



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
METROPOLITANA
UNIDAD XOCHIMILCO**

DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD

DEPARTAMENTO DE ATENCIÓN A LA SALUD

LICENCIATURA EN MEDICINA

**“ESTUDIO DEMOGRÁFICO DE PACIENTES CON MIASTENIA GRAVIS DEL
INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA, DESCRIPCIÓN,
SEGUIMIENTO Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO”**

MPSS RICARDO VÁZQUEZ LÓPEZ

2162027047

ASESORES

INTERNO:

EXTERNO:

DRA. AIDA HAMDAN PARTIDA 26343

DRA. ELIZABETH LEÓN MANRIQUEZ

01 DE AGOSTO 2023

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	3
GLOSARIO.....	3
CAPÍTULO I.....	4
CAPÍTULO II.....	15
CAPÍTULO III.....	17
CAPÍTULO IV.....	19
CAPÍTULO V.....	22
REFERENCIAS.....	23

INTRODUCCIÓN

El presente trabajo es realizado por mí, MPSS Ricardo Vázquez López, con el propósito de dar a conocer el trabajo realizado en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Suarez Velasco” (INNN), a cargo de la Dra. Sonia Mejía Pérez y la Dra. Elizabeth León Manríquez. Dicho servicio social consistió en mi incorporación al protocolo de investigación “ESTUDIO DEMOGRÁFICO DE PACIENTES CON MIASTENIA GRAVIS DEL INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGIA Y NEUROCIRUGIA, DESCRIPCIÓN, SEGUIMIENTO Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO”, donde estuve encargado de realizar trabajo clínico y estadístico para aportar en la elaboración y conclusión de dicho protocolo.

A continuación, se desarrolla el trabajo en cinco diferentes capítulos, el primero habla sobre el contenido del protocolo de investigación ya mencionado, el segundo capítulo narra una breve serie de datos históricos en relación al INNN, el tercer capítulo da una breve descripción sobre la organización del del INNN, el cuarto capítulo sobre las actividades realizadas a lo largo de mi servicio social y el quinto y último capítulo incluye las conclusiones mi formación académica culminando con el servicio social.

GLOSARIO

MGA = Miastenia gravis autoinmune

UNM = Unión neuromuscular

AChR = Receptor de acetilcolina

MuSK = Kinasa de músculo específica

LRP4 = Proteína 4 relacionada con lipoproteína

NMO = Neuromielitis óptica

INNN = Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez”

CAPÍTULO I

“ESTUDIO DEMOGRÁFICO DE PACIENTES CON MIASTENIA GRAVIS DEL INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGIA Y NEUROCIRUGIA, DESCRIPCIÓN, SEGUIMIENTO Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO”

- Planteamiento del problema:

Miastenia gravis autoinmune (MGA) tiene una incidencia anual de 8-10/1,000,000 individuos y una prevalencia 150-250 casos por millón de habitantes, tiene una presentación bimodal y el 10% se relaciona a timoma. En Latinoamérica pocos países han publicado incidencias y descripciones poblacionales llegando a ser 47 por cada 100,000 habitantes (95% CI 34.73-60.25) (5,6). Hasta el momento en México no se cuenta con estudios epidemiológicos que permitan conocer la incidencia y prevalencia. A nivel internacional aún no existen ensayos clínicos aleatorizados con un número significativo de pacientes que definan el gold estándar de tratamiento para los pacientes con MGA. El consenso continúa siendo opiniones de expertos. El pronóstico es bueno con un tratamiento óptimo sintomático, inmunosupresor y de apoyo. La piridostigmina es el tratamiento sintomático preferido y para los pacientes que no responden adecuadamente al tratamiento sintomático, los corticosteroides, la azatioprina y la timentomía son tratamientos inmunosupresores de primera línea. Están surgiendo fármacos inmunomoduladores adicionales, pero las decisiones terapéuticas se ven obstaculizadas por la escasez de estudios controlados. El tratamiento farmacológico a largo plazo es esencial para la mayoría de los pacientes y debe adaptarse a la forma particular de MGA. La presente investigación se plantea conocer el estado clínico actual de los pacientes con MGA y el tratamiento actual. Por lo anteriormente descrito surge la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuáles son las características demográficas de la población con MGA y su respuesta clínica a tratamiento durante su seguimiento del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía?

- Justificación:

El presente trabajo pretende determinar la prevalencia actual de la MGA, conocer las características clínicas y demográficas de nuestra población, tener un acercamiento a la efectividad del tratamiento actual empleado en los pacientes con MGA. La mayoría de los pacientes con MGA evolucionan bien y tienen la enfermedad bien controlada. Sin embargo, la mayoría necesita tratamiento farmacológico a largo plazo y, a menudo, de por vida con inhibidores de la acetilcolinesterasa y, por lo general, inmunosupresión en dosis bajas. La seguridad de los pacientes es de vital importancia en nuestra institución, evitar que presenten

complicaciones conseguirá beneficios tales como: Estancias hospitalarias más cortas, menor manejo médico adicional. Los resultados servirán como referente bibliográfico local, regional y nacional al identificar el número de población, el tipo de tratamiento y la respuesta actual a este. La originalidad de este proyecto es alta, ya que no existen estudios a nivel nacional con este enfoque terapéuticos o el estudio de complicaciones de estos pacientes. La trascendencia radica en determinar el estado clínico actual de los pacientes tratados en nuestro hospital y posicionarlo como estándar en el manejo. La factibilidad ética corresponde a riesgo mayor al mínimo sobre el beneficio potencial del paciente, así mismo la factibilidad económica es alta.

- Objetivo principal:

Descripción del perfil demográfico y clínico así como la respuesta al tratamiento de los pacientes con MGA del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

- Objetivos específicos:

Identificar factores asociados a las recaídas de los pacientes tratados con MGA del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

Identificar los esquemas de tratamiento iniciales en pacientes con MGA autoinmune.

Determinar la prevalencia de la patología tímica en los pacientes con MGA del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

Determina la prevalencia del estado de refractariedad en los pacientes con MGA del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

Identificar los efectos secundarios de la prednisona oral en los pacientes con MGA del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.

- Hipótesis

Hipótesis: Los pacientes con MGA del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía se encuentran en control de la enfermedad con el tratamiento actual.

Hipótesis nula: Los pacientes con MGA del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía no se encuentran en control de la enfermedad con el tratamiento actual.

- Marco teórico:

Miastenia gravis autoinmune (MGA) es una enfermedad de una unión neuromuscular (UNM) caracterizada por debilidad muscular y fatiga. Está causada por anticuerpos contra la membrana postsináptica y de la UNM (1). Debido a que afecta la transmisión neuromuscular conduce a síntomas de debilidad y fatiga. Las fluctuaciones en la severidad de la debilidad muscular son típicas, no todos los músculos están afectados y puede ser asimétrica. El incremento de la debilidad posterior a la actividad muscular continua representa una clave para el diagnóstico sin embargo esta característica clínica puede variar de individuo a individuo (2,3).

MGA tiene una incidencia anual de 8-10/1,000,000 individuos y una prevalencia 150-250 casos por millón de habitantes, tiene una presentación bimodal y el 10% se relaciona a timoma (4). En Latinoamérica dos países Colombia y Uruguay en el 2017 publicaron un estudio comparativo con la incidencia en Buenos Aires Argentina donde la densidad de incidencia ajustada para la población fue 38.8 por 1,000,000 personas-año (95% CI 27.09-50.51) y para Buenos Aires fue de 47.49 (95% CI 34.73-60.25) por 1,000,000 personas-año (5,6).

