

Miastenia Gravis en un hospital de referencia del occidente de México

Echeverría-Galindo Gabriela,* Mardueño-Ibarra María Trinidad,* González-Jaime José de Jesús,* Márquez-Magaña Isela,** Chiquete Erwin,** Sandoval-Virgen Francisco,*** Coronado-Magaña Hilario,**** Padilla-Martínez Juan José,***** Ruiz-Sandoval José Luis*****

RESUMEN

Introducción: La Miastenia Gravis (MG) es una enfermedad autoinmune de la unión neuromuscular. En México ha sido mejor caracterizada en hospitales de alta especialidad de la capital del país. **Objetivo:** Describir el espectro clínico de la MG en una cohorte de pacientes de un hospital de referencia del occidente de México. **Material y métodos:** Fueron considerados todos los pacientes con diagnóstico de MG atendidos en nuestro hospital entre los años de 1999 a 2007, con estadificación según la escala de Osserman al ingreso e información respecto al tratamiento, complicaciones y evolución. **Resultados:** Se incluyeron 43 pacientes, 25 mujeres (58%) y 18 hombres, con promedio de edad de 43 años (rango: 16 a 74 años). El tiempo de evolución de los síntomas al momento del diagnóstico fue en promedio de 31 meses, encontrándose con Osserman I a nueve pacientes (21%), IIa a 14 (33%) y IIb a 19 (44%). La positividad a anticuerpos contra el receptor de acetilcolina fue de 37%. Todos los pacientes recibieron piridostigmina y 27 (63%) prednisona. La timectomía se realizó a 23 pacientes (53%) reportándose hiperplasia tímica en 52% y timoma en 13%. La frecuencia de mortalidad fue de 16% durante el seguimiento. **Discusión:** La MG en nuestro medio no difiere substancialmente a lo reportado en la literatura. La forma seronegativa es altamente prevalente debido posiblemente a inconsistencias de laboratorio. Existe por otra parte, una subutilización del tratamiento inmunosupresor y la mortalidad es elevada, con una tendencia a afectar sobre todo al grupo etario de mayor edad.

Palabras clave: crisis miasténica, debilidad, insuficiencia respiratoria, Miastenia Gravis, timectomía.

Myasthenia Gravis in a hospital of reference of the west of Mexico**ABSTRACT**

Introduction: Myasthenia Gravis (MG) is an autoimmune disease of the neuromuscular junction, which has been more studied in high specialty hospitals in our country's capital city. **Objective:** To describe the clinical spectrum of MG in a sample of patients from a tertiary referral center of Western México. **Material and methods:** Consecutive patients were considered if they met diagnostic criteria for MG, seen from 1999 to 2007; considering staging according to the Osserman scale, and information regarding medical or surgical treatment, medical complications and evolution. **Results:** A total of 43 patients were included, 25 women (58%) and 18 men, with a mean age of 43 years (range: 16 to 74 years). The time from symptoms onset to the moment of diagnosis had a mean of 31 months; nine patients with Osserman I (21%), 14 with IIa (33%), and 19 with IIb (44%). Antibodies against acetylcholine receptor were found in 37% of cases. A total of 27 patients (63%) received prednisone and two (5%) azathrioprine, while thymectomy was performed in 23 patients (53%) with a report of thymus hyperplasia in 52% and thymome in 13%. Global mortality was 16% in a mean follow-up of 60 months. **Discussion:** MG in our country does not substantially differ from that reported in the medical literature. The seronegative form is highly prevalent probably due to laboratory inconsistencies. There is, on the other hand, an underutilization of the immunesuppressor therapy, and the mortality rate is high, with a tendency to affect to older ages.

Key words: Myasthenic crisis, weakness, respiratory failure, Myasthenia Gravis, thymectomy.

INTRODUCCIÓN

La Miastenia Gravis (MG) es una enfermedad de origen autoinmune que afecta la unión neuromuscular, con formación de auto-anticuerpos contra los receptores de acetilcolina, manifestándose con debilidad y fatigabilidad de músculos voluntarios, así como fluctuación diurna de la sintomatología con predominio vespertino.¹

En México se desconoce la incidencia y prevalencia real de este padecimiento, aunque es de suponer que no debe ser diferente a lo reportado en otras latitudes con una prevalencia de 5-12.5/100,000.^{1,2} Reportes aislados *in extenso* publicados en revistas indizadas nacionales o internacionales han dado cuenta de algunas de las características de la MG en medios hospitalarios, sobre todo de la capital del país en donde se ha descrito su patogénesis, comorbilidad, tratamiento y pronóstico.³⁻¹³

Con estos antecedentes nos parece importante dar a conocer nuestra experiencia en el diagnóstico y manejo de estos pacientes en un centro de referencia en el occidente de México, así como destacar algunas diferencias relevantes.

