELIN FABIOLA CHÁVEZ ALMEIDA
C.I. No. 0929604395

*CÓDIGO ORGÁNICO DE LA ECONOMÍA SOCIAL DE LOS CONOCIMIENTOS, CREATIVIDAD E INNOVACIÓN
(Registro Oficial n. 899 -

Dic./2016) Artículo 114.- De los titulares de derechos de obras creadas en las instituciones de educación superior y centros educativos.- En el caso de las obras creadas en centros educativos, universidades, escuelas politécnicas, institutos superiores técnicos, tecnológicos, pedagógicos, de artes y los conservatorios superiores, e institutos públicos de investigación como resultado de su actividad académica o de investigación tales como trabajos de titulación, proyectos de investigación o innovación, artículos académicos, u otros análogos, sin perjuicio de que pueda existir relación de dependencia, la titularidad de los derechos patrimoniales corresponderá a los autores. Sin embargo, el establecimiento tendrá una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra con fines académicos.



FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

CARRERA DE MEDICINA

UNIDAD DE TITULACIÓN

CERTIFICADO PORCENTAJE DE SIMILITUD

Habiendo sido nombrado **MARÍA GABRIELA ACUÑA CHONG**, tutor del trabajo de titulación, certifico que el presente trabajo de titulación ha sido elaborado por **JOSELIN FABIOLA CHÁVEZ ALMEIDA** con **C.C.: 0929604395**, con mi respectiva supervisión como requerimiento parcial para la obtención del título de MEDICO.

Se informa que el trabajo de titulación: **EPIDEMIOLOGÍA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE MIASTENIA GRAVIS EN PACIENTES DEL HOSPITAL TEODORO MALDONADO CARBO EN PERIODO 2016-2017**, ha sido orientado durante todo el periodo de ejecución en el programa antiplagio URKUND quedando el 4% de coincidencia

<https://secure.orkund.com/view/47679200-127204-872397#DcYxCsMwEEXBu6h+hP27kpLoKsGFEBZRYTcuQ+4ewRTzTeed2kdochQoo4lqeqIXjhsufCbwTJAp1IV0j+Ma++jr1bfU7GFRTM2NoXcotbfHw==>

DRA. MARÍA GABRIELA ACUÑA CHONG
TUTOR DE TRABAJO DE TITULACIÓN



FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

CARRERA DE MEDICINA

UNIDAD DE TITULACION

Ciudad. -

De mis consideraciones:

Envío a Ud. el Informe correspondiente a la tutoría realizada al Trabajo de Titulación **“EPIDEMIOLOGÍA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE MIASTENIA GRAVIS EN PACIENTES DEL HOSPITAL TEODORO MALDONADO CARBO EN PERIODO 2016-2017”** de la estudiante **CHÁVEZ ALMEIDA JOSSELIN FABIOLA**, indicando han cumplido con todos los parámetros establecidos en la normativa vigente:

- El trabajo es el resultado de una investigación.
- El estudiante demuestra conocimiento profesional integral.
- El trabajo presenta una propuesta en el área de conocimiento.
- El nivel de argumentación es coherente con el campo de conocimiento.

Adicionalmente, se adjunta el certificado de porcentaje de similitud y la valoración del trabajo de titulación con la respectiva calificación. Dando por concluida esta tutoría de trabajo de titulación, **CERTIFICO**, para los fines pertinentes, que los estudiantes están aptos para continuar con el proceso de revisión final.

Atentamente,

DRA. MARÍA GABRIELA ACUÑA CHONG
TUTOR DE TRABAJO DE TITULACIÓN

DEDICATORIA

Este trabajo de investigación se lo dedico a mis padres **José Chávez Ramos y Margarita Almeida Mejía** quienes con amor y esfuerzo han conducido mi vida por el buen camino, brindándome su apoyo y sus consejos; alentándome a seguir adelante sin importar de las dificultades que se presentaron a lo largo de esta travesía, simplemente sin ustedes nada de esto hubiese sido posible. A mis abuelitos que ya no están terrenalmente conmigo pero que estoy segura que están orgullosos de mí y que nunca me abandonarán en el cumplimiento de mis metas. A mis hermanos **José, Johanna, Mariela** y de manera especial a toda mi familia por demostrarme siempre su cariño y su apoyo incondicional. A mi novio **Juan Galarza Galarza** por haberme acompañado y guiado durante toda mi carrera. A mis maestros, amigos y a todas aquellas personas que de una u otra manera han contribuido para el logro de mis objetivos. Así mismo a todas las personas que padecen de Miastenia gravis, dedico este trabajo con el objetivo de que la enfermedad sea mejor conocida en nuestro medio y sientan que están siendo respaldados por la sociedad, a pesar de que la debilidad esté presente en sus músculos, espero siempre cuenten con la fortaleza para el cumplimiento de sus metas.

AGRADECIMIENTO

Dios, tu amor hacia mí no tiene fin, me permites sonreír ante todos mis logros que son el fiel reflejo de tu ayuda a lo largo de mi vida y cuando se ha presentado algún obstáculo en el camino, he sentido que tú siempre buscas la manera de darme la respuesta correcta, de darme ese motivo para seguir luchando y he aquí una muestra de aquello, el estar cumpliendo una meta tan anhelada, la de ser médico.

Gracias a mis padres por ser los principales motores de mis sueños, por siempre acompañarme, por luchar conmigo en cada meta que me propongo, por no cumplir sólo el papel de padres sino el de amigos, porque sin su apoyo, sin sus consejos, sin su amor, nada de esto hubiese sido posible.

Agradezco a mis hermanos y a toda mi hermosa familia, no ha sido sencillo el camino hasta ahora, pero gracias a sus aportes, a su inmensa bondad, a su paciencia, a sus muestras de cariño diarias, lo complicado de lograr esta meta se ha notado menos.

Agradezco a mi mejor amigo quien me acompaña desde inicios de mi carrera, fuiste la persona que me enseñó que cualquier meta puede ser posible siempre que luchemos por ella, me enseñaste a disfrutar de la carrera e inclusive a cómo llegar a los hospitales, tantas anécdotas que nos acompañarán a lo largo de nuestras vidas, pues no puedo estar más feliz y agradecida con Dios que me permite disfrutar este logro ya no sólo como mi amigo sino como mi novio.

Agradezco a mis amigos que conocí a lo largo de este camino, gracias por ser parte de este sueño y enseñarme lo diversos que podemos ser, pero con un objetivo en común, el servicio y ejercer con amor nuestra profesión.

A la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Guayaquil, que gracias a sus docentes logré instruirme día a día y así culminar una parte de esta maravillosa carrera que es la medicina.

CONTENIDO

RESUMEN.....	xv
SUMMARY	xvi
CAPITULO I.....	1
INTRODUCCIÓN.....	1
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	2
FORMULACION DEL PROBLEMA	3
OBJETIVOS GENERAL	3
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	3
JUSTIFICACIÓN	4
DETERMINACIÓN DEL PROBLEMA	4
CAPITULO II.....	5
MARCO TEÓRICO.....	5
Epidemiología	5
Predisposición genética.....	6
Fisiopatogénesis.....	7
Cuadro clínico	9
Subtipos de MG	16
Factores desencadenantes y evolución natural de la enfermedad.....	18
Diagnóstico	23
Diagnósticos diferenciales.....	28
Tratamiento	29
Miastenia gravis refractaria.....	36
Tratamiento de apoyo en pacientes con MG.....	37
CAPITULO III.....	38
MATERIALES Y MÉTODOS	38
CRONOGRAMA.....	42
CAPITULO IV.....	43
RESULTADOS	43
DISCUSIÓN	50
CAPITULO V.....	52
CONCLUSIONES	52

RECOMENDACIONES	54
BIBLIOGRAFÍA.....	55

INDICE DE TABLAS

Tabla 1: Características Clínicas de la MG	9
Tabla 2: Escala para valoración de fuerza muscular de asociación de miastenia gravis americana (QMG).....	15
Tabla 3: Medicamentos que deben ser usados con precaución o evitar su uso en pacientes con MG.....	19
Tabla 4: Clasificación de Osserman.....	27
Tabla 5: Clasificación Clínica según MGFA.....	27

TABLA DE GRÁFICOS

Gráfico N° 1.....	43
Gráfico N° 2.....	44
Gráfico N° 3.....	45
Gráfico N° 4.....	46
Gráfico N° 5.....	47
Gráfico N° 6.....	48
Gráfico N° 7.....	49

INDICE DE ANEXOS

Anexo1. Hoja de recolección de datos.....	59
Anexo 2. Cuadro de características epidemiológicas y clínicas de pacientes con Miastenia gravis.....	60

RESUMEN

La Miastenia Gravis es una enfermedad poco conocida, que se caracteriza por la producción de autoanticuerpos principalmente dirigidos a los receptores de acetilcolina de la unión neuromuscular, provocando debilidad y fatiga muscular fluctuante que se incrementa con el esfuerzo y tiende a mejorar con el reposo. El diagnóstico temprano es deficiente en la red de salud, como consecuencia de la falta de métodos diagnósticos y a la infravaloración de los síntomas y signos de la enfermedad por parte del paciente y del personal médico. En Ecuador no tenemos estudios sobre Miastenia gravis, pero existe un incremento en los casos reportados en la unidad hospitalaria, por lo que he planteado determinar las características epidemiológicas y clínicas de la MG de los pacientes del Hospital Teodoro Maldonado Carbo en el periodo comprendido entre 2016-2017, mediante un estudio de tipo transversal, retrospectivo y descriptivo.

Palabras claves: miastenia gravis, debilidad muscular, anticuerpos, acetilcolina, electromiografía, timectomía, piridostigmina.

SUMMARY

Myasthenia gravis is a little-known disease, that the production of autoantibodies directed primarily to acetylcholine receptors in the neuromuscular junction is characterized, causing fluctuating weakness and muscle fatigue which increases with the effort and tends to improve with rest. Early diagnosis is deficient in the health network, due to the lack of diagnostic methods and the undervaluation of symptoms and signs of the disease by the patient and medical staff. In Ecuador there are no studies on Myasthenia gravis, but there is an increase in reported cases in the hospital unit, so I raised determine the epidemiological and clinical features of MG patients of Hospital Teodoro Maldonado Carbo in the period from 2016 -2017,

Keywords: myasthenia gravis, muscle weakness, antibodies, acetylcholine, electromyography, thymectomy, pyridostigmine.

CAPITULO I

INTRODUCCIÓN

La Miastenia Gravis (MG) es un trastorno autoinmune de la unión neuromuscular, que se caracteriza por causar debilidad y fatiga de grupos musculares. Es causada por la acción de autoanticuerpos dirigidos contra proteínas de la unión neuromuscular en el músculo esquelético, que provocan un deterioro en la transmisión neuromuscular.

Su frecuencia está influenciada por factores como el sexo y la edad, las mujeres generalmente son las más afectadas y su edad de presentación oscila entre los 20 a 40 años, a diferencia de los hombres en quienes se presenta entre los 50 a 70 años de edad. (1)

Los estudios de incidencia y prevalencia de MG provienen de países de América del Norte y Europa Occidental, reportando tasas de prevalencia que van desde 1,5 a 17,9 / 100.000 y tasas de incidencia de 0,3 a 3,0 / 100 000. Los datos de América Latina son escasos y en Ecuador no se han reportado estudios. (2)

La MG generalizada afecta a los músculos oculares, bulbares, y las extremidades, pudiendo afectar en casos severos a los músculos respiratorios. El curso clínico de la MG se ve afectado por varios factores entre ellos: la presencia y el tipo de autoanticuerpos, anormalidades del timo, edad de inicio y gravedad de la enfermedad, así como la respuesta al tratamiento. El aumento de la debilidad con la actividad muscular continua, representa una pista de diagnóstico para la miastenia gravis. (3)

El presente trabajo de titulación se realizó en el departamento de Neurología del Hospital Teodoro Maldonado Carbo, con datos recolectados mediante documentación de historias clínicas del mismo establecimiento y con la ayuda de métodos estadísticos; con el objetivo de conocer la cantidad de pacientes que se les diagnóstico Miastenia Gravis, según el sexo, grupo de edad de los pacientes, formas clínicas de presentación en el periodo 2016-2017; permitiéndonos tener un pequeño enfoque de la enfermedad y sus características en la población ecuatoriana.

La trascendencia de este proyecto recae en que la Miastenia Gravis es una enfermedad muy poco conocida en nuestro medio pero que cada vez se hace más presente en nuestra población y su desconocimiento puede llevar a un mal manejo de la misma, así como el desarrollo de complicaciones que pueden ser fatales en la vida del paciente. Por consiguiente, se realizará una actualización literaria de la enfermedad que incluye, epidemiología, etiopatogenia, manifestaciones clínicas, pruebas de diagnóstico, tratamiento y medidas de soporte en un paciente con Miastenia Gravis.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La miastenia gravis (MG) es una enfermedad poco conocida, es progresiva y potencialmente invalidante, que afecta la unión neuromuscular. No se encuentra en el listado de enfermedades catastróficas ni raras en el Ecuador, aunque produce elevadas tasas de discapacidad y de mortalidad relacionadas a las crisis, además genera altos costos en su tratamiento. En los últimos años ha sido evidenciado un incremento de nuevos casos.

La incidencia de MG en los primeros 18 años de vida es de 4 por cada 100.000 habitantes en algunas series. La forma adquirida autoinmunitaria juvenil es la más frecuente (18%), seguida por la forma adquirida inmunológica transitoria neonatal (1,5%) y la congénita (0, 5%). Las formas de presentación de la MG son generalizadas (47%), ocular (43%) y crisis miasténicas (10%). (4)

En Ecuador, datos obtenidos del Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INEC), determinó que en el 2017 se registraron 138 egresos hospitalarios por miastenia gravis de los cuales 63 % se encuentran entre 20 a 64 años. (5)

En el Servicio de Neurología del Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo de la ciudad de Guayaquil se atienden pacientes con Miastenia Gravis, pero no se cuentan con datos al respecto. Es necesario conocer el comportamiento epidemiológico y clínico que permita un mejor conocimiento de esta patología en nuestra población.

FORMULACION DEL PROBLEMA

¿Cómo ha sido el comportamiento epidemiológico y características clínicas de los pacientes con Miastenia gravis que son atendidos en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo?

OBJETIVOS GENERAL

Determinar la epidemiología y las características clínicas de los pacientes diagnosticados de Miastenia gravis pertenecientes al Hospital Teodoro Maldonado Carbo, en el período 2016-2017.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Conocer la distribución de la enfermedad según el género en los pacientes del Hospital Teodoro Maldonado Carbo.
- Establecer los rangos de edad de presentación de la enfermedad.
- Conocer las distintas formas de presentación clínica de la miastenia gravis.
- Determinar las comorbilidades de los pacientes que presentan miastenia gravis.

JUSTIFICACIÓN

Las personas con miastenia gravis, constituye una población vulnerable que ha sufrido desatención por parte de las autoridades; el tratamiento requerido para tratar los síntomas es de alto costo y de difícil acceso, ya que no está disponible en todos los centros de atención médica. Es una enfermedad prácticamente desconocida para la población y para los médicos en todos los niveles de atención sanitaria.