En México no se cuenta con estudios epidemiológicos que permitan conocer la incidencia y prevalencia de esta enfermedad sin embargo existe un análisis de egresos hospitalarios en 2010 donde refieren cifras de egreso anual por miastenia de varios sistemas de salud fueron incluidos encontrando que, de 4,252,312 adultos egresados solo 587 correspondían a miastenia 0.01% (7). En lo que respecta a la fisiopatología existen factores de riesgo tanto genéticos como ambientales que son complejos para el desarrollo de la enfermedad (1). Es una enfermedad con mecanismo autoinmune. Existen anticuerpos específicos que podrían clasificarse en dos grandes grupos aquellos dirigidos contra componentes transmembrana o extracelular como el receptor de acetilcolina (AChR), proteína 4 relacionada con lipoproteína (LRP4), kinasa de músculo específica (MuSK), agrina y la subunidad alfa del canal de potasio dependiente de voltaje (Kv1.4), y aquellos contra autoantígenos intracelulares como lo son titina, rianodina y cortactina, aunque hasta en un 15% de los pacientes son seronegativos (3,8).

La MGA se clasifica de acuerdo con la localización de los músculos afectados en ocular o generalizada, según la edad de inicio de los síntomas y al perfil de anticuerpos. Estos aspectos son importantes para determinar el manejo y pronóstico del paciente miasténico (9). Setenta por ciento de los pacientes con MGA generalizada se encuentran anticuerpos contra AChR.

Los receptores de acetilcolina se encuentran en la superficie de las células musculares, concentrados en la UNM, están compuestos por cinco cadenas de proteínas dos para la forma adulta y dos para la forma fetal. Las cadenas tienen sitios de unión para acetilcolina en el lado externo y contienen la región inmunogénica primaria que es reconocida por los anticuerpos contra AChR, cuando se une a estas dos cadenas la forma del receptor cambia ligeramente favoreciendo la apertura de los canales. En los pacientes con MGA con anticuerpos contra AChR la densidad de los receptores en la UNM esta reducida

lo que resulta en una disminución de los potenciales en la placa terminal, la severidad de la enfermedad correlaciona con la pérdida de AChR en la microscopia electrónica en las biopsias musculares, pero no con los niveles de anticuerpos en la circulación (9,10).

Existen varios mecanismos en la reducción de los AChR, el mecanismo primario es la destrucción de la membrana post sináptica por la activación de la vía del complemento lo que causa una generación del complejo de ataque de membrana. La modulación antigénica y mecanismos de bloqueo de los AChR por anticuerpos también han sido descritos (9).

La pérdida de los receptores AChR en la UNM es compensada por una síntesis activa de diferentes subunidades de receptores. Entonces el nivel de expresión en la placa es resultado tanto de la degradación por auto anticuerpos como de su síntesis por mecanismos compensatorios (9,11). Los anticuerpos contra la unidad alfa son más patogénicos que los que existen contra otras subunidades. El tipo de anticuerpos más comunes son IgG1,3 sobre la unidad 1 que correlaciona con severidad (8).

Existen además subtipos clínicos de MGA con anticuerpos AChR positivos. La forma ocular donde los síntomas son limitados a los movimientos oculares por al menos 2 años. 15% de los pacientes con AChR positivos son afectados por esta forma de la enfermedad (9,10). La forma generalizada en esta los pacientes pueden dividirse en cuatro subgrupos, el inicio juvenil (antes de los 15 años), inicio temprano (antes de los 50 años), inicio tardío (después de los 50 años) e inicio muy tardío (después de los 60 años).

La proteína MuSK es esencial para el agrupamiento de los receptores AChR Aproximadamente 40% de los pacientes con síntomas generalizados y anticuerpos negativos contra AChR tienen anticuerpos anti-MuSK, la mayoría de estos pacientes son mujeres jóvenes. Tienen síntomas severos con afección facial, bulbar y de músculos respiratorios, raramente afección de movimientos de los ojos y es común ver atrofia muscular, en general no se observa patología tímica en estos pacientes, la mayoría de los pacientes anti-MuSK son del isotipo IgG4 y no están ligados a complemento por lo que hasta un 70% tiene falta de respuesta a inhibidores de la acetilcolinesterasa (1,2).

La proteína LRP4 viene de una familia de proteínas que ha sido identificado como un receptor de la agrina neural que puede activar a MuSK y representa el 7% de pacientes con MGA. Los síntomas son de moderados a severos, inducen debilidad muscular por disrupción de la interacción entre LRP4 y agrina de esta manera inhiben la transmisión neuromuscular por lo que clínicamente tienen síntomas como anti MuSK (1,12,13).

Existe una variación significativa en el tratamiento de MGA y no hay un tratamiento estándar aceptado, esto se debe principalmente a que hay pocos ensayos controlados acerca de las terapias disponibles para MGA. En 2011, la academia nacional, entonces conocido como Instituto de Medicina, definió las guías clínicas prácticas (10, 11). En México tenemos algunos organismos encargados de la recopilación de la información en guías de práctica clínica quienes hacen sugerencia de la evidencia actual (14).

Las pruebas limitadas a partir de ensayos controlados aleatorios indican que el tratamiento con corticosteroides ofrece un beneficio significativo a corto plazo. Por vía oral, pueden considerarse como fármacos de primera línea. Cuando hay remisión la dosis debe reducirse lentamente hasta alcanzar la dosis mínima efectiva en días alternos. Estudios clínicos controlados aleatorizados han demostrado la eficacia de azatioprina en un 70-90% como ahorrador de esteroides y en aquellos en los que es necesario emplear inmunosupresión a largo plazo (14).

Aún no existen ensayos clínicos que evalúen la eficacia clínica de metotrexato, debe emplearse en casos seleccionados que no responden a inmunosupresores de primera elección. Estudios de serie de casos describen que el rituximab puede ser una intervención útil en el tratamiento de MGA generalizada refractaria. Se ha documentado remisión en pacientes con o sin timoma.

Algunas definiciones que son relevantes cuando se están tratando a pacientes con MGA son las siguientes. Manifestación mínima: Sin síntomas o limitación funcional, pero tienen alguna debilidad en algunos músculos a la exploración. Remisión: Sin tomas de MGA. Miastenia ocular: Cualquier debilidad de músculo ocular. Crisis miasténica inminente: Empeoramiento clínico de MGA que puede desembocar en crisis en días. Crisis miasténica: Compromiso respiratorio o disfunción bulbar que requiera incubación o manejo ventilatorio no invasivo. MGA refractaria: Sin cambio o empeoramiento posterior al mejor con esteroides y al menos otros 2 inmunosupresores a la dosis adecuada y adecuada duración con síntomas persistentes o efectos secundarios que limiten la función. Remisión completa: Sin síntomas o signos de MGA por al menos 1 año y sin terapia (debilidad focal o de párpado es aceptada). Remisión farmacológica: Remisión completa y estable (11).

Dentro del espectro de la MGA refractaria se encuentra la MGA de inicio en paciente joven es más común en mujeres, antes de los 50 años. Estos pacientes invariablemente se presentan con fatiga debilidad en los músculos flexores del cuello y debilidad en músculos proximales, con una afección temprana de músculos extraoculares, faciales y bulbares manifestándose con disfagia y disfonía. En los casos severos existe afección de músculos respiratorios. La diferencia entre esta forma y otras formas de MGA es que la decisión terapéutica debe ser tomada en base a la afección del timo, ya que el timo está generalmente hiperplásico y forma centros germinales que se cree que juegan un papel importante en el inicio de la producción de anticuerpos contra AChR. La timectomía es una opción terapéutica en la mayoría de los pacientes con MGA de inicio temprano incluso si no presentan timoma lo cual ocurre en 10% de todos los pacientes que tienen MGA (8).