* Servicios de Medicina de Rehabilitación.

** Medicina Interna.

*** Tórax y Cardiovascular.

**** Unidad de Cuidados Intensivos.

***** Neurología y Neurocirugía del Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde". Universidad de Guadalajara, Guadalajara, Jal., México.

MATERIAL Y MÉTODOS

El diseño de este estudio es de cohorte e incluyó a pacientes consecutivos mayores de 15 años de edad ingresados a los servicios de Medicina Interna, Cirugía de Tórax y Cardiovascular, Neurología y Neurocirugía, Terapia Intensiva y Geriatría del Hospital Civil de Guadalajara “Fray Antonio Alcalde” (HCG), con diagnóstico presuntivo y posteriormente confirmado de MG en el periodo comprendido entre febrero de 1999 a noviembre de 2007. Se consideraron para el análisis los casos con expediente clínico completo y diagnóstico establecido mediante prueba de edrofonio (Tensilon), estudios de electrofisiología y determinación de autoanticuerpos contra el receptor de acetilcolina, además de evolución intra-hospitalaria, condición al egreso y durante su última cita en el seguimiento por la consulta externa, así como el tratamiento médico o quirúrgico y las complicaciones pertinentes.

La estadiificación de la enfermedad tomó en cuenta la escala de Osserman:¹⁴ I (ocular); IIa (afectación musculoesquelética moderada y afectación ocular en ausencia de compromiso respiratorio); IIb (afectación musculoesquelética severa de músculos bulbares con compromiso ocular); III (afectación musculoesquelética rápidamente progresiva asociada a compromiso ocular y de músculos bulbares con déficit respiratorio); IV (MG crónica con severo compromiso muscular difuso, ocular y bulbar resultante de la progresión gradual de los tipos I, II y III).

El Comité de Ética local estuvo enterado del diseño del estudio y aprobó su realización.

Análisis estadístico

Los datos demográficos se presentan como frecuencias relativas simples. Las pruebas χ^2 de Pearson o exacta de Fisher fueron empleadas para variables nominales en el análisis univariado, según correspondiera. La prueba *t* de Student fue utilizada para comparar variables continuas distribuidas normalmente y la prueba *U* de Mann-Whitney fue realizada cuando una variable numérica ordinal o no paramétrica se distribuía entre dos grupos. Los análisis con una $P < 0.05$ fueron considerados como significativos. Se empleó el paquete estadístico SPSS v13.0 para la captura electrónica de los datos, su análisis y la generación de las gráficas representativas.

RESULTADOS

Se consideraron un total de 122 pacientes con diagnóstico probable de MG, de los cuales se excluyeron a 78 de ellos: 73 por no contar con información suficiente y cinco por diagnóstico incorrecto. De los 43 pacientes incluidos, 25 fueron mujeres (58%) y 18 hombres, con una relación de género de 1.3:1, respectivamente. El promedio de edad fue de 43 años (rango: 16 a 74 años). Un total de 21 pacientes fueron menores de 40 años (49%) y 11 mayores de 60 años (26%). Cuatro pacientes (9%)

Tabla 1
 Descripción general de la población estudiada, según género y grupo etario

Variable	Total (n = 43)	Género		Valor p*	Edad (años)		Valor p†
		Hombres (n = 18)	Mujeres (n = 25)		≤ 50 (n = 26)	> 50 (n = 17)	
<i>Osserman al ingreso</i>				0.75			0.59
I, n (%)	9 (21)	4 (22)	5 (20)		5 (19)	4 (23)	
IIa, n (%)	14 (33)	5 (28)	9 (36)		10 (38)	4 (23)	
IIb, n (%)	19 (44)	9 (50)	10 (40)		10 (38)	9 (53)	
III, n (%)	1 (2)	0 (0)	1 (4)		1 (4)	0 (0)	
IV, n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		0 (0)	0 (0)	
<i>Anticuerpos anti-AchR (+), n (%)</i>	14/38 (37)	5/17 (29)	9/21 (43)	0.39	9/22 (41)	5/16 (31)	0.54
<i>Prueba de Jolly (+), n (%)</i>	31/32 (97)	11/12 (92)	20/20 (100)	0.19	20/20 (100)	11/12 (92)	0.19
<i>Prueba de Tensilon (+), n (%)</i>	13/13 (100)	8/8 (100)	5/5 (100)	NA	7/7 (100)	6/6 (100)	NA
<i>TAC de tórax anormal, n (%)</i>	20/35 (57)	7/16 (44)	13/19 (68)	0.14	14/21 (67)	6/14 (43)	0.16
<i>Timectomía, n (%)</i>	23 (53)	9 (50)	14 (56)	0.70	15 (58)	8 (47)	0.49
<i>Mortalidad, n (%)</i>	7 (16)	4 (22)	3 (12)	0.43	2 (8)	5 (29)	0.09

* Valor de P para diferencias entre hombres y mujeres; prueba t de Student; χ^2 o prueba exacta de Fisher, según correspondiera.