Este estudio busca conocer cuál es el comportamiento epidemiológico y las manifestaciones clínicas, de los pacientes con Miastenia gravis que han sido atendidos en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo.

Las razones que justifican la presente tesis de grado son:

- Realizar un estudio de investigación sobre la Miastenia gravis en el país.
- Conocer las manifestaciones clínicas de la Miastenia gravis en los pacientes atendidos en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo.
- Elaborar un documento que constituya una herramienta para que las autoridades sanitarias evidencien el número de personas afectadas con esta enfermedad, y se conozca la necesidad de mejorar la provisión de medicamentos, indispensables para mantener la estabilidad en esta patología.

DETERMINACIÓN DEL PROBLEMA

Este estudio se realizó en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo; es un hospital de tercer nivel de atención, que forma parte del Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social, con lo cual lo convierte en una organización prestadora de servicios de salud, dotada de autonomía administrativa y financiera, pero integrada a la Red Pública de Salud que se apoya en el Sistema de Referencia y Contrarreferencia institucionales. El estudio se realizó en el área de Neurología de este hospital en el periodo 2016-2017. Con la finalidad de determinar el comportamiento epidemiológico y características clínicas de la Miastenia Gravis en pacientes de dicha institución de salud.

CAPITULO II

MARCO TEÓRICO

La primera descripción de la Miastenia Gravis (mio: músculo; astenia: debilidad; gravis: intensa) fue realizada en 1672 por Thomas Willis (1621-1675), quien fue uno de los primeros investigadores de la anatomía del sistema nervioso. En su estudio denominado “De Anima Brutorum” (Sobre el Alma de los Seres Vivos), describe el caso de una mujer con “parálisis espuria” de las extremidades y la lengua: “Habla de corrido y con soltura suficiente, pero después de hablar un buen tiempo, se torna incapaz de proferir palabra y no recupera la voz hasta 1 o 2 horas después”. (1)

La miastenia gravis es una enfermedad autoinmune de etiología desconocida en la cual existen anticuerpos séricos que, al unirse a los receptores de acetilcolina de la membrana muscular de la placa motora, alteran la transmisión neuromuscular. El resultado es fatiga muscular precoz con progresión a parálisis durante estados de contracción muscular. (2)

Aunque en la mayoría de los casos el blanco del ataque autoinmune es una secuencia polipeptídica de la subunidad alfa del receptor de acetilcolina (AChR), también pueden serlo diferentes proteínas postsinápticas, tales como la quinasa específica de músculo (MuSK), la proteína 4 asociada con el receptor de lipoproteínas de baja densidad (LRP4), la cortactina e inclusive una combinación de ellas. El resultado fisiopatológico común es la disfunción de la unión entre nervio y músculo y las consecuentes debilidad y fatigabilidad musculares. (3)

Epidemiología

La mayoría de los estudios de incidencia y prevalencia son de América del Norte y Europa Occidental. Las tasas de prevalencia de MG van desde 1,5 a 17,9 / 100.000 y las tasas de incidencia de 0,3 a 3,0 / 100.000. Los datos de América Latina son escasos. (2)

Aunque se considera a la MG como una enfermedad rara, dichas tasas de incidencia y prevalencia han ido aumentando en forma no lineal con el tiempo, esto se atribuye a una mayor conciencia de la enfermedad y la mejora de las pruebas de diagnóstico de

anticuerpos, la metodología epidemiológica, y el tratamiento de la enfermedad que conduce a una mejor supervivencia.

La MG afecta a individuos de todas las edades, con una predilección por mujeres de 20-40 años y varones entre la sexta y séptima décadas de la vida. La MG neonatal afecta a un 15% de los niños de madres miasténicas. (4)

MG juvenil se define como la enfermedad con inicio antes de la edad de 18 años y representa aproximadamente el 10% de todos los casos de MG. Se ha informado con mayor frecuencia en el Este de Asia con una alta frecuencia de enfermedades oculares. Todas las etnias se pueden ver afectadas, pero existe una mayor predilección por la afroamericana especialmente en la enfermedad de anticuerpos positivos antimúsculo quinasa (anti MuSK). A su vez la enfermedad por anti MuSK parece ser más frecuente en zonas geográficas más cercanas al Ecuador. (6)

Predisposición genética

La susceptibilidad a padecer MG es multifactorial y está asociada con la presencia de genes predisponentes. Se ha determinado que factores socioeconómicos, psíquicos y ambientales, además del estilo de vida, pueden influir y tener un significativo impacto en la ocurrencia de la enfermedad.

El primer grupo de genes que se ha asociado con la predisposición a padecer numerosos trastornos autoinmunes -entre ellos, la MG- es el de los antígenos leucocitarios humanos (HLA, por su sigla inglesa). El haplotipo ancestral 8.1 (HLA I-A1, HLA I-B8 y HLA II-DR3) tiene efecto pleiotrópico y puede incrementar o disminuir los títulos de anticuerpos anti-AChR.

La predisposición a adquirir MG con anticuerpos anti-MuSK se asocia con los haplotipos DR14-DQ5 y DR16-DQ5.

La relación entre el complejo HLA y la MG de inicio tardío se cree que es como consecuencia del envejecimiento, que produce en los individuos cambios inmunológicos, que incluyen la disminución del repertorio de células B y T y la activación celular. En esta población, la tasa de timomas es mayor y la frecuencia de presentación de hiperplasia tímica es menor que en los pacientes con MG de inicio temprano. (7)

Fisiopatogénesis

La MG seropositiva es causada por anticuerpos patogénicos dirigidos contra los AChR. La pérdida de AChR funcionales ocurre mediante 3 mecanismos: en primera instancia, los anticuerpos causan lisis de la membrana postsináptica dependiente del complemento; segundo, debido a que son divalentes y tienen capacidad de unirse de forma cruzada a AChR de la superficie de la membrana, los anticuerpos causan un incremento de la tasa de internalización y la degradación de los receptores; por último, los anticuerpos inhiben de forma directa la función de los receptores; es decir que ocurre un bloqueo del receptor, destrucción del receptor vía activación del complemento y aceleración de la endocitosis del receptor. Aunque hay un incremento compensatorio de la síntesis de AChR, el daño de la membrana postsináptica parece ser el principal factor determinante de la disfunción de la unión neuromuscular. Todos los mecanismos mencionados contribuyen finalmente a la reducción del factor de seguridad de la unión neuromuscular, lo cual se manifiesta clínicamente como debilidad y fatigabilidad musculares. (8)

Normalmente en la unión neuromuscular, los AChR están concentrados en las crestas de los pliegues sinápticos primarios. La acetilcolina es liberada desde las vesículas sinápticas hacia la hendidura sináptica, se une a los AChR e induce la apertura de los canales y la consecuente entrada de sodio, lo que genera un potencial de acción localizado. La corriente resultante se dirige hacia la profundidad de los pliegues secundarios, donde existe una alta concentración de canales de sodio dependientes del voltaje, los que al activarse permiten el influjo de sodio hacia el citoplasma y generan la despolarización de la membrana de la fibra muscular. La eficiencia de la transmisión neuromuscular en el musculo esquelético depende de la presencia de un factor de seguridad (FS), el cual asegura que se desencadene un potencial de acción, luego de la liberación de la acetilcolina. El FS es definido por la formula EPP/EAP , en la que EPP es la amplitud del potencial de placa terminal y EAP es la diferencia de voltaje entre el potencial de reposo y el potencial de acción. La magnitud del FS depende de los AChR y los canales de sodio. Los AChR concentrados en las crestas de los pliegues sinápticos primarios incrementan el tamaño del EPP. Los canales de sodio concentrados en los pliegues sinápticos secundarios reducen el umbral del potencial de acción. Los

anticuerpos anti-AChR reducen el número de AChR en la placa terminal por medio de una combinación de lisis de la membrana mediada por el complemento y aceleración del catabolismo de dichos receptores por unión cruzada. Los pliegues sinápticos secundarios también son simplificados. Los resultados de estudios con preparados humanos indican que la pérdida de AChR y la pérdida de canales de sodio dependientes del voltaje provocan una reducción del FS del 59 y el 40%, respectivamente, lo que resulta en una disminución del influjo de sodio en la fibra muscular, a tal punto que no llega al umbral para generar un potencial de acción. Si ello sucede en un número suficiente de uniones neuromusculares, el resultado es la debilidad muscular. (9)

En los individuos con MG, es común el compromiso de los músculos extraoculares, lo cual puede ser explicado por varias razones. En primer lugar, los músculos extraoculares y el tejido orbitario son deficientes en proteínas inhibitoras del complemento y, por ende, más sensibles al ataque autoinmune. En segundo lugar, cinco de los seis tipos de fibras identificadas en la unión neuromuscular de los músculos extraoculares presentan deficiente desarrollo de los pliegues postsinápticos. Se desconoce la causa de esta deficiencia, que podría implicar una reducción del FS e incrementar la susceptibilidad a la fatiga de dichos músculos. Finalmente, los músculos extraoculares son sometidos a importantes demandas por parte del sistema visual, como, por ejemplo, mantener el paralelismo de los globos oculares para lograr la visualización de una única imagen gracias a la visión binocular. Por lo tanto, un leve esfuerzo puede causar síntomas oculares y no tener repercusión clínica en el resto de los músculos esqueléticos. (10)

Los anticuerpos anti-AChR se detectan en un 75-85% de pacientes con MG. Los anticuerpos son heterogéneos y pertenecen a la clase de inmunoglobulinas G. Los mecanismos de formación de los anticuerpos no se conocen con certeza, pero existe suficiente evidencia de que el timo, a través de sus linfocitos, desempeña un papel importante en la patogenia de la enfermedad; ya que pueden atacar al receptor de acetilcolina al estimular la secreción de anticuerpos por parte de las células B. Incluso se conoce una forma de MG seronegativa o MG anticuerpo negativa para ambos

anticuerpos (AChR y MuSK). Pese a ello la MG seronegativa tiene prácticamente las mismas características clínicas que las formas seropositivas. (11,12)

Cuadro clínico

Las fluctuantes debilidad y fatigabilidad de diferentes grupos musculares son los signos característicos de la MG. El grado de debilidad empeora con el transcurso de las horas, la actividad física, el estrés, el tratamiento con ciertos fármacos o la asociación de otras patologías; también puede suceder un agravamiento espontáneo, sin causa aparente. Característicamente, la debilidad suele mejorar con el reposo. En algunos pacientes (10-20%), luego de varios años, puede ocurrir la remisión completa de la enfermedad. No se ha comprobado una clara correlación entre la severidad de los síntomas y los niveles de anticuerpos anti-AChR en suero. (13)

La MG podría clasificarse en tres tipos: ocular, bulbar y generalizada. (tabla 1)

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE MIASTENIA GRAVIS	
SÍNTOMAS Y SIGNOS	
OCULARES	-Ptosis: asimétrica, fatiga con la mirada hacia arriba -Diplopía: involucra con mayor frecuencia al músculo oculomotor recto medial
BULBARES	-Disartria/voz nasal: debilidad de la lengua y el paladar blando -Disfagia: excesiva tos asociada con la deglución, neumonías recurrentes -Disfonía -Debilidad masticatoria: cierre de la boca más afectado que su apertura -Tos débil
FACIALES	-Cierre de la hendidura palpebral: imposibilidad de mantener los párpados cerrados contra la resistencia ejercida con los dedos índice y pulgar del examinador. -Facies enojada o triste por debilidad de los músculos de la mímica. -Incapacidad de soplar e inflar las mejillas
APENDICULARES	-Debilidad proximal, simétrica -Miembros superiores más afectados que inferiores -Debilidad distal, que compromete sobre todo los músculos extensores de los dedos

AXIALES -Debilidad de músculos flexores del cuello -Debilidad de músculos extensores del cuello “signo de la cabeza caída”
RESPIRATORIOS -Disnea de ejercicio -Ortopnea -Taquipnea -Cefalea matinal, somnolencia diurna (hipercapnia) -Insuficiencia respiratoria
DISTRIBUCION PREDOMINANTE DE LA DEBILIDAD -Ocular 17% -Ocular-bulbar 13% -Ocular y de miembros 20% -Generalizada 50%

TABLA 1: Características Clínicas de la MG.

MG ocular

La debilidad se limita a los músculos oculomotores y elevador del párpado y se manifiesta como visión doble (diplopía) y/o ptosis palpebral, constituyendo la forma de presentación más frecuente de la MG y se observa en el 50-60% de los casos. El compromiso ocular, asimismo, se presenta hasta en el 80% de los individuos miasténicos durante la evolución de la enfermedad. Los títulos de anticuerpos anti-AChR se encuentran elevados aproximadamente en el 50% de las personas con MG ocular y se ha sugerido que este hallazgo se asocia a progresión de la enfermedad hacia la forma generalizada; sin embargo, no existe un modelo de pronóstico fiable para predecir el riesgo de conversión hasta ahora. Si la enfermedad permanece localizada durante más de 2 años, se cree que la probabilidad de conversión a MG generalizada es rara.

La diplopía es el síntoma más frecuente de la MG ocular; habitualmente, ocurre en horario vespertino, luego de una jornada laboral o de estudio, o de cualquier actividad que se realice durante largos periodos de tiempos que demanden mayor esfuerzo. Este síntoma puede desaparecer a la mañana siguiente y reaparecer hacia la noche o persistir con intensidad variable.

La ptosis puede preceder a la diplopía o estar asociada con ella y, si es leve, es decir, no cubre más del 25% de la córnea, puede pasar inadvertida para el paciente. Puede ser unilateral o bilateral y es asimétrica, fluctuante y rara vez completa. Generalmente el paciente intenta compensarla mediante la contracción de los músculos frontales o con la reclinación de la cabeza, excepto cuando hay debilidad facial y/o de los músculos del cuello.

La diplopía se puede deber a la paresia de un músculo extrínseco, pero en general involucra el compromiso de varios músculos de uno o ambos ojos. Los músculos más afectados son el recto medial y el recto superior. Frecuentemente, ocurre sin estrabismo evidente y en el examen no se advierte oftalmoparesia. En la evaluación se pide al paciente que trate de mantener la mirada hacia un lado durante al menos 30 segundos, evidenciándose oftalmoparesia y/o nistagmo, acompañándose en la mayoría de las ocasiones de un incremento de la diplopía. Los movimientos oculares rápidos y pequeños, conocidos como sacádicos, son característicos de la enfermedad.

Los movimientos sacádicos lentos ocurren en dirección al músculo extraocular parético o con la aducción de un ojo, en los casos de lesión del fascículo lateral medial ipsilateral, por lo tanto, cabe considerar el diagnóstico diferencial de oftalmoplejía internuclear. Dado que la diplopía también puede ser el síntoma de presentación de la enfermedad de Graves-Basedow, este entraría en los diagnósticos diferenciales que debería descartarse. Si bien es habitual que la ptosis y la diplopía se incrementen con el transcurso del día o se presenten durante la tarde y la noche, en un 10% de los pacientes, estos síntomas se manifiestan al despertar en la mañana o luego de una siesta corta en la tarde y disminuyen en los siguientes 30-60 minutos sin medicación.