Otra de las características de los pacientes con MGA refractaria es la coexistencia con otras enfermedades autoinmunes o bien la presencia de otros anticuerpos, se puede encontrar en aproximadamente 15% de los pacientes con MGA, definir la coexistencia de estos es importante para el pronóstico y la respuesta a tratamiento. Algunas series describen la presencia de tiroiditis o enfermedad de graves hasta un 25% de los pacientes con MGA. Las enfermedades reumáticas como lupus eritematoso, artritis reumatoide también se han descrito sin embargo los pacientes con MGA raramente presentan enfermedades reumáticas, a

menudo tienen anticuerpos antinucleares y son asintomáticos. Finalmente, la neuromielitis óptica (NMO) asociada a anticuerpos contra antiacuaporina-4 (anti-AQP4) puede coexistir con MGA, algunos pacientes con MGA pueden desarrollar alteraciones desmielinizantes en los sitios del espectro de NMO. Así mismo 5 a 10% de los pacientes con NMO son positivos a anti-AChR sin tener una sobreposición de MGA (3,4).

Hasta el momento la comparación del estado funcional del paciente con MGA continua siendo difícil en su evaluación, existen escalas validadas para conocer el estado funcional. Se clasifica teniendo en cuenta los síntomas, la evolución y el estadio de la enfermedad. Entre las más utilizadas se encuentran modificaciones de la hecha por Osserman (15), y la creada por la Miastenia gravis foundation of America (MGFA) (16). Existe además otra escala que es la puntuación compuesta de miastenia gravis (MGC) se ha validado como una medida de resultado de signos y síntomas para pacientes con MGA. La puntuación fue descrita por primera vez por Burns et al. (2008) y se ha replicado para su uso en MGC en los Criterios de Burns et al. (2010). Los Criterios requieren la presentación de una puntuación calculada al completar cada sección de la tabla después de evaluar tanto el examen médico como los signos y síntomas informados por el paciente (17).

Existen varios casos en los que los ensayos controlados no están disponibles y por lo tanto no es posible desarrollar una revisión sistemática o bien guías clínicas prácticas por un alto riesgo de parcialidad en la literatura disponible. Además, en enfermedades raras como miastenia, es particularmente difícil el reclutamiento de un número suficiente de pacientes. Un factor adicional es que los inmunosupresores requieren de un tiempo largo para demostrar eficacia. Por lo anterior se han realizado consensos de grupos de expertos usando la literatura disponible en donde es menos probable que un solo individuo llegue a una conclusión errónea (11, 18).

- Metodología:

Tipo de estudio: Transversal, analítico y comparativo.

Población blanco: Pacientes mayores de 18 años, del género femenino y masculino, que acuden al Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía a la clínica de Nervio y Músculo y que se encuentran bajo tratamiento estándar de las guías de práctica para MGA. Durante el periodo comprendido entre enero 2016 a julio 2022.

Población elegible: Pacientes de 18 años a 80 años, del género femenino y masculino, que acuden al Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía con diagnóstico de MGA diagnosticada que se encuentran bajo tratamiento estándar de las guías de práctica.

Población de estudio: Pacientes de 18 años a 80 años, del género femenino y masculino, que acuden al Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía con diagnóstico de MGA diagnosticada que se encuentran bajo tratamiento estándar de las guías de práctica.

Método de muestreo: Muestreo no probabilístico por conveniencia.

Número total de sujetos (por grupo o brazo): Todo paciente ingresado a INNN al servicio de urgencias, piso de hospitalización o terapia intensiva con diagnóstico de MGA.

Nivel de confianza: 95%.

Poder estadístico: 80%.

Criterios de inclusión: Género indistinto, edad de 18 a 80 años, diagnóstico confirmado de MGA, tratamiento estándar para MGA según las guías de práctica clínica, consentimiento informado firmado por familiar directo o paciente.

Criterios de exclusión: Edad de menor de 18 años, alta de consentimiento informado, paciente que desee retirarse del estudio, muerte.

- Resultados:

Se obtuvo una muestra de 193 pacientes de los cuales se recolectó información de sus respectivos expedientes físicos y electrónicos para completar la información de las distintas variables. Se elaboró la siguiente tabla con la intención de resumir los datos obtenidos más importantes de acuerdo a los objetivos planteados al inicio del protocolo de investigación. Se muestra continuación:

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN CON MGA DEL INNN.		
		FRECUENCIAS
		N:193
SEXO		
	Femenino	107
	Masculino	86
EDAD		
	Promedio	49.02
REGIÓN DE ORIGEN		
	Zona Centro	171
	Zona Occidente	8
	Zona Norte	1
	Zona Sureste	10
	Extranjeros	3

EDAD PROMEDIO INICIO DE SÍNTOMAS (AÑOS)		
	Promedio	41.51
	Mujeres	34.40
	Hombres	50.36
TIEMPO DE INICIO DE SÍNTOMAS AL DIAGNÓSTICO (MESES)		
	Tiempo al diagnóstico	10.44
	Mujeres	11.63
	Hombres	8.95
CLASIFICACIÓN (EDAD DE INICIO)		
	Juvenil	6
	Temprano	115
	Tardío	33
	Muy tardío	39
PRESENTACIÓN CLÍNICA (INICIAL)		
	Ocular	86
	Bulbar	12
	Generalizada	80
	Crisis Miasténica	13
	No se tiene el dato	2
COMORBILIDAD AUTOINMUNE		
	Si	23
	No	162
	No se tiene el dato	8
TIEMPO PROMEDIO A LA GENERALIZACIÓN EN MESES (N:73)		
	Promedio	9.59
	Moda	2
PRESENCIA DE ANTICUERPOS		
	Positivos	160
	Negativos	17
	No se tiene el dato	16

A continuación, se muestran las siguientes figuras las cuales contienen algunas de las respectivas representaciones gráficas a los datos más relevantes obtenidos durante la investigación:

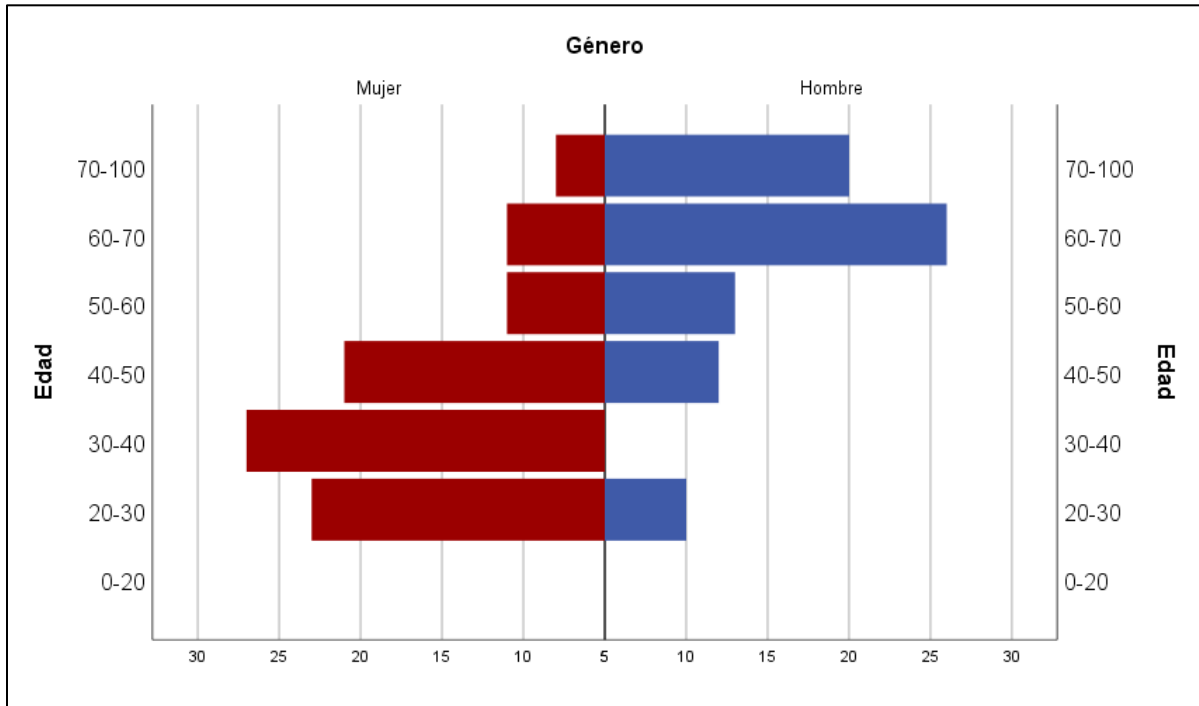


Figura 1. Pirámides de distribución de acuerdo a la edad de los pacientes con MGA del INNN.