† Valor de P para diferencias entre ≤ 50 años y > 50 años de edad; prueba t de Student, χ^2 o prueba exacta de Fisher, según correspondiera.

(todos del género femenino) tuvieron comorbilidad autoinmune: tres presentaban hipotiroidismo y otra paciente lupus eritematoso sistémico. Dos pacientes tenían diagnóstico de hipertensión arterial y uno de epilepsia del lóbulo temporal. Respecto al estadio de la MG, la mayoría de los pacientes (77%) tenían al momento del diagnóstico un estadio de la escala de Osserman IIa-IIb (Tabla 1).

En cuanto a los métodos de diagnóstico, la prueba con edrofonio fue positiva en 13 de 13 pacientes a los cuales se les realizó, en tanto que la estimulación nerviosa repetitiva supramáxima (prueba de Jolly) fue positiva en 31 de 32 pacientes evaluados. La determinación sérica de los anticuerpos anti-receptor de acetilcolina se practicó en 38 pacientes, siendo positiva sólo en 14 casos (37%). La tomografía axial computarizada (TAC) de tórax mostró alteración tímica en 20 de 35 pacientes (57%) a los que se les practicó. Pocos pacientes fueron enviados al Servicio de Fisiología Pulmonar para la evaluación de la función respiratoria.

Todos los pacientes fueron tratados con piridostigmina a dosis diarias en promedio de 240 mg, con rangos de 30 a 720 mg. La prednisona por su parte se indicó a 27 pacientes (63%) a dosis variable, en tanto que la azatioprina sólo se prescribió a dos pacientes. La plasmaféresis e inmunoglobulinas intravenosas se indicaron a pacientes con crisis miasténicas o en casos seleccionados de pre-timectomía.

Respecto al abordaje quirúrgico, 23 pacientes fueron sometidos a timectomía (53%), 14 mujeres (64%) y nueve hombres, siendo todos abordados por vía transesternal. Tres de ellos fueron hombres mayores de 60 años. El reporte histopatológico fue anormal en 15 casos, correspondiendo a hiperplasia tímica en 11 de ellos (48%) y cuatro a timoma benigno (17%). Ninguno de los pacientes sometidos a timectomía falleció durante la cirugía o en el postoperatorio inmediato, aunque dos casos ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos para soporte ventilatorio por neumonía o desarrollo de crisis miasténica.

En el tiempo de observación de este estudio (60 meses en promedio) se tienen registradas siete muertes (16%): un paciente falleció cinco años posteriores a la timectomía por desarrollo de diabetes mellitus secundaria al uso crónico de esteroides y complicación por estadio hiperosmolar hiperglucémico, tres pacientes por un síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva aguda (SIRPA), dos por infarto agudo del miocardio y uno por falla orgánica múltiple. Todos estos diagnósticos fueron consignados en el certificado de defunción y se relacionaron directa o indirectamente a la MG, esto es a falla neuromuscular aguda, a procesos neumónicos o complicaciones de la terapia.

DISCUSIÓN

La MG tiene una presentación bi-modal dependiente del género, tal y como se reporta en nuestro trabajo, predominando entre las mujeres a edad más temprana (30-40 años) y en los hombres después de los 50 años.^{1,2}

La mayoría de nuestros casos fueron mujeres, aunque con una cifra menor a la reportada por otros autores mexicanos en las que el predominio del género femenino es de entre 78% y 88%.^{8,9} La edad promedio en este estudio fue de 43 años, dato similar a otras referencias mexicanas.^{8,9}

Respecto a la comorbilidad autoinmune asociada a la MG, en nuestro medio representó apenas 9%, cifra menor a la reportada por Cacho-Díaz, que fue de 22%, probablemente debido a limitaciones económicas y técnicas en nuestro medio hospitalario que hacen insuficiente la realización de varias pruebas de laboratorio inmuno-reumatológicas.³

El tiempo de evolución desde el inicio de los síntomas de la MG hasta el momento del diagnóstico en nuestro hospital no es diferente de la experiencia previa en cohortes mexicanas.^{9,14} La condición clínica de los pacientes al momento del diagnóstico de MG correspondió en su mayoría al estadio II, frecuencia muy similar a la observada en una serie de pacientes mexicanos pre-timectomizados.⁹ Este alto porcentaje de pacientes con las formas generalizadas y bulbares de la MG en nuestro medio posiblemente representa una demora del diagnóstico clínico. Esto es, los pacientes se diagnostican cuando se encuentran en fases avanzadas y floridas de la enfermedad.