En una serie de 432 pacientes, los síntomas oculares fueron la forma de presentación en el 65% de los casos y la enfermedad quedó confinada a los músculos extrínsecos del ojo en el 10%. La remisión completa ocurrió en el 30% de los individuos con MG ocular dentro del plazo de 10 años desde su inicio. (14,15,16,17)

MG bulbar

La forma de presentación con debilidad de los músculos bulbares y respiratorios no es habitual. Los síntomas y signos bulbares se deben a la afección de los músculos inervados por los pares craneanos V, VII, IX, X, XI y XII, cuyo origen se encuentra en la protuberancia y el bulbo. El signo bulbar más frecuente en los pacientes con MG moderada o severa es la debilidad facial, que altera la expresión del rostro y la gesticulación, creando dificultad para silbar, inflar las mejillas o succionar. Ocasionalmente, se manifiesta de forma aguda y de serlo así obliga a plantear el diagnóstico diferencial con parálisis de Bell; sin embargo, en la mayoría de los pacientes, su presentación es insidiosa. Característicamente en los pacientes la sonrisa se distorsiona y el paciente parece estar siempre triste o enojado; además la debilidad de los músculos orbiculares de los párpados ocasiona que la hendidura palpebral no quede completamente ocluida y parece que el paciente “espía al examinador” o que no pueda mantener los ojos cerrados contra la resistencia ejercida por los dedos pulgar e índice de quien lo evalúa.

La alteración del habla queda en evidencia haciendo contar al paciente hasta 50. La disartria o voz nasal empeora progresivamente. La disfonía o afonía es más frecuente en los casos de comienzo tardío y se caracteriza por ser fluctuante.

La dificultad deglutoria se puede deber a debilidad de los labios, la lengua y/o los músculos faríngeos. La regurgitación de líquidos a través de la nariz se debe a la debilidad del paladar blando. Si se le solicita al paciente que beba líquido (200 ml) sin pausa, pueden ocurrir regurgitación nasal o tos, las cuales son signos de debilidad palatina. La debilidad de los músculos faríngeos superiores puede ocasionar una “sensación de atascamiento” de la comida en la garganta (disfagia orofaríngea). Los pacientes tienden a adoptar ciertas posiciones para evitar la broncoaspiración, entre ellas la maniobra “chindown”, que consiste en acercar el mentón hacia el tórax. Si la debilidad de los músculos masticatorios es mayor, el paciente permanecerá con la boca entreabierta y se verá obligado a usar la mano para sostener la mandíbula caída y ayudarse a masticar. La debilidad mandibular con limitación para cerrar la boca es un hallazgo común en los individuos con MG y permite descartar otras enfermedades

neuromusculares. Es útil observar al paciente durante la ingesta, ya que el tiempo necesario para comer alimentos sólidos se incrementa y la conversación se torna difícil. Para provocar la fatiga de los músculos masticatorios, se le puede pedir al paciente que abra y cierre la boca repetidamente durante 30 segundos. La complicación que se da como consecuencia de esta debilidad muscular es una pérdida de peso importante en el paciente, constituyendo un signo de alerta, por lo que se debe instaurar tratamiento de forma inmediata.

La debilidad de la lengua es evidente cuando el paciente no logra realizar la protrusión. Si la lengua puede ejercer resistencia sobre la mucosa yugal, se puede cuantificar la fuerza. Los autores han observado que la configuración de este órgano varía en función del subtipo de MG: en los individuos miasténicos con anticuerpos anti-AChR, adopta la morfología de la letra Ω luego de permanecer extruida durante 1 minuto o más, mientras que en aquellos con anticuerpos anti-MuSK, la lengua tiene una forma similar a una V.

La afección de los músculos bulbares generalmente se asocia con compromiso de los músculos del cuello, que puede provocar contractura muscular con cervicalgia y el “signo de la cabeza caída”, en los casos severos. La fuerza de los músculos esternocleidomastoideos y los músculos del cuello debe ser cuidadosamente valorada. Para provocar la fatiga de estos, el paciente debe colocarse en decúbito dorsal y elevar la cabeza 45°, como si fuese a mirarse los dedos de los pies. (1,18,19)

MG generalizada

La debilidad de los miembros superiores y/o inferiores es el primer síntoma en el 15-20% de los pacientes con MG. Los individuos jóvenes pueden manifestar dificultades para realizar actividad física o deportes, así como también fatiga y sensación de cansancio. La debilidad puede limitar las actividades diarias, como lavarse la cabeza, secarse el pelo, colgar la ropa y, cuando involucra los miembros inferiores, puede causar caídas frecuentes y dificultad para subir escaleras o ascender al colectivo. En este tipo de MG, predomina la afección proximal, simétrica de miembros superiores y/o inferiores (debilidad de cinturas) y distal, sobre todo de los músculos extensores de los

dedos. El dolor de la musculatura axial, presente en el 10-15% de los casos, puede ser explicado por la deficiente función de los músculos de la postura. El paciente puede referir imposibilidad para incorporarse en la cama, que se debe a la debilidad de los músculos paraespinales.

La MG que cursa con debilidad de los músculos respiratorios es rara y sus diagnósticos diferenciales incluyen la insuficiencia respiratoria de causa desconocida. Esta forma de presentación es menos frecuente en los pacientes con MG seropositiva que en aquellos que tienen anticuerpos anti-MuSK.

Cuando se sospecha que un individuo padece MG es necesario evaluar la fuerza de cada grupo muscular por separado, tanto en reposo como luego del ejercicio. La fatigabilidad muscular se evalúa haciendo adoptar al paciente posturas fijas durante un lapso determinado. Una de las escalas utilizadas es el puntaje cuantitativo de miastenia gravis (QMG) (TABLA 2). Esta valora el trabajo de los diferentes grupos musculares por medio de 13 ítems a los que se le asigna un puntaje de 0 a 3, según el tiempo durante el cual se puede sostener la misma posición. El mejor puntaje es 0 (cero) y el peor es 39. El puntaje QMG está convalidado para su empleo en individuo con MG seropositiva y sus componentes incluyen diplopía, ptosis, músculos bulbares, del cuello y de los miembros y capacidad vital funcional. En la mayoría de los pacientes con MG generalizada, sin disnea en curso o previa, se puede encontrar alteración de parámetros respiratorios tales como la presión espiratoria máxima, la presión inspiratoria máxima, el flujo espiratorio máximo y la capacidad vital funcional.

Cierto grado de incontinencia urinaria, aunque es inusual, se puede presentar con fluctuaciones y se interpreta como secundario a hipotonía de los músculos del piso pelviano y el esfínter urinario externo. Este signo es más común en mujeres ancianas y se asocia con algún esfuerzo.

La atrofia muscular local se observa fundamentalmente en pacientes con debilidad permanente y oftalmoplejía. (1,20)

ITEM A EVALUAR	NINGUNO	LEVE	MODERADO	SEVERO	PUNTAJE
GRADO	0	1	2	3	
Visión doble en mirada lateral derecha o izquierda, en segundos	61	11-60	1-10	Espontánea	
Ptois (en mirada hacia arriba), en segundos	61	11-60	1-10	Espontánea	
Debilidad facial	Cierre palpebral normal	Completo, débil, algo de resistencia	Completo, sin resistencia	Incompleto	
Deglución de 4oz de agua (medio vaso)	Normal	Tos mínima o aclaramiento de garganta	Tos severa, atragantamiento o regurgitación nasal	No puede deglutir, la prueba no se intentó.	
Lenguaje después de contar hasta 50 en voz alta (inicio de disartria)	Sin disartria hasta 50	Disartria de 30 a 49	Disartria de 10 a 29	Disartria antes de 9	
Brazo derecho extendido (a 90 sentado), en segundos	240	90 a 239	10 a 89	0 a 9	
Brazo izquierdo extendido (a 90 sentado), en segundos	240	90 a 239	10 a 89	0 a 9	
% de Capacidad Vital predicha	>80	65 a 79	50 a 64	<50	

Apretar con mano derecha kg					
Hombres	>45	15 a 44	5 a 14	0 a 4	
Mujeres	>30	10 a 29	5 a 9	0 a 4	
Apretar con mano izquierda kg					
Hombres	>35	15 a 34	5 a 14	0 a 4	
Mujeres	>25	10 a 24	5 a 9	0 a 4	
Cabeza levantada (45 supino), en segundos	120	30 a 119	1 a 29	0	
Pierna derecha extendida (45 en supino), en segundos	100	31 a 99	1 a 30	0	
Pierna izquierda extendida (45 en supino), en segundos	100	31 a 99	1 a 30	0	

TABLA 2. Escala para valoración de fuerza muscular de asociación de miastenia gravis americana (QMG)

Subtipos de MG

Las características que distinguen cada subtipo de MG incluyen la forma de presentación clínica, la edad de inicio, el perfil de anticuerpos, la susceptibilidad genética (HLA), el fenotipo predominante, la presencia o ausencia de patología tímica y la respuesta al tratamiento.

MG ocular: La debilidad compromete los músculos oculomotores y elevador del párpado. En un estudio, esta forma de la enfermedad afectó al 17% de todos los pacientes miasténicos de la población blanca, aunque al parecer es más común en la

población asiática (hasta el 58% de todos los pacientes con MG), y en particular, los niños. Hasta el 50% de los pacientes con MG ocular tienen anticuerpos anti-AChR, aunque el aumento de sus títulos no necesariamente se relaciona con generalización del TABLA. Los anticuerpos anti-MuSK son raros en los pacientes con MG ocular.

MG de inicio temprano: Es aquella que se manifiesta antes de los 40 años, hay un franco predominio del sexo femenino (proporción mujer-varón de 3:1). El factor que desencadena u origina el proceso autoinmune no se conoce; sin embargo, existe evidencia que involucra al timo en la génesis y el mantenimiento de la enfermedad. Estos pacientes suelen presentar anticuerpos anti-AChR y glándula tímica agrandada con hiperplasia folicular linfoide. Los polimorfismos HLA asociados con mayor frecuencia con esta forma de la enfermedad son B8 y DR3. Entre las enfermedades que se asocian con este tipo de MG, las que involucran a la glándula tiroides son la más frecuentes. En estos casos, no suelen detectarse anticuerpos dirigidos contra componentes musculares distintos a los AChR.

MG de inicio tardío: Se inicia después de los 40 años también afecta a mayor cantidad de mujeres (proporción mujer-varón de 3:2), pero estas suelen tener títulos de anticuerpos anti-AChR menores que los de las mujeres con MG de inicio temprano y una glándula tímica normal o atrófica. El polimorfismo HLA DR7 a menudo ha sido asociado con esta forma de la enfermedad. La MG de inicio tardío se asocia a debilidad solo de los músculos oculares o generalizada, típicamente tiene un curso severo y rara vez remite de manera espontánea. Además de anticuerpos anti-AChR, suelen presentar otros anticuerpos dirigidos contra proteínas del músculo estriado, como anticuerpos anti-titina y antirreceptor de rianodina. Estos anticuerpos se han vinculado con generalización y mayor gravedad de la enfermedad, debilidad orofaríngea y frecuentes crisis miasténicas.

MG con timoma: Los timomas se asocian con frecuencia con autoinmunidad, probablemente debido a la desregulación de la selección de linfocitos y la presencia de auto antígenos en las células neoplásicas, este tipo de MG, se presenta en un 10-15%. La MG timomatosa afecta a individuos de ambos sexos (proporción mujer-varón de 1:1)

y cualquier edad, aunque su prevalencia es más alta en mayores de 50 años. Comúnmente, causa debilidad progresiva orofaríngea y generalizada y tiende a ser más severa que la MG de inicio temprano no timomatoso. A pesar de esto, el pronóstico a largo plazo es similar al de aquellos con MG de inicio tardío y sin timomas. En general, los pacientes miasténicos con timomas tienen altos títulos de anticuerpos anti-AChR y también presentan anticuerpos anti-titina y anti-rianodina. Los individuos con timomas suelen presentar síntomas miasténicos a pesar de la timectomía, por lo que requieren tratamiento inmunomodulador crónico. El polimorfismo HLA A25 se ha relacionado con este subtipo de MG.

MG seronegativo doble: En este tipo no existen anticuerpos anti-AChR y anti-MuSK, son clínicamente heterogéneos y pueden tener compromiso ocular puro o generalizado de severidad variable. La baja prevalencia de esta forma de MG podría deberse a que algunos pacientes tienen anticuerpos que son detectados mediante técnicas no utilizadas usualmente. Estos presentan características similares a las de los pacientes con MG y anticuerpos anti-AChR. La histología del timo muestra hiperplasia y centros germinales. (1,21,22)

Factores desencadenantes y evolución natural de la enfermedad

El TABLA clínico inicial puede variar en cada paciente, al igual que la evolución de la enfermedad. La mayoría de los pacientes con MG primero presentan síntomas oculares. De éstos, el 12% y el 80% desarrollará la enfermedad generalizada, con aproximadamente el 90% de los casos de hacerlo dentro de los 2 a 3 años después del diagnóstico.

En general, durante el primer año, los síntomas y signos empeoran y aumenta la probabilidad de desarrollo de crisis miasténicas, con un porcentaje de alrededor del 15 al 20%. En un 30%, los pacientes con MG anti- MuSK experimentan una crisis miasténica, la misma que ocurre en un 70% durante los primeros 6 meses de inicio de su sintomatología.

La remisión puede ocurrir con o sin tratamiento continuado; ésta es infrecuente al principio, pero a largo plazo puede ser esperada en el 10-20% de los afectados. Se estima que un 5% de los pacientes presentan entre 2 a 4 remisiones en el curso de la enfermedad, sobre todo durante los primeros años de evolución, a su vez existe mayor tasa de remisión si se presenta a edades tempranas y en sexo femenino. La tasa de remisión de los pacientes con MG ocular es mayor que la de aquellos con MG generalizada.

Las infecciones, el estrés, el híper o hipotiroidismo y ciertas drogas son algunos de los factores que influyen en el curso de la enfermedad, pues pueden exacerbar los síntomas o desencadenar signos nuevos. También pueden preceder a la primera manifestación de la MG. La menstruación y el calor se asocian con un incremento de la debilidad. Algunas drogas, como la d-penicilamina y los anestésicos curarizantes, están contraindicadas; otras, como las estatinas, deben ser evitadas en la medida de lo posible. (tabla 3)

Clase de Fármaco	Medicamentos	Comentario
Fármacos que actúan sobre sistema inmunitario	-Interferón alfa -D- penicilamina -Esteroides	Pueden inducir la MG y pueden exacerbar los síntomas miasténicos. Pueden inducir a exacerbación temprana de MG
Anestésicos generales Agentes bloqueadores neuromusculares Agentes inhalatorios	-Atracurio -Rocuronio -Pancuronio -Succinilcolina -Haloteno -Isoflurano	Agentes bloqueadores neuromusculares deben evitarse y en caso de ser utilizados, se recomienda la reversión del bloqueo neuromuscular con Sugammadex. Aunque los anestésicos inhalatorios disminuyen la transmisión neuromuscular, son mejor tolerados.