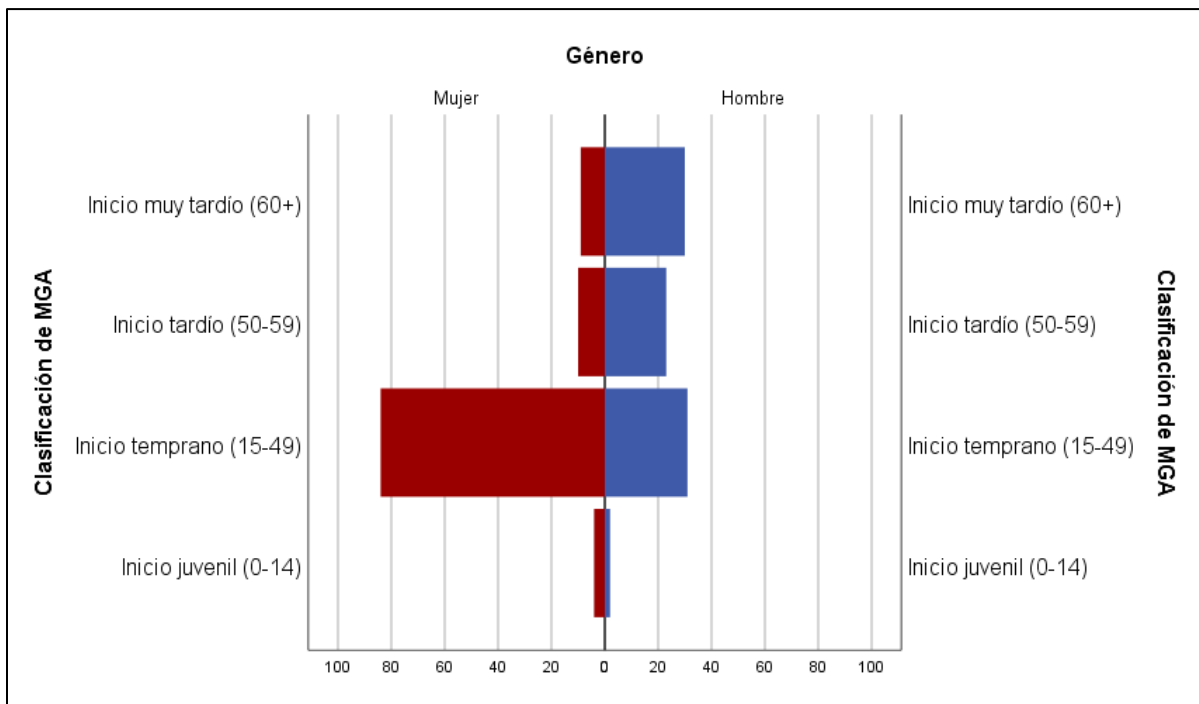


Figura 2. Pirámides de distribución de acuerdo a la clasificación de MGA (por edad de inicio).



ESTUDIO DEMOGRÁFICO DE PACIENTES CON MIASTENIA AUTOINMUNE EN EL INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGÍA Y NEUROCIRUGÍA, DESCRIPCIÓN, SEGUIMIENTO Y RESPUESTA A TRATAMIENTO

No PROTOCOLO 57/21

León-Manriquez Elizabeth, Vázquez-López Ricardo, López-Hernández Juan Carlos, Martínez-Jimenez Eunice, Jorge de Saráchaga Adib, Bazan-Rodriguez Lissette, Gaiñares-Olalde Javier Andrés.

Se trata de un estudio transversal, analítico de pacientes con Miastenia Autoinmune (MA) en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez" (INNN).

Objetivo: Descripción del perfil demográfico y clínico de los pacientes con MA.

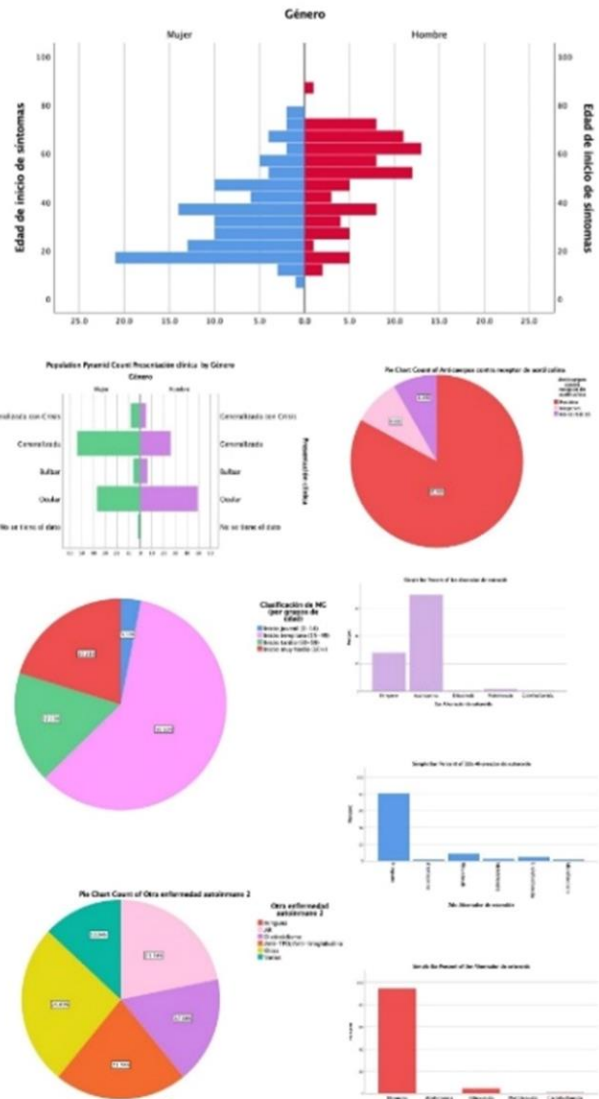
Antecedentes: MA es la enfermedad más común de la unión neuromuscular (UNM) caracterizada por debilidad muscular y fatiga, mediada por anticuerpos contra la membrana postsináptica y de la UNM (1). La afección de la transmisión neuromuscular conduce a debilidad y fatiga; la fluctuación en la severidad de la debilidad muscular es típica, no todos los músculos están afectados y puede ser asimétrica (2,3). MA tiene una incidencia anual de 8-10/1,000,000 individuos y una prevalencia 150-250 casos por millón de habitantes con una presentación bimodal, el 10% se relaciona a timoma (4). México cuenta con un estudio epidemiológico en 2010 donde se refieren cifras de egreso anual con diagnóstico de Miastenia en los diversos sistemas de salud en donde se reporta que, de 4,252,312 adultos egresados solo 587 correspondían a miastenia 0.01% (7).