El alto porcentaje en positividad para las pruebas de Tensilon y Jolly nos confirma que se practican a pacientes con formas generalizadas de MG, en quienes se sabe la sensibilidad es mucho mayor que para las formas oculares.¹

En nuestro medio es destacable el bajo porcentaje de pacientes con un resultado positivo a los anticuerpos contra el receptor de acetilcolina. Este dato es diferente al estudio de Remes-Troche donde 78% de los pacientes timectomizados fueron seropositivos.⁹ Las posibles explicaciones para esta discrepancia serían:

- Que la población del occidente de México posee un espectro inmunológico diferente al de la ciudad de México, punto vulnerable considerando a una misma población mestiza mexicana.
- Que la detección de los anticuerpos por parte del laboratorio local sea deficiente respecto a los métodos, uso de epítopes o reactantes y, por tanto, afecte el reporte de resultados.

Esta última nos parece la explicación más plausible; sin embargo, ambos aspectos deben de ser contemplados en próximas investigaciones y se deben incluir otros anticuerpos para el diagnóstico de MG seronegativa como son los anticuerpos anti-receptor de músculo específico de tirosina kinasa (Anti-MuSK) y Anti-Titina.^{13,15-17}

En el seguimiento de la enfermedad todos nuestros pacientes fueron tratados con agentes anti-colinesterasa y dos terceras partes con prednisona, siendo bajo o prácticamente nulo el uso de fármacos inmunosupresores con efecto a largo plazo. Este aspecto refleja por una parte el temor a los efectos adversos de este grupo de fármacos, o bien, a la falta de experiencia para su uso. La inducción de remisión de la MG con esteroides es igualmente subutilizada en nuestro hospital.

En nuestro medio fueron sometidos a tratamiento quirúrgico los pacientes más jóvenes y aquellos en estadios más severos (sobre todo Osserman IIa y IIb), lo que es consistente con otros escenarios. La timectomía en fechas recientes ha tenido mayor aceptación por ofrecer altos índices de remisión y de mejoría clínica.^{7,9} Este procedimiento ha sido actualmente recomendado por el subcomité de estándar de calidad de la *American Academy of Neurology* como opción que incrementa la probabilidad de remisión o mejoría para pacientes con MG autoinmune sin timoma.¹⁸

En el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” (INCMNSZ) se sugiere que las indicaciones para timectomía en pacientes con MG sean:

- Pacientes con MG generalizada, de entre 15 y 60 años de edad.
- Pacientes con MG de moderada a severa previamente estabilizados con medicamentos (incluyendo plasmaféresis).
- Pacientes con enfermedad ocular resistente.
- Pacientes con MG y sospecha de timoma.
- Pacientes mayores de 60 años de edad que no responden al tratamiento médico y contraindicaciones para la terapia con corticoides.⁹

En nuestra serie, de los 23 pacientes sometidos a timectomía, la hiperplasia tímica se encontró en la mitad de los pacientes, cifra inferior a la encontrada por dos estudios mexicanos (78% y 66%, respectivamente), correspondiendo a timoma benigno en más casos (13%) que dicho reporte (7% y 6%, respectivamente).^{8,9} En el grupo de pacientes sometidos a timectomía no se encontró mortalidad asociada al procedimiento, lo cual indica que la timectomía transternal es un método seguro.⁷

En nuestro medio es necesario el establecimiento de un fluograma multidisciplinario para el mejor abordaje de los pacientes con MG. Igualmente es prioritario el control de la información en el expediente clínico, desde el momento del diagnóstico de la enfermedad y durante su seguimiento. Aunque este padecimiento es relativamente infrecuente, es necesario aumentar la sospecha clínica y reconocer tempranamente la enfermedad, ofreciendo así un tratamiento oportuno que mejore su pronóstico. Un estudio colaborativo multicéntrico brindaría mayor información respecto a la epidemiología y características de la MG en México.