		La anestesia IV con propofol, tiene ventaja de inicio rápido, corta duración y ningún efecto sobre la transmisión neuromuscular
Anestésicos locales	-Esteres -Amidas	Amidas (lidocaína) se deben utilizar en lugar de ésteres.
Antibióticos	-Ciprofloxacina -Gentamicina -Neomicina -Colistina -Kanamicina -Amikacina -Estreptomycinina -Tobramicina -Clindamicina -Lincomicina -Vancomicina -Sulfonmidas -Doxiciclina -Eritromicina -Azitromicina -Claritromicina -Imipenem	Varias clases de antibióticos pueden alterar la transmisión neuromuscular y empeorar la debilidad. Dicho efecto parece ser dependiente de la dosis y del grado de control de la enfermedad. Aminoglucósidos, macrólidos y fluoroquinolonas, deben evitarse en la medida posible en pacientes con MG.
Fármacos cardiovasculares	-Verapamilo -Procainamida -Bretilio -Quinina -Quinidina -Magnesio (inyectable) -Propanolol -Atenolol	Inhibición de receptores de acetilcolina Bretilio bloquea la liberación de acetilcolina Magnesio bloquea la liberación de acetilcolina, bloquea la entrada de calcio a la terminación nerviosa, potencia la acción de agentes bloqueadores neuromusculares
Antirreumáticos	-D-penicilamina	Reducción de las propiedades de unión de la acetilcolina

	-Cloroquina	Reducción de la excitabilidad de la membrana
Antiepilépticos	-Fenitoína -Levetiracetam -Carbamazepina -Barbitúricos	Actúan presinápticamente reduciendo la liberación de acetilcolina
Analgésicos	-Codeína -Morfina -Meperidina	Por su tendencia a producir depresión respiratoria
Oftálmicos	-Timolol -Carbacol -Tropicamida	Antagonista muscarínico
Drogas psiquiátricas	-Litio -Amitriptilina -Clorpromacina -Haloperidol -Anfetaminas -Benzodiacepinas	Reducción de síntesis de acetilcolina Degradación de transmisión neuromuscular Debido a la depresión respiratoria, deben usarse con precaución
Contrastes radiográficos	-Contrastes yodados	Empeoran la debilidad miasténica, deben evitarse en pacientes mal controlados
Relajantes musculares	-Dantroleno -Baclofeno -Tiocolchicósico	Bloqueo de transmisión neuromuscular
Otros	-Anticolinérgicos -Toxina botulínica -Amantadina	Bloqueo de transmisión neuromuscular Debilidad en la región de la inyección local

TABLA 3. Medicamentos que deben ser usados con precaución o evitar su uso en pacientes con MG.

El efecto del embarazo es controversial: las posibilidades de que empeore, mejore o no altere el curso de la enfermedad son similares; sin embargo, el embarazo y el

postparto han sido reportados como factores desencadenantes de la exacerbación o empeoramiento de la enfermedad, además de asociarse a aumentos en la mortalidad materna, morbilidad, fracaso del embarazo y el parto prematuro.

En cuanto a la tasa de mortalidad de los individuos con MG, esta ha disminuido progresivamente gracias al desarrollo de nuevas terapias y el avance de los métodos diagnósticos. Grob y colaboradores comprobaron que la tasa de mortalidad tuvo una reducción del 40% en el periodo 1935-1939 y del 7% en 1965-1985. La mortalidad por crisis miasténicas declino de 42 a 6% entre la década de los '60 y los últimos años. (1,23,24,25)

Timomas

Distintas series de casos de MG han reportado una frecuencia de presentación de timomas de 9-16%, aunque en un estudio tal frecuencia fue del 30-40%. Los timomas son poco comunes en los pacientes menores de 20 años y predominan en hombres entre la quinta y sexta década de la vida, su asociación con la enfermedad establece mayor severidad de su TABLA y a un mayor desarrollo de crisis miasténicas. Además, es más frecuente la presentación concurrente de otras enfermedades autoinmunes y neoplasias extratimicas, que contribuyen a aumentar la tasa de muerte. (26,27)

Enfermedades autoinmunes asociadas

La frecuencia de presentación de otras enfermedades autoinmunes en la población de pacientes con MG varía entre 2,3 y 24,2%; con un promedio de 12,9%. En general, en las mujeres, la prevalencia de las enfermedades autoinmunes es mayor que en los hombres. La asociación con autoinmunidad tiroidea, hipertiroidismo o hipotiroidismo es la más frecuente con una tasa de 2,6-17%. La presentación concurrente de artritis reumatoidea, lupus eritematoso sistémico, sarcoidosis, síndrome de Sjögren, esclerodermia y dermatopolimiositis también es relativamente habitual. Otras enfermedades que pueden asociarse con la MG son pénfigo, alopecia areata, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, diabetes mellitus de tipo 1. Asimismo, la MG autoinmune se puede combinar con enfermedades neurológicas tales como síndrome

miasténico de Lambert-Eaton, neuromielitis óptica, esclerosis múltiple y síndrome de Guillain-Barre, las mismas que dificultarían su diagnóstico y provocarían un TABLA más sombrío. (28)

Diagnóstico

Como ya se describió la MG se sospecha con facilidad en los pacientes que presentan un patrón típico de debilidad muscular. Los síntomas y signos pueden ser evidentes sólo después de un esfuerzo, para eso se pueden realizar maniobras que produzcan fatigabilidad en grupos musculares como los de la región facial, ocular, de la orofaringe y las extremidades. Importante tener en cuenta que en estos pacientes los reflejos tendinosos son normales y el dolor y/o signos autonómicos están ausentes.

Los métodos disponibles para confirmar el diagnóstico clínico de MG incluyen: prueba del hielo, prueba con edrofonio, prueba de neostigmina, electrofisiología y la determinación de la concentración de anticuerpos.

El **edrofonio** es un inhibidor de la acetilcolinesterasa (AChE) de acción corta, cuya acción es prolongar el efecto de la acetilcolina en la unión neuromuscular, lo que incrementa la amplitud y la duración del potencial de la placa terminal. Esta prueba consiste en administrar edrofonio por vía intravenosa a dosis inicial de 1mg, seguida de 2,3 y 5 mg, en intervalos de 3 a 5 minutos. Se valora si ocurre mejoría en la diplopía, la ptosis o la fuerza de los músculos apendiculares en un lapso de 30 a 60 segundos con una duración entre 5-10 minutos. La sensibilidad de esta prueba para el diagnóstico de MG generalizada oscila entre 71,5-95%. Sin embargo, este método de diagnóstico puede presentar complicaciones como bradicardia y síncope, por lo que es aconsejable su realización en ambiente hospitalario para realizar monitorización cardíaca y en caso de ser necesario contar con atropina para su administración. Se han descrito pruebas falsas positivas en pacientes con enfermedad de neurona-motora, síndrome de Guillain-Barré, síndrome miasténico, tumores de la hipófisis y neuropatías oculares diabéticas. Un 20% de los pacientes con MGO tiene una prueba falsa negativa.

En la **prueba de atropina- neostigmina**, se administra 2 mg de neostigmina por vía intramuscular después de la administración subcutánea de 0,5 mg de atropina; el efecto clínico aparece entre 15 a 30 min después de la segunda inyección, por lo que se valora al paciente a los 45 a 60 min después de la administración oral de 60mg de piridostigmina. Actualmente, la neostigmina y la piridostigmina han sustituido en gran medida a la prueba con edrofonio en la práctica clínica

La **prueba del hielo** es una prueba no farmacológica, sin riesgos, que se puede realizar fácilmente. Esta consiste en valorar el grado de ptosis antes y después de colocar hielo sobre el párpado ptótico del paciente, durante 2-5 minutos. Un aumento de la fisura palpebral > 2 mm se considera una respuesta positiva. Tiene una sensibilidad del 80% en los pacientes con ptosis leve a moderada, a diferencia de aquellos pacientes con ptosis completa en cuya utilidad es nula. En un estudio prospectivo, su sensibilidad fue del 92,3% para demostrar blefaroptosis de origen miasténico y del 76,9% para confirmar la diplopía del mismo origen, luego de aplicar el hielo durante 5 minutos.

En la experiencia de los autores, la cuantificación de la fuerza (escala QMG-tabla1) antes y 1 hora después de la administración por vía oral de bromuro de piridostigmina a dosis de 60 mg resulta otra herramienta útil y accesible en el consultorio para valorar a pacientes con sospecha clínica de MG. (1, 29)

Electrofisiología

La estimulación repetitiva es el método electrofisiológico más comúnmente usado para evaluar la transmisión neuromuscular. Se aplican de cuatro a seis estímulos a una frecuencia de 2 Hz, antes y después de 30 segundos de ejercicio. Se repiten estos estímulos en intervalos de 1 minuto hasta 5 minutos después de finalizado el ejercicio. La prueba se considera positiva cuando existe una diferencia de amplitud de más del 10% entre el primer y quinto potencial evocado. El resultado de esta prueba es anormal en aproximadamente el 75% de los pacientes con MG generalizada (y menos del 50% de aquellos con MG ocular), sobre todo cuando los músculos faciales o los proximales son los evaluados. Se debe recomendar a los pacientes que suspendan los inhibidores de la colinesterasa al menos 12h antes de la realización de la prueba y que la temperatura del miembro que se va a estudiar sea mayor de 34°C.

El jitter (variabilidad temporal de señales digitales) resulta de las fluctuaciones del tiempo necesario para que el potencial de placa terminal alcance el umbral y se origine el potencial de acción de la fibra muscular y puede ser medido mediante una electromiografía de fibra única. Este estudio se realiza mediante un electrodo de aguja concéntrica, que permite identificar potenciales de acción de forma individual de las fibras musculares. La electromiografía de fibra única o aislada (EMG-FA) es la prueba más sensible para el diagnóstico de MG y, cuando las extremidades y los músculos faciales se examinan, los resultados positivos se registran en > 90% de los casos. La EMG-FA de músculos faciales tiene un alto rendimiento diagnóstico en pacientes con miastenia ocular. A pesar de su alta sensibilidad, el jitter incrementado no es específico de enfermedad primaria de la unión neuromuscular y puede ser observado en pacientes con alteraciones del nervio y también del músculo. (1,30)

Estudios serológicos

La determinación inmunológica más comúnmente usada es la medición de la concentración sérica de anticuerpos, que precipitan AChR musculares, detectados por su unión al antagonista colinérgico radiomarcado con bungarotoxina alfa. La sensibilidad diagnóstica de esta prueba es casi del 85% para la MG generalizada y el 50% para la MG ocular. Existen tres tipos de anticuerpos: bloqueantes, moduladores y de ligadura. El hallazgo de títulos de anticuerpos anti-AChR en el suero del paciente, obtenidos mediante una técnica apropiada, asociado con la clínica sugestiva de MG, confirma el diagnóstico de la enfermedad, ya que sólo el 0,05% de las muestras analizadas mediante inmunoprecipitación han tenido resultados falsos positivos. Es importante conocer que los títulos de anticuerpos anti-AChR no se relacionan con los grados de severidad de la patología, ya que se ha evidenciado que, en pacientes con similares grados de debilidad, estos pueden variar ampliamente. La determinación puede ser falsamente negativa si existe inmunosupresión o se efectúa durante un estadio muy temprano de la enfermedad.

Los anticuerpos anti-MuSK se presentan en aproximadamente el 40% de los individuos con MG generalizada y sin anticuerpos anti-AChR, por lo que su búsqueda debe ser realizada en todos los casos de AChR-negativos. Los anticuerpos de baja afinidad estarían presentes en los casos de MG ocular y sin anticuerpos anti-AChR. La

determinación de la concentración de anticuerpos anti-cortactina se realiza mediante ELISA y Western Blot y su uso se realiza fundamentalmente en presencia de MG seronegativa doble.

Los anticuerpos dirigidos contra proteínas citoplasmáticas (titina, miosina, actina y receptores de rianodina) del musculo estriado son detectados en el 75-85% de los pacientes con MG timomatosa y también en algunos pacientes con timomas y sin MG. Los anticuerpos anti-titina y otros dirigidos contra las proteínas del musculo estriado también son encontrados hasta en el 50% de los pacientes con MG de inicio tardío no timomatosa y, por lo tanto, son menos útiles como predictores de timomas en sujetos mayores de 50 años.

La secuencia diagnostica va a depender de los síntomas presentes y la disponibilidad de recursos especializados. La determinación de la concentración de anticuerpos anti-AChR debe ser realizada siempre que se sospeche de MG. Dado que su resultado puede demorar varios días, se recomienda que su determinación se la realice conjuntamente con la prueba del hielo, la prueba con edrofonio y la electrofisiología. Asimismo, dado la elevada asociación de MG con enfermedades autoinmunes, en especial las que afectan a la glándula tiroides, es recomendable realizar evaluación de la misma en la primera consulta.

Diagnóstico por imágenes

La obtención de imágenes del tórax por medio de tomografía computarizada o resonancia magnética ayuda a determinar la presencia de un timoma, hiperplasia o restos de timo; por lo que es de gran importancia realizar dichos estudios de imagen en los pacientes con MG. Los medios de contraste yodados deben ser usados con precaución debido a que pueden exacerbar la debilidad causada por la MG.

Evaluación de la función respiratoria

Las pruebas que evalúan la función respiratoria tienen gran importancia pues no permiten inferir el grado de debilidad de los músculos respiratorios y, por lo tanto, determinar la necesidad inmediata o futura de ventilación no invasiva; entre estas se incluyen capacidad funcional respiratoria con el paciente sentado y acostado, presión

inspiratoria máxima (PImax), presión espiratoria máxima (PEmax) y gasometría arterial. (1,31)

Escalas clínicas y de cuantificación

Originalmente, para la estatificación clínica de la MG, se utilizaba la clasificación de Osserman (tabla 4), pero esta ha sido en parte remplazada por las recomendaciones de la Fundación de Miastenia Gravis en América (MGFA). Esta institución en el año 2000 publicó una serie de pautas para estandarizar la investigación clínica de la MG, que incluyen una escala de clasificación de la enfermedad desde el punto de vista clínico (MGFA Clinical Classification - tabla 5), un sistema de puntuación para cuantificar la gravedad de la enfermedad (Quatitative MG Score for Disease Severity) (Tabla 2) entre otras, que sirven para valorar de manera más completa al paciente con MG.

CLASIFICACIÓN DE OSSERMAN (1958)
GRUPO I: OCULAR
GRUPO IIA: GENERALIZADA LEVE
GRUPO IIB: GENERALIZADA MODERADA A GRAVE O COMPROMISO BULBAR O AMBOS
GRUPO III: CRISIS MIASTENICA
GRUPO IV: TARIA-SEVERA/ MARCADO COMPROMISO BULBAR

TABLA 4: Clasificación de Osserman.

CLASES	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	TIPO
CLASE I	Cualquier debilidad de músculos oculares	OCULAR
	Puede tener debilidad del cierre del ojo. Todo el resto de fuerza muscular es normal.	
CLASE II	Debilidad LEVE que afecta a otros músculos aparte de los oculares	GENERALIZADA
IIA	Afecta predominantemente a músculos de extremidades, axiales o ambos; también puede tener compromiso menor de la musculatura orofaríngea.	