Material y Métodos: Estudio transversal. Se tomó una muestra por conveniencia de 193 sujetos, se incluyeron pacientes mayores de 18 años que acuden a la Clínica de Nervio y Músculo del INNN durante el periodo comprendido entre enero 2016 a julio 2023.

Resultados: se incluyeron 193 pacientes, 55.4% del género femenino, con una edad promedio de 49.2 años de edad. La mayoría de los pacientes residen en la zona centro del país (88.5%), 44.6% debutó con presentación ocular y 41.5% de forma generalizada, 6.7% debutó con crisis miasténica asociada y solo el 6.2% inició síntomas bulbares. La mayor parte de la población de género femenino tuvo un inicio temprano de la enfermedad, entre los 15 y 50 años de edad (78.5%), contrario al género masculino cuyo inicio de la enfermedad fue tardío o muy tardío, es decir después de los 50 años de edad (61.6%). El tiempo promedio a la generalización fue de 9.59 meses. Un 11.9% de los pacientes tiene alguna otra enfermedad autoinmune como Lupus o Artritis Reumatoide. Solo seis pacientes tuvieron MA asociada a timoma.

Conclusiones: Es necesario hacer un seguimiento sistemático de nuestra población con MA que nos permita tener un adecuado conocimiento de la enfermedad y que permita mejorar la calidad de atención al paciente. El presente estudio muestra la concordancia en picos de edad y manifestaciones clínicas de la enfermedad con respecto a otras bases de datos publicadas en otras regiones del mundo. El Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía inicia esta base de datos con la intención de mejorar la atención y seguimiento de los pacientes con MA.

1. Verschuuren AJ, Huiser H, Peng J, et al. Pathophysiology of myasthenia gravis with antibodies to the acetylcholine receptor, muscle-specific tyrosine kinase, and low-density lipoprotein receptor-related protein 4. *Autoimmun Rev*. 2012;11(12):919-923. doi: 10.1016/j.autrev.2012.03.001
2. Gilks W, Verschuuren AJ. Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies. *Lancet Neurol*. 2015;14(10):1033-40. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00483-2
3. Gilks W, Tacke B, Essi V, et al. Myasthenia gravis. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):2016. doi: 10.1038/s41572-019-0379-y
4. Carr A, Gattazzo G, Nicotri G, Michelini P, et al. A systematic review of population-based epidemiological studies in Myasthenia Gravis. *BMJ Open*. 2015;15(4):e007177. doi: 10.1136/bmjopen-2014-007177
5. Zetter M, Chauhan M, Chiriac Z, et al. Incidence of autoimmune myasthenia gravis in a health maintenance Organization in Buenos Aires, Argentina. *Neuroimmunology*. 2007;18(3-4):119-23. doi: 10.1155/2007/730
6. Patel AT, Cox JF, Gilks W, Patel F. Seroprevalence myasthenia gravis: a nationwide epidemiologic study. *Neurology*. 2020;75(21):180-1. doi: 10.1212/WNL.0000000000007902
7. Torres-Tor E, Chiquero E, Dominguez-Morán R, et al. Miastenia gravis (MG) en adultos de instituciones pertenecientes al sistema público sanitario mexicano: un análisis de egresos hospitalarios durante el año 2010. *Gas Med Mex*. 2015;151:47-53.



Todos los resultados pertenecen a la Dra. Elizabeth León Manriquez, y son confidenciales. Dichos resultados obtenidos están siendo utilizados para la elaboración de un artículo de investigación que se encuentra próximo a someterse en diferentes revistas científicas internacionales, razón por la cual no se pueden mostrar el resto de los datos obtenidos, pues son confidenciales y únicamente se pueden publicar con la autorización de la Dra. Elizabeth León Manriquez y no pueden ser utilizados con otra finalidad. Dicho lo anterior, este trabajo no cuenta con la autorización para divulgar los resultados aquí mostrados.

- Conclusión:

Los datos obtenidos a lo largo de este protocolo de investigación nos muestran y nos ayudan a entender cómo es que se comporta la población de pacientes con miastenia gravis autoinmune en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía "Manuel Velasco Suárez". Se concluye que, en cuanto al inicio y la evolución clínica, la población muestra un comportamiento similar a lo que dice la literatura internacional sobre MGA, tenemos una población con dos picos de incidencia, donde a edades tempranas prevalecen las mujeres y a edades tardías prevalecen los hombres. Existe un ligero predominio de los hombres en una presentación clínica ocular de la enfermedad y una clara diferencia en la presentación clínica generalizada de esta enfermedad, donde predominan las mujeres. Más del 80% de los pacientes son seropositivos para anticuerpos contra el AChR, y más de 10% de los pacientes tienen alguna enfermedad autoinmune asociada.

De la misma manera, se obtuvo un dato importante en cuanto al tratamiento de los pacientes con MGA. Cerca de dos tercios de la población requirió en algún momento de su evolución algún tipo de ahorrador de esteroide (azatioprina en su mayoría), por lo que se abre la siguiente interrogante: ¿Cuál sería el beneficio de iniciar la doble terapia inmunomodulador (con corticosteroide / ahorrador de esteroide) al momento del diagnóstico de la enfermedad? Esta interrogante marca el inicio para futuros protocolos de investigación que ayuden a mejorar el tratamiento que se emplea en estos pacientes y se puedan tener las recomendaciones terapéuticas apoyadas de evidencia científica.

Los resultados obtenidos en este protocolo de investigación están ayudando en la elaboración de un artículo cuyo objetivo es ser publicado en una revista de alto impacto, donde yo (Ricardo Vázquez López) participaré como segundo autor de dicha publicación. Y como se mencionó anteriormente en el apartado de "Resultados" los datos postulados en este trabajo solo tienen la finalidad de servir como evidencia el trabajo realizado a lo largo de mi servicio social, no tienen la finalidad ni cuentan con la autorización para ser divulgados por ajenos.

CAPÍTULO II

1. DATOS HISTÓRICOS

El origen del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Suárez Velasco” (INNN), se remonta varias décadas atrás. Su proyecto inicial se planteó desde la década de los cuarenta, donde se buscaban cubrir los siguientes aspectos (20):

- 1) La necesidad de contar con medios físicos y humanos para atender a la población con problemas del sistema nervioso.
- 2) La especialización de la medicina mexicana y con ello la categoría de especialidad que adquiere el campo neurológico.
- 3) Los avances de la neurología que se dieron desde finales del siglo XIX y principios del XX, particularmente en los Estados Unidos de Norteamérica, Alemania e Inglaterra.

La idea de la creación del INNN, se hizo formal con decreto expedido por Miguel Alemán Valdés, en ese entonces presidente de México, el 27 de febrero de 1952. Pero no fue hasta febrero de 1964 que se consumó la fundación del INNN (20).