REFERENCIAS

1. Drachman DB. *Myasthenia Gravis*. New Engl J Med 1994; 330: 1797-810.
2. Phillips LH 2nd. *The epidemiology of myasthenia gravis*. Ann NY Acad Sci 2003; 998: 407-12.
3. Cacho-Díaz B, Ruano-Calderón LA, Valdez-Ferrer SI, Porras M, García-Ramos G, Cantú-Brito C. *Miastenia gravis y sus comorbilidades*. Rev Mex Neuroci 2006; 7: 449-50.
4. Playas-Pérez G, Orozco-Paredes J, Espinoza-Casillas C, Amavisca-Espinoza R, Carrillo-Mora P. *Miastenia gravis con poliendocrinopatía autoinmune. Presentación de un caso*. Rev Mex Neuroci 2002; 3: 79-81.
5. Blanco-Gallardo A, Torres-Parada LG, Herrera MF. *Timectomía transcervical: alternativa quirúrgica en el tratamiento de la miastenia gravis*. Salud en Tabasco 1999; 5: 263-6.
6. Téllez-Zenteno JF, Morales-Buenrostro LE, Torre-Delgadillo A. *Pathogenesis of myasthenia gravis*. Rev Invest Clin 2000; 52: 80-5.
7. Téllez-Zenteno JF, Remes-Troche JM, García-Ramos G, Estañol B, Garduño-Espinoza J. *Prognostic factors of thymectomy in patients with myasthenia gravis: a cohort of 132 patients*. Eur Neurol 2001; 46: 171-7.
8. Navarro-Reynoso F, Pérez-Romo A, Green L, Páramo-Arroyo R, Cicero-Sabido R. *Resultados de la timectomía máxima en miastenia gravis. Experiencia de 20 años en el Servicio de Neumología y Cirugía de Tórax en el Hospital General de México. Influencia de la timectomía en dosis de piridostigmina y tres variables espirométricas en miastenia gravis*. Rev Inst Nal Enf Resp Mex 2006; 19: 252-7.
9. Remes-Troche JM, Téllez-Zenteno JF, Estañol B, Garduño-Espinoza J, García-Ramos G. *Thymectomy in myasthenia gravis: response, complications, and associated conditions*. Arch Med Res 2002; 33: 545-51.
10. Playas-Pérez G, García-Cázarez R, Ramos-Ramírez R. *Miastenia gravis familiar*. Rev Mex Neuroci 2003; 4: 6.
11. Guillermo GR, Téllez-Zenteno JF, Weder-Cisneros N, Mimenza A, Estañol B, Remes-Troche JM, Cantú-Brito C. *Response of thymectomy: clinical and pathological characteristics among seronegative and seropositive myasthenia gravis patients*. Acta Neurol Scand 2004; 109: 217-21.
12. García-Ramos G, Téllez-Zenteno JF, Zapata-Zúñiga M, Yamamoto-Furusho JK, Ruiz-Morales JA, Villarreal-Garza C, et al. *HLA class II genotypes in Mexican Mestizo patients with myasthenia gravis*. Eur J Neurol 2003; 10: 707-10.
13. Téllez-Zenteno JF, García-Ramos G, Garduño-Espinoza J, Weder-Cisneros N, Estañol-Vidal B, Domínguez-Fonseca C, et al. *Pruebas diagnósticas en miastenia gravis. Conformación de un estándar diagnóstico mediante un método de consenso*. Rev Neurol 2001; 33: 825-32.
14. Osserman KE. *Myasthenia Gravis*. New York: Grune & Stratton; 1958, p. 80.
15. Yamamoto AM, Gajdos P, Eymard B, Tranchant C, Warter JM, Gomez L, et al. *Anti-Titin antibodies in myasthenia gravis*. *Tight*

- association with thymoma and heterogeneity of nonthymoma patients. *Arch Neurol* 2001; 58: 885-90.
16. Selcen D, Fukuda T, Shen XM, Engel AG. Are MuSK antibodies the primary cause of myasthenic symptoms? *Neurology* 2004; 62: 1945-50.
 17. Vincent A, McConville J, Farrugia ME, Bowen J, Plested P, Tang T, et al. Antibodies in Myasthenia Gravis and Related Disorders. *Ann NY Acad Sci* 2003; 998: 324-35.
 18. Gronseth GS, Barohn RJ. Practice parameter: thymectomy for autoimmune myasthenia gravis (an evidence-based review). Report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000; 55: 7-17.



Correspondencia: Dr. José Luis Ruiz Sandoval
Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde"
Servicio de Neurología y Neurocirugía
Calle de Hospital # 278
Col. El Retiro
Guadalajara, Jal. México
Correo electrónico: jorulej-1nj@prodigy.net.mx