IIB	Afecta predominantemente a músculos orofaríngeos, respiratorios o ambos; también puede tener menor o igual compromiso de la musculatura de extremidades o axiales.	
CLASE III	Debilidad MODERADA que afecta a otros músculos aparte de los oculares, también puede tener afectación de músculos oculares de cualquier gravedad.	
IIIA	Afecta predominantemente a músculos de extremidades, axiales o ambos; también puede tener compromiso menor de la musculatura orofaríngea.	
IIIB	Afecta predominantemente a músculos orofaríngeos, respiratorios o ambos; también puede tener menor o igual compromiso de la musculatura de extremidades o axiales.	
CLASE IV	Debilidad GRAVE que afecta a otros músculos aparte de los oculares, también puede tener afectación de músculos oculares de cualquier gravedad.	
IV A	Afecta predominantemente a músculos de extremidades, axiales o ambos; también puede tener compromiso menor de la musculatura orofaríngea.	
IV B	Afecta predominantemente a músculos orofaríngeos, respiratorios o ambos; también puede tener menor o igual compromiso de la musculatura de extremidades o axiales	
CLASE V	Intubación con o sin ventilación mecánica, excepto manejo de rutina posoperatorio.	

Tabla 5: Clasificación Clínica según MGFA

Diagnósticos diferenciales

Las mujeres con MG son las que tienen mayores posibilidades de ser erróneamente diagnosticadas. Los autores han tomado conocimiento de que varias mujeres jóvenes y adolescentes fueron diagnosticadas con anorexia nerviosa, cuando en realidad

padecían MG y afección bulbar. También la enfermedad puede ser confundida con el síndrome de fatiga crónica y el síndrome conversivo. (1)

Tratamiento

El tratamiento debe ser individualizado, considerando el subtipo de MG y su forma de presentación clínica, además se necesita realizar una visión integral que tenga en cuenta las limitaciones funcionales y psíquicas del paciente, así como la calidad de vida. Las características de esta enfermedad como son, la cronicidad y las fluctuaciones, así como los efectos indeseables del tratamiento, hacen necesaria que dichos pacientes cuenten en su tratamiento con terapia psicológica. El principal objetivo es que el paciente recupere su funcionalidad habitual tan pronto como sea posible, con mínimos efectos adversos.

El tratamiento farmacológico de la MG puede ser clasificado como sintomático o modificador de la enfermedad. El tratamiento que modifica el curso de la enfermedad (inmunomodulador) puede ser a corto plazo (plasmaféresis e inmunoglobulinas intravenosas) o largo plazo (esteroides y no esteroides). Se ha comprobado al cabo de 3 años de seguimiento que la timectomía realizada mediante la técnica transternal extendida disminuyó la debilidad y permitió reducir la dosis promedio de prednisona requerida en pacientes con MG y anticuerpos anti-AChR, pero sin timomas.

Los inhibidores de la AChE pueden ser suficientes en algunos pacientes con MG ocular o generalizada leve, con antecedente de timectomía o sin ella. Cuando se instaure inmunomodulación se debe establecer la dosis efectiva mínima, dado que su administración por largo plazo se ha asociado con mayor riesgo de desarrollo de infecciones oportunistas y neoplasias.

Tratamiento sintomático

La utilidad de los inhibidores de la AChE para el tratamiento de la enfermedad comenzó a ser estudiada por Walker en 1934. Estos fármacos incrementan la cantidad de acetilcolina disponible en la unión neuromuscular y son la primera línea de

tratamiento en los pacientes con MG. El bromuro de piridostigmina es el más utilizado. La dosis inicial para adultos es de 15- 30 mg cada 4-6 horas y debería incrementarse o ajustarse hasta lograr el máximo beneficio con los mínimos efectos adversos, los cuales pueden incluir diarrea, calambres, retortijones y dolor abdominal. Es recomendable la ingesta del medicamento junto a alimentos sólidos con el objetivo de disminuir las molestias abdominales. Los pacientes con compromiso bulbar deberían tomarlo 30-60 minutos antes de cada comida con el objetivo de que la alimentación coincida con el pico máximo de su efecto y así evitar complicaciones como broncoaspiración que es común en estos pacientes. Existe una preparación de liberación sostenida (Mestinon-Timespan® 180 mg) se puede prescribir a la hora de acostarse para pacientes sintomáticos temprano en la mañana o durante la noche.

Los inhibidores de la AChE constituyen el tratamiento sintomático de la enfermedad, pero no afectan su progresión. Raramente inducen alivio completo y sostenido de los síntomas, pero pueden ser suficientes para el manejo de los pacientes con afección leve (MGFA I o II). Importante es evitar sobredosis de estos medicamentos, pues provocarían síntomas muscarínicos (hipersalivación, vómitos, miosis, bradicardia) que pueden llevar a una crisis colinérgica y que de ser así obligaría a la suspensión inmediata del fármaco. La presencia de crisis colinérgicas en la actualidad es rara por el uso concomitante de tratamiento inmunosupresor que disminuye el uso de dosis altas de dichos fármacos.

Tratamiento inmunosupresor

La inmunosupresión se utiliza en todos los pacientes con síntomas incapacitantes no controlados adecuadamente con los inhibidores de la AChE.

Esteroides: se consideran la terapia de primera línea de los inmunosupresores ya que su beneficio efectivo se manifiesta tras 2 a 4 semanas de su administración y se relaciona con la mejoría de la debilidad en todos los subgrupos de MG; su fármaco estrella, prednisona, en dosis de 1mg /kg/día generalmente resulta eficaz en la mejoría de la debilidad muscular. Es importante realizar un seguimiento al paciente porque en algunos casos tras una o dos semanas después de comenzar su administración, los pacientes pueden desarrollar una exacerbación de la debilidad muscular. En la mayoría de casos este empeoramiento se controla con piridostigmina o plasmaféresis (PF), pero

debe vigilarse la función respiratoria en caso de que el paciente requiera respiración asistida, por lo que se recomienda que pacientes con afectación predominantemente bulbar sean hospitalizados para su mejor control. Una vez obtenida una mejoría máxima, se procede a reducir gradualmente la dosis de prednisona hasta quedarse con la dosis mínima efectiva para el control de la sintomatología. Algunos pacientes requieren dosis bajas de corticosteroide de forma crónica para evitar recaídas. Entre los efectos secundarios de los esteroides se incluyen osteoporosis, hipertensión, glaucoma, cataratas, diabetes, aumento de peso, y trastornos de la piel.

Ciclosporina, constituye una buena opción terapéutica de segunda línea para la MG. Es un inhibidor de la calcineurina que reduce los niveles de interleuquina 2 e interferón gamma, efecto que lo produce al inhibir los linfocitos T colaboradores.

Estudios han demostrado que la administración de ciclosporina redujo los anticuerpos anti-AChR y permitió disminuir las dosis de corticosteroides. La ciclosporina se administra en dosis de 3 a 6 mg/kg, divididos en dos tomas diarias, para reducir su posible nefrotoxicidad. El beneficio clínico comienza entre 1 y 2 meses después del inicio del tratamiento y su efecto máximo se observa pasados 3-6 meses. La dosis se reduce gradualmente entre 0,5 y 1 mg/kg/día cada 2-3 meses, hasta alcanzar la dosis efectiva mínima, que puede ser de 100 mg diarios. Los ajustes de la dosis no deben ser mayores que 1 mg/kg/día cada 4 semanas. Entre los efectos secundarios se incluyen hirsutismo, temblores, cefalea, parestesias, y hepatotoxicidad. Las principales limitaciones del tratamiento son la hipertensión y la nefrotoxicidad que produce. Todos los meses, se deben controlar la presión arterial, la función renal y los niveles mínimos de ciclosporina en plasma, que deben estar cerca de los 200 ng/ml y nunca por encima de los 300 ng/ml.

Azatioprina: es un antimetabolito análogo de las purinas, que bloquea la síntesis de ADN y ARN e inhibe la proliferación de los linfocitos T. Generalmente se la usa como inmunosupresor de segunda línea para disminuir la dosis de esteroides, se ha evidenciado que pacientes medicados con azatioprina y corticosteroides tienen menos recaídas, remisiones más prolongadas, menos efectos secundarios y menor aumento de peso. La azatioprina se administra en dosis divididas, que deben sumar 2-3

mg/kg/día. Se empieza con 50 mg/día durante 1 semana para ir incrementando la dosis gradualmente, según la tolerancia, hasta alcanzar una dosis optima de 100-250 mg. La mejoría clínica demora de unos tres a seis meses. Es importante evaluar, antes de comenzar el tratamiento, la actividad de la tiopurina metiltransferasa, cuya deficiencia implicaría un riesgo elevado de leucopenia. En muchos pacientes se ha observado que, durante las dos primeras semanas de tratamiento, se observa una reacción de hipersensibilidad de tipo gripal, aguda y reversible, en el 12% de los pacientes. Dicha reacción se asocia con exantema, aumento de enzimas hepáticas y pancreatitis. El medicamento debe suspenderse si el recuento de glóbulos blancos cae por debajo de 2500 o el recuento absoluto de neutrófilos es inferior a 1000.

Rituximab: es un anticuerpo monoclonal quimérico murino/humano que se une al antígeno de membrana CD 20 de los linfocitos B (involucrados en la producción de anticuerpos) y modula su activación. Este medicamento se administra en pacientes con MG moderada y especialmente grave refractarios al tratamiento inmunosupresor de primera línea. Se ha evidenciado una mejor respuesta en pacientes Anti-MuSK. La dosis de inducción de Rituximab es de 1000 mg, y luego otras dos dosis de 1000 mg después de 2 semanas. La duración de la terapia con Rituximab necesaria para lograr y mantener la remisión de la enfermedad no ha sido claro. Entre sus efectos secundarios, destacan el incremento de infecciones en los pacientes que son tratado con este medicamento.

Micofenolato de mofetilo: se lo considera un fármaco de tercera línea para el tratamiento de MG leve y moderada si falla la terapia inicial inmunosupresora. Este bloquea la inosina monofosfato deshidrogenasa, lo que a su vez bloquea la síntesis de purinas e inhibe selectivamente la proliferación de linfocitos B y T. Dosis habitualmente de 1 g por vía oral 2 veces al día. Los principales efectos secundarios son diarrea, vómitos, riesgo elevado de infección.

Tacrolimus: se lo puede usar como monoterapia o complemento de los corticosteroides, convirtiéndolo en una buena elección como medicamento de quinta línea. Su efecto es similar a la ciclosporina, aunque presenta efecto adicional sobre la liberación de calcio desde el retículo sarcoplásmico, que teóricamente podrían conducir

a mejoras en la fuerza muscular en pacientes con miastenia gravis. La dosis de tacrolimus es de 0,1 mg/kg/día, en dos tomas. El beneficio de este fármaco se fundamenta en la disminución o incluso abandono de la terapia con corticoides o ciclosporinas en pacientes que eran dependientes de los mismos y no presentaban mayor mejoría clínica. Entre sus efectos secundarios tenemos a la hipertensión, nefrotoxicidad y neurotoxicidad (temblores o parestesias).

Ciclofosfamida: es un agente alquilante que bloquea la proliferación celular, se reserva principalmente para los pacientes con MG severa y refractaria a otros tratamientos y se lo considera como agente terapéutico de quinta línea. Los pacientes que son tratados con este fármaco mejoran marcadamente su fuerza muscular y se asocia con una reducción de la dosis de corticoides en un lapso de 6 a 12 meses. La desventaja de la ciclofosfamida es su grave y muy frecuente toxicidad; se ha evidenciado alopecia, leucopenia, náuseas, vómitos e incluso su administración prolongada se asocia a un incremento del riesgo de desarrollo de tumores malignos de vejiga y linforreticulares. Por lo tanto, el uso de este fármaco sólo debería considerarse como terapia de quinta línea, en los casos más refractarios de MG. (1, 32,33,34,35)

Tratamiento quirúrgico de la MG

Timectomía

La timectomía es más eficaz en adultos jóvenes (<40 años) con MG generalizada, pero también se benefician de ella otros pacientes como: pacientes con MG que son refractarios al tratamiento o no lo toleran, pacientes con timomas, pacientes con evidencia radiológica de aumento de tamaño del timo. No hay evidencia de beneficios en pacientes con MG ocular.

Pese a ser cara e invasiva, la timectomía es la única oportunidad para lograr una eventual remisión de la enfermedad, sin requerimiento de tratamiento farmacológico en el futuro o con una clara disminución de la medicación necesaria para el control. El potencial beneficio de la timectomía disminuye con el aumento de la edad y la involución del timo.

La cirugía debe hacerse temprano, pero nunca es una emergencia; los pacientes deben estar estables y generalmente se requiere inmunoglobulina intravenosa o

intercambio de plasma previo a la cirugía para mejorar síntomas, reducir el riesgo de complicaciones, y contribuir a una recuperación más rápida. (1,36)

Crisis miasténica

La crisis miasténica hace referencia a la debilidad causada por la MG, que compromete la musculatura bulbar y respiratoria; por lo que el hablar, la deglución, la tos y la respiración son tan severamente limitadas que provocan que el paciente requiera intubación para sostén ventilatorio o protección de las vías aéreas. Además, pueden surgir complicaciones como consecuencia de la debilidad general con la inmovilidad y reposo en cama. Por lo tanto, las crisis deben ser siempre manejadas en un ambiente hospitalario para correcto manejo y monitorización de los pacientes. Se estima que la frecuencia de presentación de crisis miasténicas es del 15-20%, sin embargo, en los pacientes con anticuerpos anti-MuSK puede ser mayor.

Entre los síntomas que se presentan durante una exacerbación de la MG y que son datos de alarma para el desarrollo de una crisis miasténica, tenemos: infección con fiebre en las últimas dos semanas con antibióticos, disfagia, regurgitación nasal, toser o aclarar la garganta después de tragar, pérdida de peso debido a las dificultades en la ingesta de alimentos, disnea.

Existe un mayor riesgo de desarrollar crisis entre los dos primeros años de la miastenia gravis y cerca del 20% de los casos, la crisis miasténica, es la manifestación inicial de la enfermedad.

La MG puede deteriorarse en su curso natural, pero múltiples factores pueden desencadenar una crisis entre los que se incluyen: infecciones, cambios en la medicación, administración de medicamentos, como antibióticos, neurolépticos y anticonvulsivos de acción central, entre otros. En este contexto, nos referimos a la lista de medicamentos que pueden empeorar el curso de la enfermedad.

El tratamiento de la exacerbación miasténica y crisis incluye en primer lugar la medicación, tratamiento sintomático, el tratamiento agudo, la introducción o la optimización de una inmunomodulación a largo plazo. El tratamiento médico intensivo,

está dirigido especialmente a asegurar las funciones vitales y la ventilación mecánica, la nutrición y la prevención o tratamiento de las complicaciones.

La intubación generalmente se indica si hay evidencia de fatiga de los músculos respiratorios, taquipnea, hipoxemia, hipercapnia y/o dificultad para eliminar secreciones. Se recomienda que luego de la intubación, se interrumpa el tratamiento con inhibidores de la AChE ya que el efecto muscarínico de los mismos, pueden incrementar las secreciones y entorpecer el manejo de las vías aéreas.