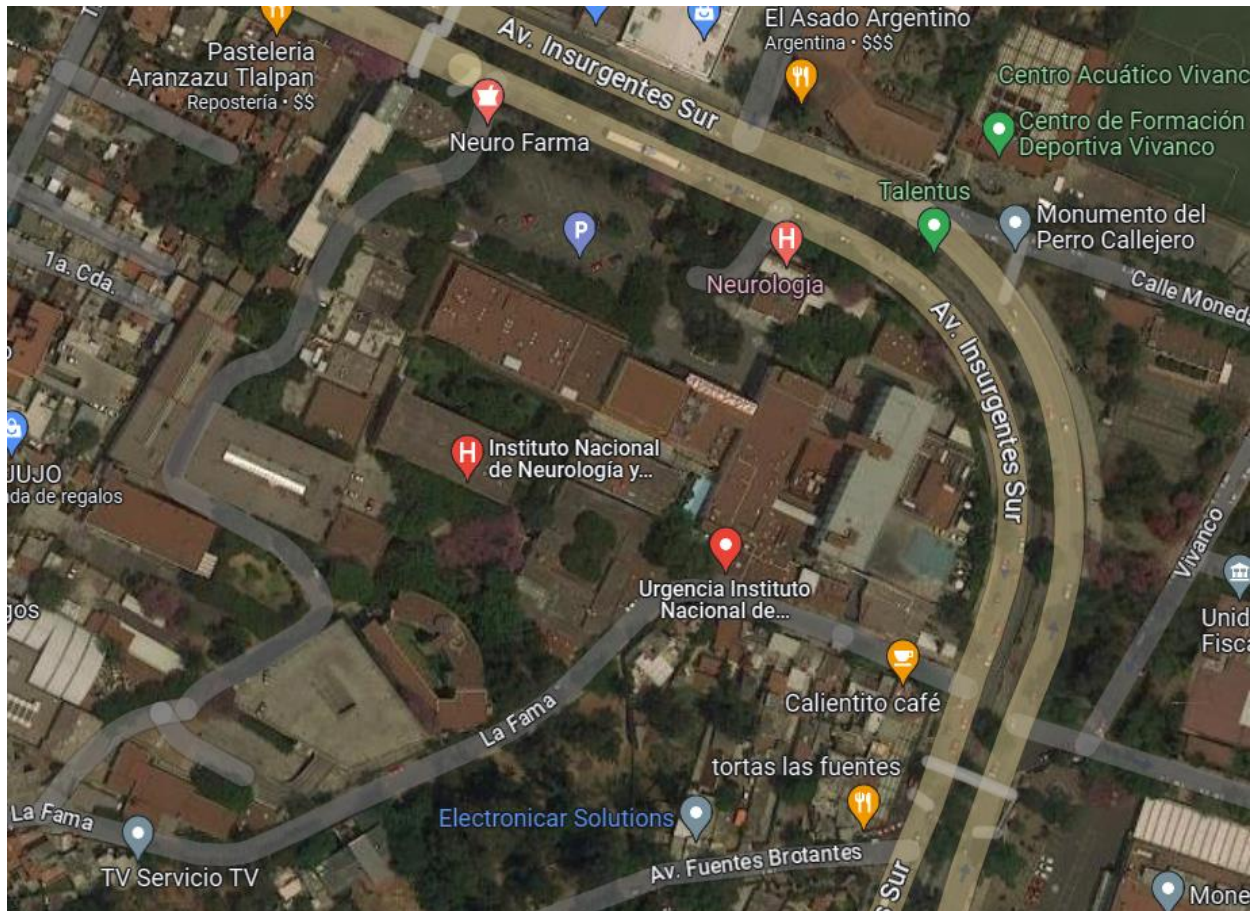
Existe un documento, que se encuentra resguardado en el Archivo Histórico de la Secretaría de Salud, donde se describe cómo es que la trabajadora social María Luisa Flores González visitó el Hospital Granja “Bernardino Álvarez” con la intención de crear un “Taller Protegido” en los actuales terrenos del INNN, proyecto que al final no se consumó (21).

El doctor Manuel Velasco Suárez fue un médico eminente, científico, humanista, pacifista y creador de instituciones, quien a lo largo su vida profesional y pública, logró construir un sólido prestigio convirtiéndose en un digno ejemplo a seguir para las nuevas generaciones. Fundador del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía que lleva su nombre. Fundó la Comisión Nacional de Bioética. Cofundador de la Organización de Médicos a nivel internacional contra la guerra nuclear recipiente del Premio Nobel de la Paz (22).

El prestigio del INNN se basa en la atención médica de alta calidad, atiende a más de 6 000 nuevos pacientes, ofrece cerca de 90 000 consultas médicas y realiza más de 2 00 procedimientos quirúrgicos por año. Diseña protocolos de diagnóstico y tratamiento, genera conocimiento científico en patologías de gran relevancia social y pública alrededor de 100 artículos en revistas científicas por año (23).

2. GEOGRAFÍA LOCAL

El INNN se encuentra ubicado en Av. Insurgentes Sur 3877, La Fama, Tlalpan, 14269 Ciudad de México, CDMX:

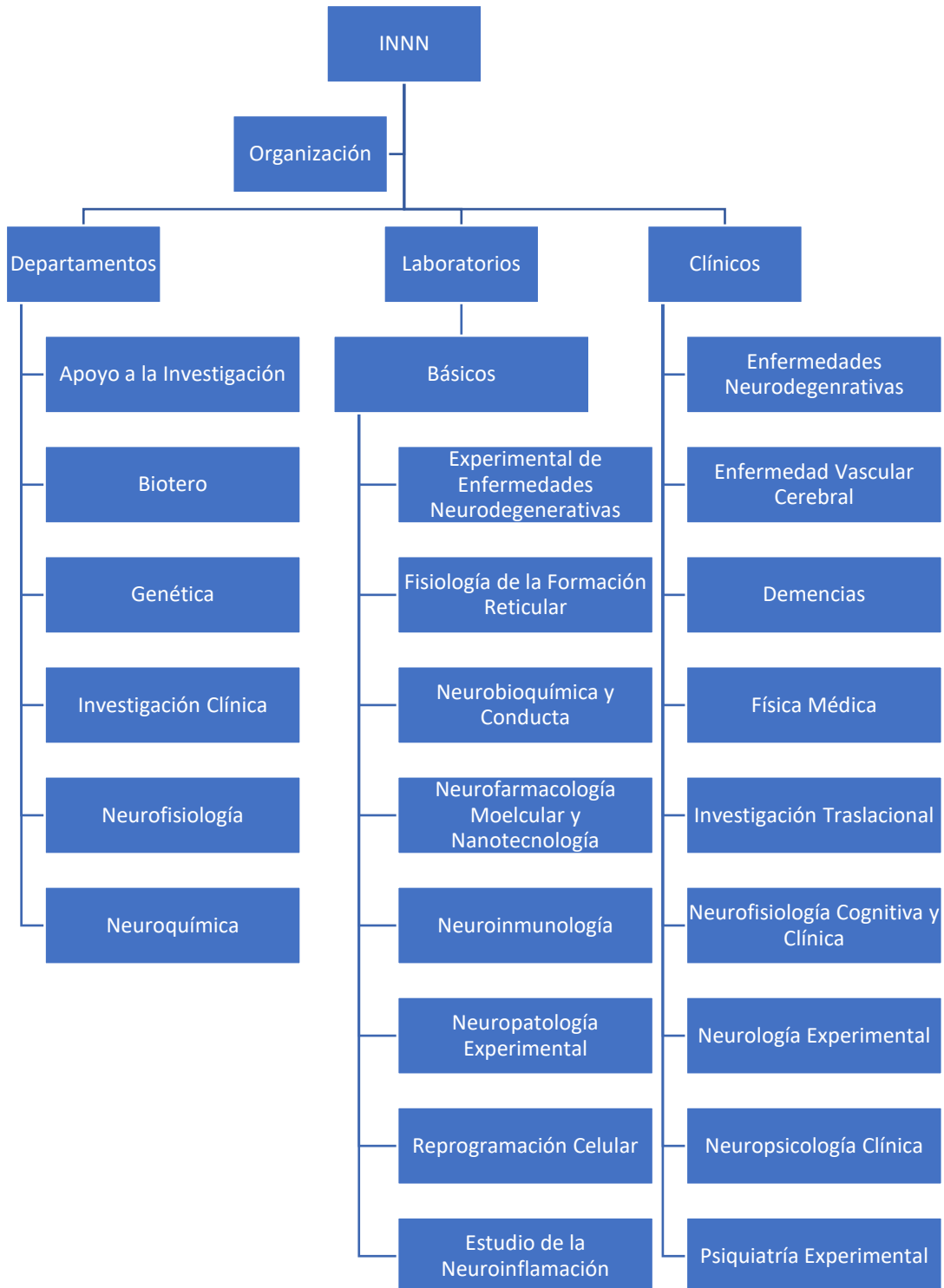


Según datos del INEGI, la Ciudad de México representa el 0.1% del territorio nacional, cuenta con una población de 9 209 944 habitantes (que representa el 7.3% de la población total de México), de la cual 99% es una población urbana y el 1% representa a la población rural. Cuenta con un grado promedio de escolaridad de 11.5 (segundo año de educación media superior) y 9.7 el promedio nacional (24).