La instauración de kinesiólogía respiratoria es de especial importancia para evitar atelectasias, infecciones y acortar el tiempo de ventilación invasiva por lo que su aplicación a corto plazo, se asocia a una mayor y rápida recuperación del paciente. (1,37)

Tratamientos de fase aguda

Plasmaféresis

Permite eliminar de la circulación del paciente miasténico los anticuerpos dirigidos contra los AChR, provocando una mejoría del TABLA en pocos días, a diferencia de los corticosteroides y los inmunosupresores, cuyos resultados se empiezan a notar en semanas y meses, respectivamente. Se la utiliza desde 1976 para tratar las crisis miasténicas, mejorar el estado clínico antes de una cirugía como la timectomía, mejorar las exacerbaciones de la MG, y en algunas ocasiones como terapia de mantenimiento crónica. En comparación con la administración de Inmunoglobulina por vía intravenosa no hay mayor diferencia, pues ambas mejoran el estado del paciente con una efectividad equiparable.

No existe ningún estudio que sustente una recomendación posológica estándar, pero generalmente se realizan unos 5 recambios, en cada uno, se extraen aproximadamente 50 ml/kg de plasma. Se debe elevar la dosis de corticosteroides entre 60-100 mg/día y conviene suspender el bromuro de piridostigmina ya que incrementa las secreciones y complicaría el estado del paciente.

Dentro de las principales limitaciones de la plasmaféresis tenemos: la dificultad del acceso intravenoso, porque es necesario insertar un catéter de doble luz, complicaciones, que incluyen neumotórax, hipotensión, sepsis y embolia pulmonar, el

elevado costo del procedimiento y la duración relativamente corta del beneficio, ya que se mantiene sólo unas pocas semanas.

Inmunoglobulinas por vía intravenosa

Las inmunoglobulinas son un producto obtenido luego de reunir gammaglobulinas de varios miles de donantes de sangre. En los individuos con trastornos neuromusculares, el mecanismo de acción incluye la interferencia con las moléculas coestimuladoras, que participan en la presentación de antígenos y la modulación de la producción de autoanticuerpos, citoquinas, moléculas de adhesión y receptores del fragmento Fc de los macrófagos.

La dosis inicial de inmunoglobulinas suele ser de 2 g/kg y se puede administrar durante 2-5 días. Algunas de las ventajas que presentan las inmunoglobulinas IV en relación al recambio plasmático son la facilidad con la que se aplican y su buen perfil de efectos secundarios. Los efectos adversos más frecuentes son cefalea, náuseas, escalofríos, mialgia, malestar en el pecho, dolor de espalda. (1, 38)

Miastenia gravis refractaria

La mayoría de los pacientes con MG tienen una buena respuesta a alguno o varios de los fármacos incluidos en las cinco categorías o líneas de tratamiento; pero algunos pacientes no logran mejorar su fuerza muscular ni alcanzan el estado de manifestaciones mínimas, a estos se los considera refractarios y generalmente tienen un peor pronóstico, ya que se asocian a mayores tasas de exacerbaciones o crisis miasténicas. Diversos autores definen a la refractariedad de la MG como: • Ausencia de respuesta al tratamiento inmunosupresor convencional en dosis y tiempo adecuados; Efectos adversos inaceptables; Requerimiento de dosis excesivas; Comorbilidades que impiden el uso de tratamientos convencionales; Requerimiento de repetidos tratamientos de rescate con inmunoglobulinas intravenosas o plasmaféresis y Crisis miasténicas frecuentes.

Se estima que la prevalencia de MG refractaria oscila entre el 10 y 14,8%. Se presenta en mayor proporción en los pacientes con anticuerpos anti-MuSK que en aquellos con otros subtipos de MG. En estos pacientes generalmente se emplean

tratamientos más agresivos con la administración de 3 inmunomoduladores: inmunoglobulinas IV, rituximab y tacrolimus. (1, 39,40)

Tratamiento de apoyo en pacientes con MG

La actividad física y el entrenamiento de baja intensidad y de intensidad media proporcionan a corto plazo y a largo plazo beneficios para los pacientes con miastenia gravis. La debilidad muscular aumenta con el uso repetitivo, pero los pacientes con MG todavía pueden y deben realizar actividades que les permita mejorar su capacidad física con el objetivo de evitar la atrofia muscular, lo que empeoraría la debilidad muscular. Estos se deben ajustar en intensidad y duración para beneficio de cada individuo.

El control del peso del cuerpo es importante, es especialmente relevante en los pacientes con afectación de los músculos respiratorios, pues el exceso de peso no sólo aumenta la fatigabilidad y el cansancio de los músculos, sino que también afecta el sistema inmune y predispone a la diabetes.

La alimentación de los individuos con MG, puede variar según se encuentre afectada la zona bulbar, ya que es característica la presencia de disfagia y esto dificultaría a una correcta alimentación, por lo que es importante determinar si el paciente tiene dificultad para digerir alimentos sólidos, líquidos o ambos. De esta manera, se pueden establecer recomendaciones para asegurar una buena alimentación y prevenir las consecuencias como broncoaspiraciones.

La hidratación también es un aspecto importante a tener en cuenta, los pacientes deben evitar deshidratarse porque esto causa mayor debilidad, dificultad para tragar, visión borrosa y espasmos musculares, manifestaciones que se pueden confundir con los síntomas miasténicos o pueden complicar aún más su patología. (41)

CAPITULO III

MATERIALES Y MÉTODOS

3.1 METODOLOGÍA

Este trabajo es de enfoque cuantitativo, diseño no experimental, de corte transversal retrospectivo y el método es observacional y analítico.

3.2 MATERIALES

- ✓ Software: Hoja de Cálculo Microsoft Excel 2016
- ✓ Revistas médicas de Neurología.
- ✓ Sitios de búsqueda de información en internet: Google Académico, Pubmed, Scielo.
- ✓ Servicios hospitalarios: computadoras del HTMC y utilización del sistema AS400 para la investigación de los datos de las distintas Historias Clínicas de los pacientes a estudiar.
- ✓ Libros de texto de Neurología
- ✓ Computadora de escritorio, impresora y scanner
- ✓ Material de papelería
- ✓ Teléfonos Smartphones

3.3 CARACTERIZACIÓN DE LA ZONA DE TRABAJO

Provincia de Guayas, cantón Guayaquil, Hospital Teodoro Maldonado Carbo, Servicio de Neurología.

3.4 UNIVERSO Y MUESTRA

El universo escogido son los pacientes con diagnóstico de Miastenia Gravis del Hospital Teodoro Maldonado Carbo, en el período 2016-2017.

La muestra será de 105 pacientes, sujetos a criterios de inclusión y exclusión.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- a) Pacientes diagnosticados con miastenia gravis CIE-10 G70.0.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- a) Pacientes con diagnóstico de síndrome miasténico de Eaton-Lambert, miopatías, esclerosis múltiple, esclerosis lateral amiotrofia, polimiositis.

CRITERIOS ÉTICOS

Toda investigación realizada en seres humanos debe hacerse de acuerdo a tres principios éticos básicos, a saber, respeto a las personas, a la búsqueda del bien y la justicia.

El respeto a las personas incorpora al menos dos consideraciones éticas fundamentales, a saber:

- El respeto a la autonomía, que exige que a quienes tienen la capacidad de considerar detenidamente el pro y el contra de sus decisiones se les debe tratar con el debido respeto por su capacidad de autodeterminación; y
- La protección de las personas con autonomía menoscabada o disminuida, que exige que quienes sean dependientes o vulnerables reciban resguardo contra el daño o el abuso.

La búsqueda del bien se refiere a la obligación ética de lograr los máximos beneficios y de reducir al mínimo el daño y la equivocación, o la no maleficencia (no causar daño).

La justicia se refiere a la obligación ética de tratar a cada persona de acuerdo con lo que es moralmente correcto y apropiado, de dar a cada persona lo que le corresponde, con distinciones que sean pertinentes desde el punto de vista moral, como lo es la vulnerabilidad debida a impedimentos tales como imposibilidad para dar un consentimiento informado, no poder recurrir a otra forma de obtener atención médica o de satisfacer otras necesidades costosas, o ser un miembro subordinado de un grupo jerárquico. Por consiguiente, se deben establecer disposiciones especiales para la protección de los derechos y el bienestar de las personas vulnerables.

3.5 VIABILIDAD

Este trabajo de investigación es viable ya que se cuenta con el apoyo de las autoridades del departamento de docencia de la institución, el permiso correspondiente de la Universidad y del Hospital Teodoro Maldonado Carbo, con recursos científicos y bibliográficos actualizados que garantizan su ejecución y calidad.

3.6 OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

VARIABLES	DEFINICIÓN	INDICADOR	ESCALA VALORATIVA	FUENTES
MIASTENIA GRAVIS	Enfermedad neuromuscular autoinmune, caracterizada por debilidad y fatigabilidad de los músculos esqueléticos	Debilidad muscular	Cualitativa nominal politómica	Historia Clínica
GÉNERO	Identidad sexual de los seres vivos, la distinción que se hace entre Femenino y Masculino	Femenino Masculino	Cualitativa Nominal dicotómica	Historia Clínica
EDAD	Cantidad de años que ha vivido una persona desde su nacimiento	Grupos etarios	Cuantitativa continua	Historia Clínica
FORMA DE PRESENTACIÓN	Signos y síntomas presentes en el paciente de la población a estudiar	Ocular Oculobulbar Bulbar Extremidades Generalizada	Cualitativa nominal politómica	Historia Clínica
ALTERACIONES EN EL TIMO	El timo es un órgano glandular linfoide primario y especializado perteneciente al sistema inmunológico.	Sin alteraciones Con alteraciones Timoma Hiperplasia tímica Timo fibrótico Sin resultados	Cualitativa nominal politómica	Historia Clínica
ENFERMEDADES ASOCIADAS	Patologías que coexisten o suceden a otra, es decir, enfermedades coexistentes,	Artritis reumatoide Diabetes mellitus Hipertensión arterial Hipotiroidismo Obesidad Osteoporosis	Cualitativa nominal politómica	Historia Clínica

	complicaciones o secuelas.	Poliartrosis Síndrome de Cushing Síndrome de intestino irritable		
--	----------------------------	--	--	--

CRONOGRAMA

ACTIVIDAD	DICIEMBRE 2019	ENERO 2019	FEBRERO 2019	MARZO 2019	MAYO 2019
RECOPIACIÓN	X				
CONSOLIDACIÓN		X			
ANÁLISIS ESTADÍSTICO			X		
PRESENTACIÓN FINAL				X	
SUSTENTACIÓN					X

CAPITULO IV

RESULTADOS

Los datos obtenidos fueron registrados en una base de datos en el programa Hoja de Cálculo de Microsoft Excel 2016. Los datos se analizaron de acuerdo a la naturaleza de las variables del estudio, mediante frecuencia simple y estimación de porcentajes. Se formularon tablas y gráficos que fueron descritos y posteriormente analizados para poder ofrecer de este modo las conclusiones del problema investigado.

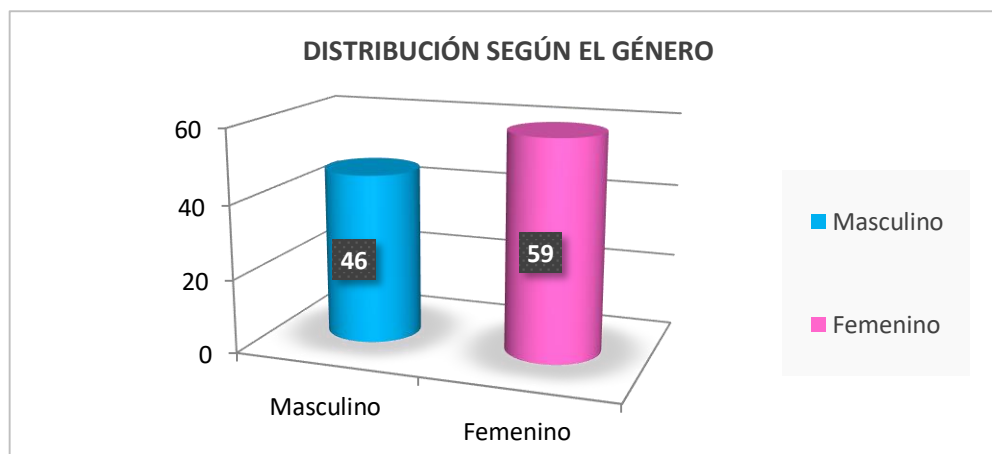
TABLA N° 1

DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES CON MIASTENIA GRAVIS SEGÚN GÉNERO EN EL HOSPITAL TEODORO MALDONADO CARBO DURANTE EL PERÍODO 2016-2017

GÉNERO	NÚMERO	PORCENTAJE
MASCULINO	46	44%
FEMENINO	59	56%
TOTAL	105	100%

Elaborado por: Josselin Fabiola Chávez Almeida
Fuente: Historias Clínicas del Hospital Teodoro Maldonado Carbo

GRÁFICO N° 1



ANÁLISIS DE RESULTADOS:

De un total de 105 pacientes con miastenia gravis que fueron atendidos en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo en el período 2016-2017, se demostró que el 56% (n=59) eran de género femenino mientras que el 44% (n=46) restante pertenecía al género masculino.

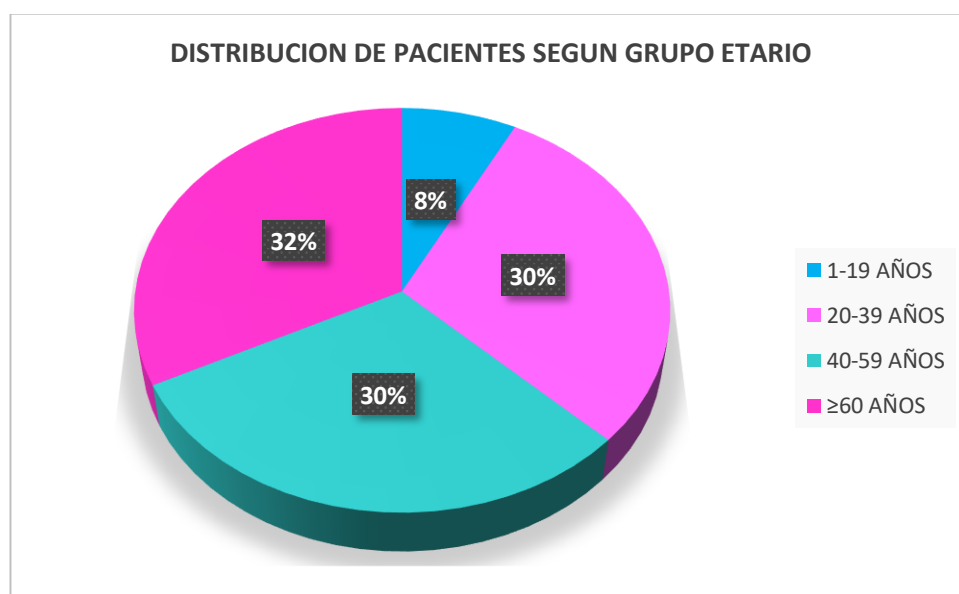
TABLA Nº 2

DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES CON MIASTENIA GRAVIS SEGÚN GRUPO ETARIO EN EL HOSPITAL TEODORO MALDONADO CARBO DURANTE EL PERÍODO 2016-2017

EDAD DE PACIENTES	NÚMERO	PORCENTAJE
1-19 AÑOS	8	8%
20-39 AÑOS	31	30%
40-59 AÑOS	32	20%
≥60 AÑOS	34	32%
TOTAL	105	100%

Elaborado por: Josselin Fabiola Chávez Almeida
Fuente: Historias Clínicas del Hospital Teodoro Maldonado Carbo

GRÁFICO Nº 2



ANÁLISIS DE RESULTADOS:

Se estableció que el 32% (n=34) son mayores de 60 años de edad, entre 20-39 años y 40-59 años existe una distribución similar, con un porcentaje de 30% (n=31) en ambos grupos etarios y 8% se observó entre 1 a 19 años de edad. La edad promedio fue de 47.71 años (Máx=87; Mín=16).

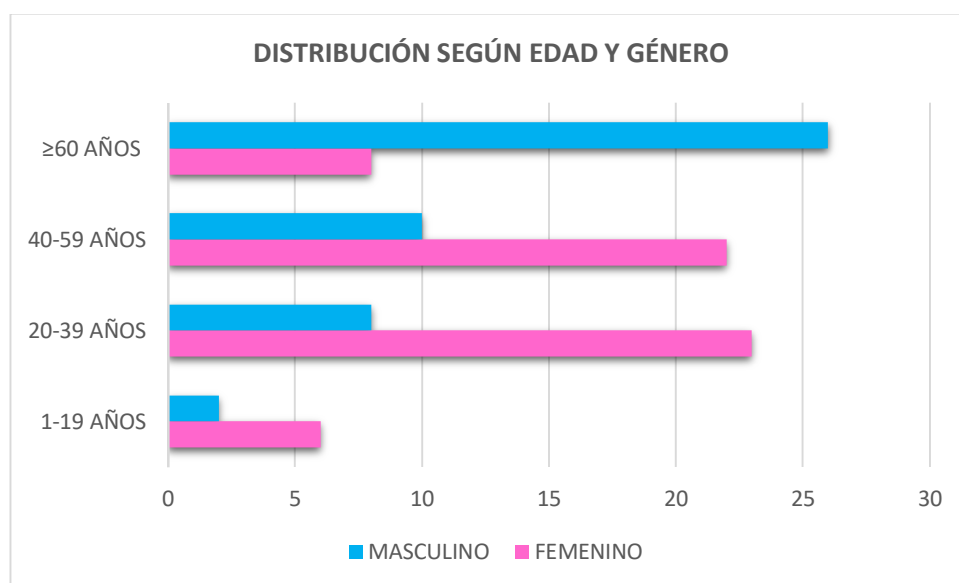
TABLA Nº 3

DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES CON MIASTENIA GRAVIS SEGÚN LA EDAD ACTUAL Y GÉNERO EN EL HOSPITAL TEODORO MALDONADO CARBO DURANTE EL PERÍODO 2016-2017

EDAD ACTUAL DE PACIENTES		
EDAD DE PACIENTES	FEMENINO	MASCULINO
1-19 AÑOS	6	2
20-39 AÑOS	23	8
40-59 AÑOS	22	10
≥60 AÑOS	8	26

Elaborado por: Josselin Fabiola Chávez Almeida
Fuente: Historias Clínicas del Hospital Teodoro Maldonado Carbo

GRÁFICO Nº 3



ANÁLISIS DE RESULTADOS:

Se puede evidenciar que la enfermedad es más frecuente en el género femenino en edades comprendidas entre los 20 a 59 años; mientras que en el género masculino se encontró una mayor frecuencia después de los 60 años.

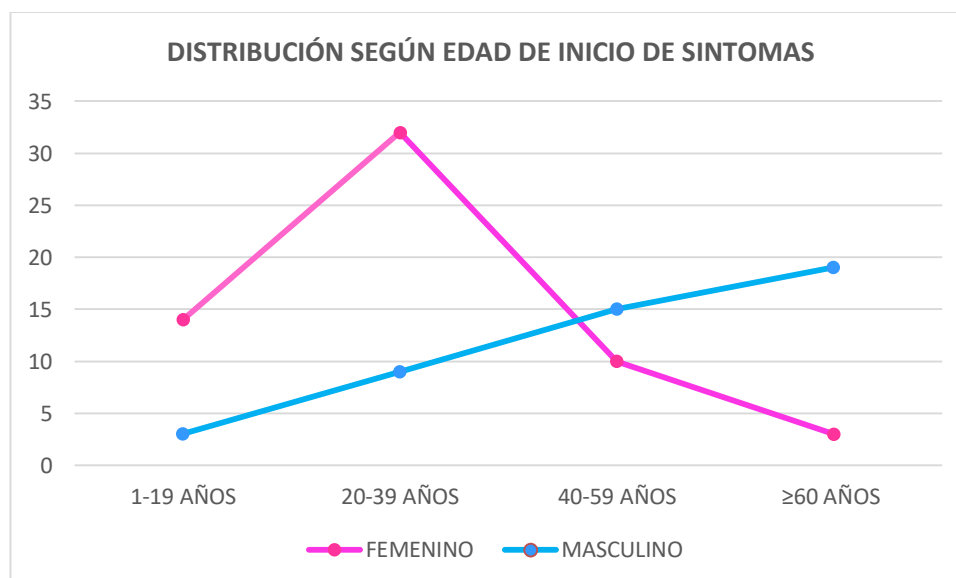
TABLA Nº 4

DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES CON MIASTENIA GRAVIS SEGÚN EDAD DE INICIO DE SINTOMAS EN EL HOSPITAL TEODORO MALDONADO CARBO DURANTE EL PERÍODO 2016-2017

INICIO DE SINTOMAS		
EDAD DE PACIENTES	FEMENINO	MASCULINO
1-19 AÑOS	14	3
20-39 AÑOS	32	9
40-59 AÑOS	10	15
≥60 AÑOS	3	19

Elaborado por: Josselin Fabiola Chávez Almeida
Fuente: Historias Clínicas del Hospital Teodoro Maldonado Carbo

GRÁFICO Nº 4



ANÁLISIS DE RESULTADOS:

Analizando datos de los pacientes se ha podido corroborar que en el género femenino existe un pico de presentación en el inicio de los síntomas entre los 20 a 39 años de edad, disminuyendo progresivamente según avanza la edad.

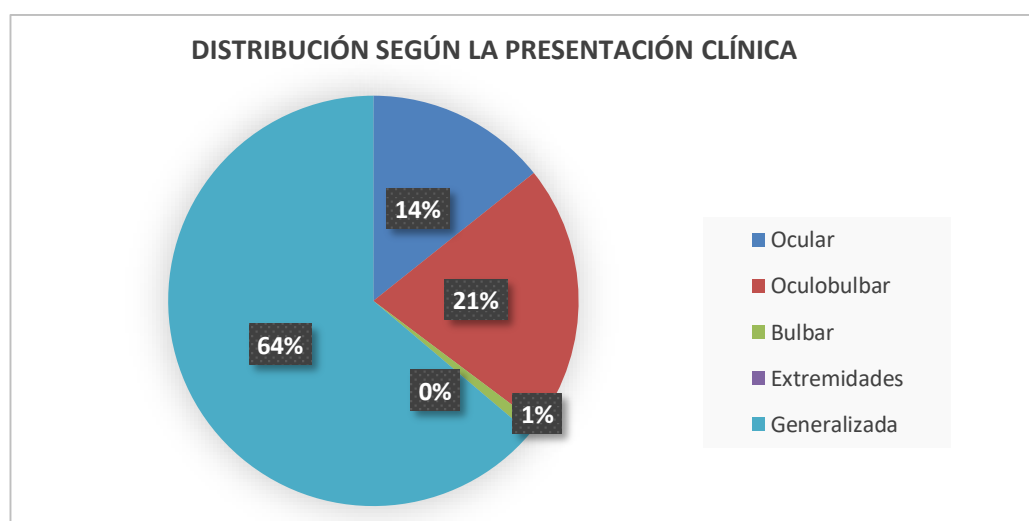
En el género masculino se observa un comportamiento distinto, existe una tendencia ascendente conforme pasa el tiempo, en el inicio de las manifestaciones clínicas, siendo mayor a los 60 años de edad. De forma general, la edad promedio de inicio de la enfermedad fue de 37.8 años (Máx=81; Mín=2).

TABLA Nº 5

DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES CON MIASTENIA GRAVIS SEGÚN LA FORMA DE PRESENTACIÓN DE LA ENFERMEDAD EN EL HOSPITAL TEODORO MALDONADO CARBO DURANTE EL PERÍODO 2016-2017

FORMA DE PRESENTACIÓN	NÚMERO	PORCENTAJE
OCULAR	15	14%
OCULOBULBAR	22	21%
BULBAR	1	1%
EXTREMIDADES	0	0%
GENERALIZADA	67	64%
TOTAL	105	100%
Elaborado por: Josselin Fabiola Chávez Almeida		
Fuente: Historias Clínicas del Hospital Teodoro Maldonado Carbo		

GRÁFICO Nº 5



ANÁLISIS DE RESULTADOS:

La forma de presentación de la enfermedad más frecuente fue la generalizada con un 64% de los pacientes, la siguiente fue la forma oculobulbar con un 21% de los pacientes, siguiendo la presentación ocular con el 14% y el 1% restante fue de la forma bulbar. No se encontraron pacientes con un debut de presentación de la debilidad muscular iniciada solamente en las extremidades.

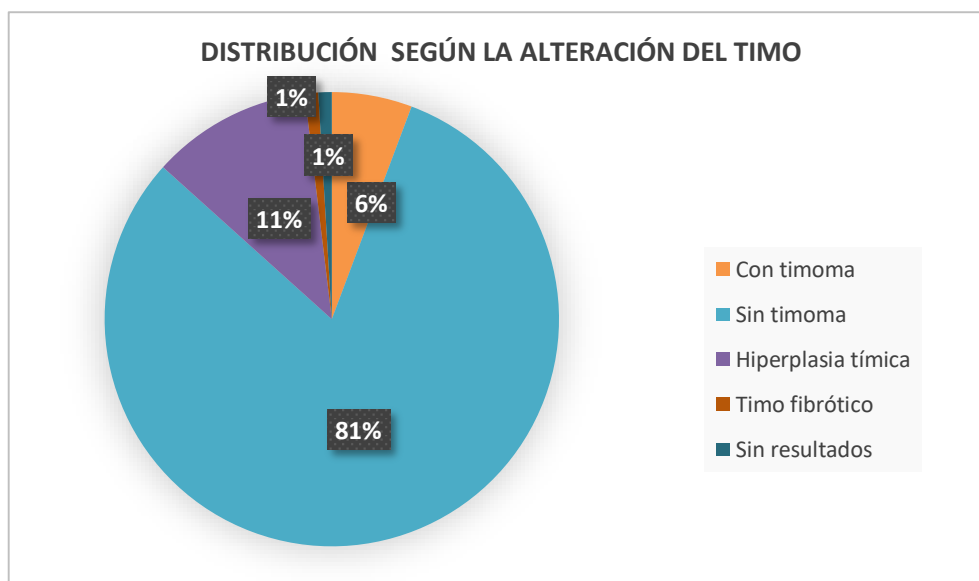
TABLA Nº 6

DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES CON MIASTENIA GRAVIS, SEGÚN LA ALTERACIÓN DEL TIMO EN EL HOSPITAL TMC PERÍODO 2016-2017

ALTERACIONES EN EL TIMO	NÚMERO	PORCENTAJE
SIN ALTERACIONES	85	81%
CON ALTERACIONES		
TIMOMA	6	6%
HIPERPLASIA TÍMICA	12	11%
TIMO FIBRÓTICO	1	1%
SIN RESULTADOS	1	1%
TOTAL	105	100%

Elaborado por: Josselin Fabiola Chávez Almeida
Fuente: Historias Clínicas del Hospital Teodoro Maldonado Carbo

GRÁFICO Nº 6



ANÁLISIS DE RESULTADOS:

El 81% (n= 85) de los pacientes no presentaron alteraciones en el timo. El 19 % (n=20) presentó alteraciones tímicas que se distribuyeron de la siguiente manera: timoma el 6 % de los pacientes, 11% hiperplasia tímica y en el 1 % se encontró fibrosis tímica. De la población analizada, en un paciente no se encontró reporte de patología, lo que representa el 1 % de la muestra.

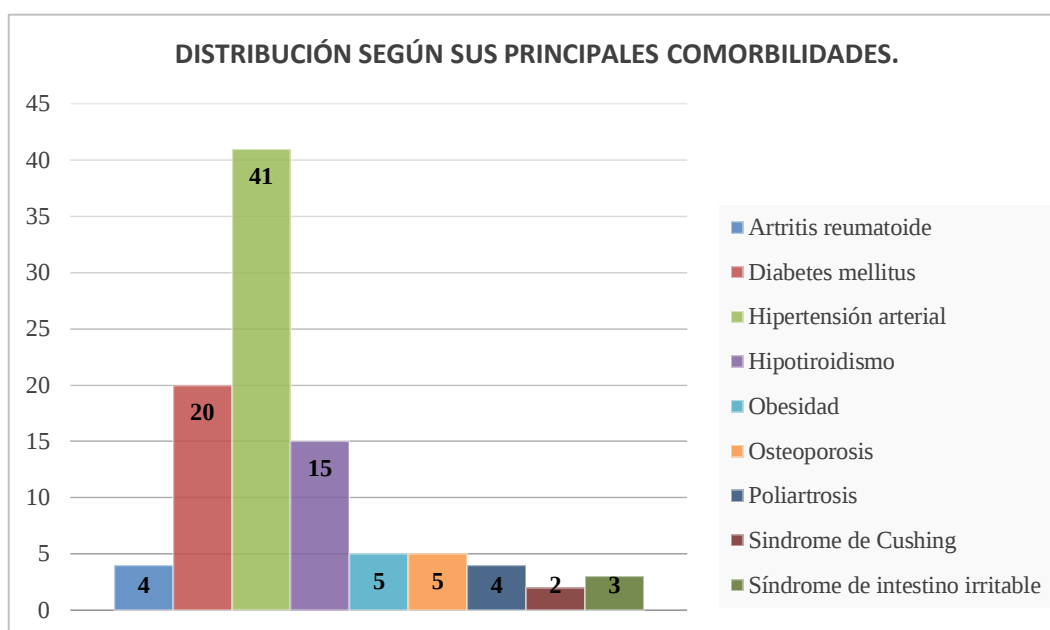
TABLA Nº 7

DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES CON MIASTENIA GRAVIS DEL HOSPITAL TEODORO MALDONADO CARBO EN PERIODO 2016-2017, SEGÚN SUS PRINCIPALES COMORBILIDADES.

PRINCIPALES ENFERMEDADES ASOCIADAS	FRECUENCIA
Artritis reumatoide	4
Diabetes mellitus	20
Hipertensión arterial	41
Hipotiroidismo	15
Obesidad	5
Osteoporosis	5
Poliartrosis	4
Síndrome de Cushing	2
Síndrome de intestino irritable	3

Elaborado por: Josselin Fabiola Chávez Almeida
Fuente: Historias Clínicas Hospital Teodoro Maldonado Carbo

GRÁFICO Nº 7



ANÁLISIS DE RESULTADOS:

La hipertensión arterial fue la principal comorbilidad presentándose en 41 de los pacientes y la segunda más frecuente fue la diabetes mellitus encontrándose en 20 pacientes.