La delegación de Tlalpan es una de las 16 alcaldías que conforman la Ciudad de México. Según cifras del INEGI, cuenta con una población total de 699 928 habitantes (334 877 hombres y 365 051 mujeres). De la población total, 385 373 son mayores de 12 años de los cuales 108 894 son mayores de 60 años. 497 865 personas cuentan con afiliación a algún servicio de salud y tienen un grado de promedio de escolaridad de 11.5 (25).

CAPÍTULO III

Organigrama del INNN:



Además, el INNN cuenta con las siguientes clínicas de atención médica:

Enfermedad de Parkinson y Discenecias	Enfermedad de Huntington	Psicología Clínica, Cognición y Conducta	Depresión y Trastorno Bipolar
Neurocirugía General, Estereotáctica y Funcional	Esquizofrenia	Endocrinología	Genética
Neuro-otología	Cefalea	Neuro-oncología	Infectología
Nutrición	Demencias	Esclerosis Múltiple	Neurocisticercosis
Epilepsia	Dolor	Enfermedad Vasular Cerebral	Neuro-oftalmología
Nervio y Músculo	Neuralgia del Trigémimo	Medicina Interna	Neuroanestesiología
Neurología General	Tanatología	Terapia Endovascular Neurológica	Trastornos del Dormir
Médula Espinal y Columna Vertebral	Cardiología	Geriatría	Hipertensión
Reumatología Neurológica			

CAPÍTULO IV

- Lista de actividades realizadas

Con la invitación y permiso de la Dra. Elizabeth León Manriquez, me incorporé principalmente al protocolo “Estudio demográfico de pacientes con Miastenia Gravis del Instituto Nacional de Neurología y neurocirugía, descripción, seguimiento y respuesta al tratamiento”, secundariamente también tuve una participación en el protocolo “Respuesta inmunológica a la vacunación contra SARS-CoV-2 en pacientes con Miastenia Gravis”, y realicé las actividades descritas a continuación:

- 1) Completar la base de datos de pacientes con Miastenia Gravis. Del protocolo “Estudio demográfico de pacientes con Miastenia Gravis del Instituto Nacional de Neurología y neurocirugía, descripción, seguimiento y respuesta al tratamiento”:
 - Revisión y exploración del paciente.
 - Revisión de expediente clínico, revisión de algoritmo de atención por paciente.
 - Discusión de casos con médicos especialistas (Dr. Edwin Steven Vargas Cañas, Dra. Elizabeth León Manríquez y fellowships).
 - Capturar información de los expedientes electrónicos y físicos.
- 2) Asistir a la consulta de la clínica de Nervio y Músculo los lunes, martes y jueves:
 - Capturar información de los pacientes de nuevo ingreso con diagnóstico de MGA, para la base de datos general en SPSS.
 - Capturar información de pacientes con MGA, tanto de nuevo ingreso como subsecuentes, para completar el protocolo “Respuesta inmunológica a la vacunación contra SARS-CoV-2 en pacientes con Miastenia Gravis”.
 - Realizar cuestionario sobre tratamiento inmunomodulador actual, exposición y vacunación contra COVID-19 y a pacientes con MGA captados en la consulta.
 - Tomar muestra sanguínea a estos mismos pacientes.
 - Traslado de muestras sanguíneas hacia el InDRE.
- 3) Asistir a las diferentes actividades de los fellowship de enfermedades neuromusculares:
 - Clases de enfermedades neuromusculares.
 - Pase de visita en hospitalización.
 - Toma y análisis de biopsias de pacientes de la clínica de Nervio y Músculo.
 - Asistir a las reuniones de la clínica de enfermedades neuromusculares el último jueves de cada mes.

4) Asistir a clases de biología molecular de la Dra. Petra Yescas Gómez.

5) Tras completar las bases de datos:

- Continuar con la revisión de la literatura sobre MGA.
- Análisis estadístico de base de datos en SPSS.

Cronogramas:

Periodo: agosto 2022 – diciembre 2022					
	Día de la semana				
Horario	Lunes	Martes	Miércoles	Jueves	Viernes
08:00 h		Actividades de los fellowship		Consulta de clínica de Nervio y Músculo	Actividades de los fellowship
09:00 h	Avanzar en base general de pacientes con MGA	Consulta de clínica de Nervio y Músculo	Actividades de los fellowship	Clase biología molecular	Avanzar en base general de MGA
10:00 h					
11:00 h					
12:00 h					
13:00 h					
14:00 h		Traslado de muestras al InDRE		Traslado de muestras al InDRE	
15:00 h	Descanso				
16:00 h					
17:00 h	Consulta de fellowship de Nervio y Músculo				
18:00 h					
19:00 h					
20:00 h					

Periodo: enero 2023 – julio 2023						
Horario	Día de la semana					
	Lunes	Martes	Miércoles	Jueves	Viernes	
08:00 h	Avanzar en protocolos de MGA y/o realizar revisión de literatura y análisis estadísticos	Actividades de los fellowship	Avanzar en protocolos de MGA y/o realizar revisión de literatura y análisis estadísticos	Consulta de Nervio y Músculo	Avanzar en protocolos de MGA y/o realizar revisión de literatura y análisis estadísticos	
09:00 h						
10:00 h						
11:00 h						
12:00 h		Consulta de Nervio y Músculo				
13:00 h				Actividades de los fellowship		
14:00 h						

CAPÍTULO V

- Conclusiones:

La UAM Xochimilco me abrió las puertas y me dio la oportunidad de estudiar la carrera de medicina. Creo que tienen muchas áreas a mejorar, pero también tiene muchas fortalezas que si las sabes aprovechar, te otorgan un beneficio enorme no solo en tu formación profesional, también en la forma en que afrontas la vida. Gracias a la UAM aprendí a ser una persona más autodidacta, y también me dio las bases para incursionar en este mundo de la investigación, desde los conceptos básicos de la metodología de la investigación, hasta el manejo de software como SPSS. Tuve la oportunidad de tener grandes profesores, entre ellos la Dra. Aida Hamdan Partida, el Dr. Jorge Romo Tena y el Dr. Martín Euclides Sáenz Castro, por mencionar algunos y sin quitarle mérito a todos aquellos profesores quienes aportaron en mi formación académica.

También la UAM me dio la oportunidad de rotar como estudiante de medicina en grandes hospitales del sector público como el INP, INNN, APEC y Hospital Siglo XXI, por mencionar algunos; y en mi internado médico de pregrado me otorgó el privilegio de poder estar un año en el sector privado, en el Hospital San Ángel Inn Universidad. Gracias a esto tuve la oportunidad de conocer grandes médicos y amigos, como la Dra. Elizabeth León Manriquez, el Dr. David Morelos Ramírez y el Dr. Edwin Steven Vargas Cañas, por mencionar algunos.