DISCUSIÓN

En el estudio llamado “características clínicas y epidemiológicas de la miastenia gravis de la población chilena” a partir de la encuesta realizada a nivel nacional, con datos demográficos y clínicos de pacientes con MG, se analizaron 405 cuestionarios, hubo una relación mujer / hombre de 2,2: 1 en el total de pacientes. Si bien es cierto que la muestra que se tomó en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo fue menor (105 casos), se evidencia que la frecuencia de la enfermedad en mujeres es mayor que en hombres con un 56%, mostrándonos datos que coinciden con los descritos en la mayoría de los estudios donde predomina la presencia de la enfermedad en el género femenino.

En México, un estudio basado en el análisis de egresos hospitalarios durante el año 2014, los datos en relación a la edad de los pacientes que padecen de MG, revelan una frecuencia bimodal de edad asociada al género, de tal forma que la edad de las mujeres fue significativamente menor a la de los hombres (mediana de edad: 37 vs. 54 años, respectivamente). Así, la mayor proporción de casos de mujeres correspondió al grupo de menores de 40 años, mientras que el grupo de pacientes mayores de 50 años fue característico del género masculino. En nuestro estudio se pudo evidenciar que existe una similar correlación con dichos datos, ya que la enfermedad es más frecuente en el género femenino a edades tempranas, entre los 20 a 59 años, diferente a lo que acontece en el género masculino cuya frecuencia es a partir de los 60 años.

En la población chilena los datos indican que la edad media de inicio de los síntomas fue de 38,7 años (rango 1- 89); resultados que son similares a los nuestros con una edad media de inicio de 37 años.

En la población argentina la forma de presentación más frecuente es la ocular con un 53,3 % lo cual es comparable con la población chilena que presenta un 46,4% en la forma ocular, constituyéndose la principal forma de presentación de la enfermedad en los pacientes de ambos países. Estos resultados de estudios contrastan con los pacientes del hospital Teodoro Maldonado Carbo, donde la forma generalizada representa la mayoría de los casos con un 64%.

En el estudio realizado se pudo evidenciar que el 81% de los pacientes no presentaban alteración tímica, 6% presentaron timoma y en el 11% de los pacientes se encontró hiperplasia tímica. En comparación con un estudio retrospectivo realizado en el año 2015 en la población de Antioquía, Colombia, demostró que el 75% de los pacientes cursan con alteraciones tímicas, que bien pueden ser hiperplasias tímicas (85%) y timoma (10-15 %).

Un estudio observacional de 127 pacientes con MG realizado en la Clínica de Neurología, en Macedonia en año 2016, reporta una asociación entre MG y otras enfermedades autoinmunes con una prevalencia de enfermedades de la glándula tiroidea de un 12,6% contrastando con los datos obtenidos de nuestros pacientes que se asocian con patologías como la Diabetes e Hipertensión arterial en la mayoría de los casos y con un rango de presentación entre los 40 a 65 años.

CAPITULO V

CONCLUSIONES

En la presente investigación se conocieron las características epidemiológicas y clínicas de la Miastenia gravis en pacientes atendidos en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo, de la ciudad de Guayaquil, en el periodo comprendido 2016-2017.

- Posterior al análisis de 105 casos, se puede reportar una mayor frecuencia de la enfermedad en el género femenino y que en este grupo la presencia de la enfermedad se da en edades más tempranas, entre los 20 a 59 años de edad.
- En el género masculino se da una presentación totalmente diferente, ya que tanto el inicio de los síntomas como la edad actual de los pacientes, tienen un pico de presentación a partir de los 60 años de edad.
- Permitió identificar la forma de presentación más común de la MG en los pacientes atendidos en esta unidad hospitalaria, siendo la forma generalizada la que predomina en dicha población y la afectación bulbar la menos frecuente.
- En relación a las alteraciones en el timo, aunque en baja proporción las más frecuentes es la hiperplasia tímica. Mayor porcentaje de pacientes no presentan alteraciones en esta glándula.
- Dentro de las patologías asociadas a este tipo de enfermedad, contrario a lo descrito en la mayoría de literaturas, no se observó mayor asociación con patologías autoinmunitarias, pero si existe gran cantidad de pacientes con hipertensión arterial y diabetes mellitus, sobre todo entre los 40 a 65 años, pudiendo ser una complicación propia de la edad y sus factores de riesgo o por el uso de medicamentos como los corticoides, que sí forman parte de la medicación para el control de la patología.

Analizando todas las variables que se estudiaron en esta investigación, podemos concluir que la forma de presentación de la Miastenia gravis en nuestra población es similar a las formas de presentación reportadas en otros estudios.

En nuestro país no puede seguir siendo catalogada como una enfermedad rara e infrecuente, existe un número cada vez mayor de pacientes que presentan esta

patología, así mismo es importante la participación de todo el personal de salud de tener un mejor conocimiento de la MG, pues una adecuada anamnesis y aplicación de métodos diagnósticos permitirían un abordaje oportuno de la enfermedad, permitiendo mejorar la calidad de vida de los pacientes y evitar complicaciones que pueden derivarse por un mal manejo de la misma.

RECOMENDACIONES

- Implementar a hospitales especializados de toda la batería diagnóstica para Miastenia gravis, que permitiría un diagnóstico adecuado y un manejo temprano de la enfermedad.
- Mejorar la realización de las historias clínicas por parte de los médicos de las distintas áreas del hospital para así contar con datos más precisos y confiables para la realización de estudios posteriores.
- Socializar los resultados de este estudio al gremio médico para mayor conocimiento de esta enfermedad.
- Educar a los pacientes acerca de esta enfermedad para así mejorar su adherencia a la medicación y a su vez tener una mejor calidad de vida.
- Exhortar a las autoridades a que abastezcan a este grupo de pacientes de su medicación de calidad ya que existen pacientes de escasos recursos económicos que no pueden costear esta enfermedad y ello los lleve a un desenlace fatal.
- Tratar las enfermedades asociadas de estos pacientes y en lo posible contar con la lista de medicamentos que deben ser usados con precaución en esta patología, para evitar repercusiones negativas en la salud del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Mazia C. Miastenia gravis y problemas relacionados. 1st ed. Buenos Aires; 2017.
- 2) Vázquez-Roque F, Hernández-Oliver M, Medrano Plana Y, Castillo Vitlloch A, Fuentes Herrera L, Rivero-Valerón D. Resultados del tratamiento quirúrgico en la miastenia gravis juvenil. *Neurología*. 2017;32(3):137-142.
- 3) Castro-Suarez S, Caparó-Zamalloa C, Meza-Vega M. Actualización en Miastenia gravis. *Revista de Neuro-Psiquiatria*. 2017;80(4):247.
- 4) Cea G, Martinez D, Salinas R, Vidal C, Hoffmeister L, Stuardo A. Clinical and epidemiological features of myasthenia gravis in Chilean population. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2018;138(4):338-343.
- 5) Instituto Nacional de Estadísticas y Censos. (2019). INEC - Camas y Egresos Hospitalarios. Obtenido de <http://www.ecuadorencifras.gob.ec/camas-y-egresos-hospitalarios/>
- 6) Suárez G. Miastenia gravis: diagnóstico y tratamiento. *Revista de Neurología*. 2014;29(02):162.
- 7) Hehir M, Silvestri N. Generalized Myasthenia Gravis. *Neurologic Clinics*. 2018;36(2):253-260.
- 8) Zagoriti Z, Kambouris M, Patrinos G, Tzartos S, Poulas K. Recent Advances in Genetic Predisposition of Myasthenia Gravis. *BioMed Research International*. 2013; 2013:1-12.
- 9) Binks S, Vincent A, Palace J. Myasthenia gravis: a clinical-immunological update. *Journal of Neurology*. 2015;263(4):826-834.
- 10) Sieb J. Myasthenia gravis: an update for the clinician. *Clinical & Experimental Immunology*. 2014;175(3):408-418.
- 11) Woung L, Lin C, Chen T, Jou J. Update on ocular myasthenia gravis in Taiwan. *Taiwan Journal of Ophthalmology*. 2018;8(2):67.
- 12) Martínez Torre S, Gómez Molinero I, Martínez Girón R. Puesta al día en la miastenia gravis. *Medicina de Familia SEMERGEN*. 2018;44(5):351-354.
- 13) Phillips W, Vincent A. Pathogenesis of myasthenia gravis: update on disease types, models, and mechanisms. *F1000Research*. 2016;5:1513.
- 14) Amadori G. A. Miastenia gravis. *ARS MEDICA Revista de Ciencias Médicas*. 2017;42(24):64.

- 15) Herrera Lorenzo Orestes, Infante Ferrer José, Casares Albernas Fermín. Miastenia Gravis: diagnóstico y tratamiento. AMC [Internet]. 2015.
- 16) Smith S, Lee A. Update on Ocular Myasthenia Gravis. *Neurologic Clinics*. 2017;35(1):115-123.
- 17) Patil-Chhablani P, Venkatramani D, Gandhi R, Nair A. Ocular myasthenia gravis: A review. *Indian Journal of Ophthalmology*. 2014;62(10):985.
- 18) Fortin E, Cestari D, Weinberg D. Ocular myasthenia gravis. *Current Opinion in Ophthalmology*. 2018;:1.
- 19) Grativol R, Silva A, Guedes B, Estephan E, Mendonça R, Zambon A et al. Facial and bulbar muscle atrophy in acetylcholine receptor antibody-positive myasthenia gravis. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 2017;75(3):197-198.
- 20) Alvarado-Merino R, Espíritu E, Juárez T, Cok J, Ferrufino M, Samalvides S et al. Miastenia gravis de tipo bulbar en niños: un caso de difícil diagnóstico. *Revista de Neuro-Psiquiatria*. 2017;80(2):144.
- 21) Braham A, Breiner A, Barnett C, Katzberg H, Bril V. The utility of a single simple question in the evaluation of patients with myasthenia gravis. *Muscle & Nerve*. 2017;57(2):240-244.
- 22) Berrih-Aknin S, Le Panse R. Myasthénie et auto-anticorps : physiopathologie des différentes entités. *La Revue de Médecine Interne*. 2014;35(7):413-420.
- 23) Dalakas M. Immunotherapy in myasthenia gravis in the era of biologics. *Nature Reviews Neurology*. 2018;15(2):113-124.
- 24) Berrih-Aknin S, Le Panse R. Myasthénie et auto-anticorps : physiopathologie des différentes entités. *La Revue de Médecine Interne*. 2014;35(7):413-420.
- 25) Ducci R, Lorenzoni P, Kay C, Werneck L, Scola R. Clinical follow-up of pregnancy in myasthenia gravis patients. *Neuromuscular Disorders*. 2017;27(4):352-357.
- 26) Roper J, Fleming M, Long B, Koyfman A. Myasthenia Gravis and Crisis: Evaluation and Management in the Emergency Department. *The Journal of Emergency Medicine*. 2017;53(6):843-853.
- 27) Marx A, Porubsky S, Belharazem D, Saruhan-Direskeneli G, Schalke B, Ströbel P et al. Thymoma related myasthenia gravis in humans and potential animal models. *Experimental Neurology*. 2015;270:55-65.

- 28) Marx A, Pfister F, Schalke B, Saruhan-Direskeneli G, Melms A, Ströbel P. The different roles of the thymus in the pathogenesis of the various myasthenia gravis subtypes. *Autoimmunity Reviews*. 2013;12(9):875-884.
- 29) Tanovska N, Novotni G, Sazdova-Burneska S, Kuzmanovski I, Boshkovski B, Kondov G et al. Myasthenia Gravis and Associated Diseases. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*. 2018;6(3).
- 30) Evoli A, Antonini G, Antozzi C, DiMuzio A, Habetswallner F, Iani C et al. Italian recommendations for the diagnosis and treatment of myasthenia gravis. 2019.
- 31) Martínez Torre S, Gómez Molinero I, Martínez Girón R. Puesta al día en la miastenia gravis. *Medicina de Familia SEMERGEN*. 2018;44(5):351-354.
- 32) Schodrowski J, Seipelt M, Adibi-Sedeh I, Eienbröker C, Tackenberg B. Myasthenia gravis. *Der Internist*. 2016;57(4):349-361.
- 33) Wang S, Breskovska I, Gandhi S, Punga A, Guptill J, Kaminski H. Advances in autoimmune myasthenia gravis management. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2018;18(7):573-588.
- 34) Schodrowski J, Seipelt M, Adibi-Sedeh I, Eienbröker C, Tackenberg B. Myasthenia gravis. *Der Internist*. 2016;57(4):349-361.
- 35) Melzer N, Ruck T, Fuhr P, Gold R, Hohlfeld R, Marx A et al. Clinical features, pathogenesis, and treatment of myasthenia gravis: a supplement to the Guidelines of the German Neurological Society. *Journal of Neurology*. 2016;263(8):1473-1494.
- 36) Murai H, Utsugisawa K, Nagane Y, Suzuki S, Imai T, Motomura M. Rationale for the clinical guidelines for myasthenia gravis in Japan. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2018;1413(1):35-40
- 37) Madenci A, Li G, Weil B, Zurakowski D, Kang P, Weldon C. The role of thymectomy in the treatment of juvenile myasthenia gravis: a systematic review. *Pediatric Surgery International*. 2017;33(6):683-694.
- 38) Stetefeld H, Schroeter M. Myasthene Krise. *Fortschritte der Neurologie · Psychiatrie*. 2018;86(05):301-307.
- 39) Fernández JA, Fernández-Valiñas A, Aldrete-Velasco J, Hernández-Salcedo D y col. Crisis miasténica. *Med Int Méx*. 2016 mayo;32(3):341-354.

- 40) Landon-Cardinal O, Friedman D, Guiguet M, Laforêt P, Heming N, Salort-Campana E et al. Efficacy of Rituximab in Refractory Generalized anti-AChR Myasthenia Gravis. *Journal of Neuromuscular Diseases*. 2018;5(2):241-249.
- 41) Silvestri N, Wolfe G. Treatment-Refractory Myasthenia Gravis. *Journal of Clinical Neuromuscular Disease*. 2014;15(4):167-178.

ANEXO 1

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

[illegible]

ANEXO 2

**CUADRO DE CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS Y CLÍNICAS DE LOS
PACIENTES CON MG**

Características epidemiológicas y clínicas de los pacientes con Miastenia Gravis atendidos en el Hospital Teodoro Maldonado Carbo, durante el periodo 2016 - 2017		
	No.	%
Género		
Masculino	46	44
Femenino	59	56
Edad actual		
1-19 años	8	8
20-39 años	31	30
40-59 años	32	20
≥60 años	34	32
Edad de inicio de síntomas		
1-19 años	17	3
20-39 años	41	9
40-59 años	25	15
≥60 años	22	19
Forma de presentación		
Ocular	15	14
Oculobulbar	22	21
Bulbar	1	1
Extremidades	0	0
Generalizada	67	64
Alteraciones en el timo		
Sin alteraciones	85	81
Con alteraciones	20	19
Timoma	6	6
Hiperplasia tímica	12	11
Timo fibrótico	1	1
Sin resultados	1	1