Mi servicio social ha sido una de las mejores experiencias que he tenido en cuanto a mi formación académica y profesional. Yo entré con la idea de ser oftalmólogo, y ahora nada me puede quitar la idea de formarme como médico Neurólogo con alta especialidad en Enfermedades neuromusculares. Rotar en la clínica de Nervio y Músculo del INNN me ayudó a conocer y fascinarme con el mundo de las enfermedades cuyo síntoma pivote es la debilidad. Y me deja las bases para seguir inmerso en el mundo de la investigación. Los resultados de este protocolo de investigación realizado en mi servicio social concluyeron con la presentación de un cartel en el RAI 2023 del INNN, pero también seguimos trabajando en el proceso de elaboración de diversos artículos con la meta de someterlos y lograr su publicación en revistas científicas internacionales.

REFERENCIAS

1. Verschuuren, J. J., Huijbers, M. G., Plomp, J. J., Niks, E. H., Molenaar, P. C. M., Martinez-Martinez, P., Gomez, A. M., De Baets, M. H., & Losen, M. (2013). Pathophysiology of myasthenia gravis with antibodies to the acetylcholine receptor, muscle-specific kinase and low-density lipoprotein receptor-related protein 4. *Autoimmunity Reviews*, 12(9), 918-923. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2013.03.001>
2. Gilhus, N. E., & Verschuuren, J. J. (2015). Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies. *Lancet Neurology*, 14(10), 1023-1036. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(15\)00145-3](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(15)00145-3)
3. Gilhus, N. E., Tzartos, S. J., Evoli, A., Palace, J., Burns, T. M., & Verschuuren, J. J. (2019). Myasthenia gravis. *Nature Reviews Disease Primers*, 5(1). <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0079-y>
4. Carr, A., Cardwell, C., McCarron, P., & McConville, J. F. (2010). A Systematic review of population based epidemiological studies in myasthenia gravis. *BMC Neurology*, 10(1). <https://doi.org/10.1186/1471-2377-10-46>
5. Bettini, M., Chaves, M., Cristiano, E., Pagotto, V., Perez, L., Giunta, D., & Rugiero, M. (2017). Incidence of autoimmune myasthenia gravis in a health maintenance organization in Buenos Aires, Argentina. *Neuroepidemiology*, 48(3-4), 119-123. <https://doi.org/10.1159/000477733>
6. Heldal, A. T., Owe, J. F., Gilhus, N. E., & Romi, F. (2009). Seropositive myasthenia gravis: A nationwide epidemiologic study. *Neurology*, 73(2), 150-151. <https://doi.org/10.1212/wnl.0b013e3181ad53c2>
7. Tolosa-Tort, P. (2015, 30 enero). Miastenia gravis (MG) en adultos de instituciones pertenecientes al sistema público sanitario mexicano: un análisis de egresos hospitalarios durante el año 2010. <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=56408>
8. Gilhus, N. E. (2016). Myasthenia gravis. *The New England Journal of Medicine*, 375(26), 2570-2581. <https://doi.org/10.1056/nejmra1602678>
9. Berrih-Aknin, S., & Panse, R. L. (2014). Myasthenia Gravis: A Comprehensive review of immune dysregulation and etiological mechanisms. *Journal of Autoimmunity*, 52, 90-100. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2013.12.011>
10. Sanders, D. B., Wolfe, G. I., & Narayanaswami, P. (2018). Developing treatment guidelines for myasthenia gravis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1412(1), 95-101. <https://doi.org/10.1111/nyas.13537>
11. Sanders, D. B., Wolfe, G. I., Benatar, M., Evoli, A., Gilhus, N. E., Illa, I., Kuntz, N. L., Massey, J. M., Melms, A., Murai, H., Nicolle, M. W., Palace, J., Richman, D. P., Verschuuren, J. J., & Narayanaswami, P.

- (2016). International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis. *Neurology*, 87(4), 419-425. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000002790>
12. Li, M., Ren, L., Zhang, Y., Lv, J., Fang, H., Zhang, J., Zhao, X., Han, J., Huang, P., Du, Y., Zhang, Q., Yang, J., Zhang, Y., & Gao, F. (2018). Clinical characteristics of ACHRAB and MUSKAB double seropositive myasthenia gravis patients. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 172, 69-73. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2018.06.041>
13. Dalakas, M. C. (2018). Immunotherapy in myasthenia gravis in the era of Biologics. *Nature Reviews Neurology*, 15(2), 113-124. <https://doi.org/10.1038/s41582-018-0110-z>
14. Diagnóstico y Tratamiento de Miastenia Gravis. Guía de Práctica Clínica: Evidencias y Recomendaciones. México, CENETEC; 2020 [2021]. Disponible en: <http://www.cenetec-difusion.com/CMGPC/GPC-institucion-num-año/ER.pdf>
15. Thanvi, B. R., & Lo, T. C. N. (2004). Update on myasthenia gravis. *Postgraduate Medical Journal*, 80(950), 690-700. <https://doi.org/10.1136/pgmj.2004.018903>
16. Jaretzki, A., Barohn, R. J., Ernstoff, R. M., Kaminski, H. J., Keeseey, J., Penn, A. S., & Sanders, D. B. (2000). Myasthenia gravis: recommendations for clinical research. *The Annals of Thoracic Surgery*, 70(1), 327-334. [https://doi.org/10.1016/s0003-4975\(00\)01595-2](https://doi.org/10.1016/s0003-4975(00)01595-2)
17. Burns, T. M., Conaway, M. R., & Sanders, D. B. (2010). The MG Composite. *Neurology*, 74(18), 1434-1440. <https://doi.org/10.1212/wnl.0b013e3181dc1b1e>
18. Wolfe, G. I., Kaminski, H. J., Sonnett, J., Aban, I., Kuo, H., & Cutter, G. (2016). Randomized Trial of Thymectomy in Myasthenia Gravis. *The New England Journal of Medicine*, 375(6), 511-522. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1602489>
19. Engstrom, J. W. (2004). Myasthenia gravis: diagnostic mimics. *Seminars in Neurology*, 24(02), 141-147. <https://doi.org/10.1055/s-2004-830903>
20. Castañeda-López, G. (s. f.). 40 años de vida a través de una revista: el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía y su publicación oficial. https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0187-47052005000100009&lng=es&nrm=iso
21. Romo, A. C. R. (2014). La historia del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía a través de un documento. [www.academia.edu](https://www.academia.edu/66453063/La_historia_del_Instituto_Nacional_de_Neurolog%C3%ADa_y_Neurocirug%C3%ADa_a_trav%C3%A9s_de_un_documento?from_sitemaps=true&version=2). https://www.academia.edu/66453063/La_historia_del_Instituto_Nacional_de_Neurolog%C3%ADa_y_Neurocirug%C3%ADa_a_trav%C3%A9s_de_un_documento?from_sitemaps=true&version=2

22. Senado de la República. (2021). Medalla Belisario Domínguez a Manuel Velasco Suárez. https://www.senado.gob.mx/65/medalla_belisario_dominguez/galardonados/70
23. Instituto Nacional de Nuerología y Neurocirugía. Subespecialidades, cursos de posgrado y estancias cortas relacionadas a epilepsia. (2015). <https://www.ilae.org/files/dmfile/2016-BecasFellowships-Mexico.pdf>
24. Resumen. Ciudad de México. (s. f.). <https://cuentame.inegi.org.mx/monografias/informacion/df>
25. INEGI Tlalpan - Alcaldía Tlalpan | Grande como su gente. (s. f.). Alcaldía Tlalpan | Grande como su gente. <https://www.tlalpan.cdmx.gob.mx/inegi-tlalpan>