

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina



**ESTUDIO DE FIBRA AISLADA CON ESTIMULACIÓN
ELÉCTRICA AXONAL EN EL MÚSCULO ORBICULAR DE
LOS PÁRPADOS: TÉCNICA Y RESULTADOS
DIAGNÓSTICOS EN LA MIASTEMIA GRAVIS OCULAR**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

María de las Mercedes González Hidalgo

Bajo la dirección del doctor

Juan Alberto Martínez Verano

Madrid, 2002

ISBN: 84-669-2101-X

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA**



**ESTUDIO DE FIBRA AISLADA CON
ESTIMULACIÓN ELÉCTRICA AXONAL EN
EL MÚSCULO ORBICULAR DE LOS
PÁRPADOS: TÉCNICA Y RESULTADOS
DIAGNÓSTICOS EN LA MIASTENIA
GRAVIS OCULAR**

TESIS DOCTORAL

MARÍA DE LAS MERCEDES GONZÁLEZ HIDALGO

MADRID 2002

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

**FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA**

**ESTUDIO DE FIBRA AISLADA CON
ESTIMULACIÓN ELÉCTRICA AXONAL EN EL
MÚSCULO ORBICULAR DE LOS PÁRPADOS:
TÉCNICA Y RESULTADOS DIAGNÓSTICOS
EN LA MIASTENIA GRAVIS OCULAR**

Doctorando: María de las Mercedes González Hidalgo

Director: Prof. Juan Alberto Martínez Verano

Madrid, 2002

A Miguel y los niños

Agradecimientos

A mi Director de Tesis el Profesor Juan A. Martínez Verano, por su ayuda incondicional ante todas las adversidades y por sus sabios consejos y recomendaciones.

A mi jefa de Sección la Dra. Cristina Franco Carcedo de quien he aprendido (y continuo aprendiendo) casi todo y que siempre me ha brindado todo su apoyo en cuantas iniciativas he planteado. Sin ella este trabajo no hubiera sido posible.

A Mari-Jose Gómez y a Toñi Manzano por su ayuda con los pacientes y con todo lo demás.

A todos los compañeros del Servicio de Neurofisiología Clínica del Hospital Clínico San Carlos; tanto el personal facultativo, Dr. Jiménez, Dr. Pérez Serrano, Dra. Villalibre, a mi querido amigo, el tristemente desaparecido Dr. Espinar, como a todos los Médicos Internos Residentes que han pasado por allí durante la realización de este trabajo, así como a todo el personal de enfermería y al personal administrativo. Todos ellos han prestado su colaboración desinteresada para la finalización de este proyecto.

A la Dra. Cristina Fernández Pérez de la Unidad de Investigación del Hospital Clínico San Carlos por su ayuda en el manejo estadístico de los datos.

Y por último, no por ello menos importante, a Miguel ya que sin su ayuda, colaboración y apoyo incondicional no hubiera sido capaz de finalizar nunca este trabajo.

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN	8
1. GENERACIÓN Y CONDUCCIÓN DE POTENCIALES EN EL SISTEMA NERVIOSO	9
1.1. Potencial de reposo.....	9
1.2. Propiedades eléctricas activas y pasivas de las neuronas y fibras musculares...	11
1.3. Consecuencias funcionales de las propiedades pasivas de la membrana neuronal y de las fibras musculares.....	13
1.4. Consecuencias funcionales de las propiedades activas de la membrana neuronal: Potencial de Acción.....	16
2.FISIOLOGÍA DE LA UNIÓN NEUROMUSCULAR	18
2.1. Neurotransmisión Química.....	19
2.2. Liberación del neurotransmisor.....	20
2.3. Receptor colinérgico nicotínico.....	22
2.4. Efectos postsinápticos.....	23
2.5. Margen de seguridad del potencial de placa motora.....	24
2.6. Resumen: etapas de la transmisión neuromuscular.....	26
3. ESTUDIOS NEUROFISIOLÓGICOS DE LA UNIÓN NEUROMUSCULAR	27
3.1. Revisión Histórica.....	28
3.2. Estimulación Repetitiva.....	29
3.2.1. Principios fisiológicos de la estimulación repetitiva.....	30
3.2.2. Requerimientos técnicos.....	32
3.2.3. Control de calidad.....	38
3.3. Electromiografía.....	39
3.3.1. Concepto de unidad motora.....	40
3.3.2. Electromiografía de aguja convencional.....	42
3.4. Electromiografía de fibra aislada.....	43
3.4.1. Registro selectivo.....	44
3.4.2. Potencial de acción de una fibra muscular aislada.....	46
3.4.3. Técnicas de registro y métodos de activación.....	47
3.4.4. Parámetros de estudio.....	49
3.4.5. Control de calidad.....	58
3.5. Electromiografía de fibra aislada con estimulación axonal.....	59
3.5.1. Estimulación.....	59
3.5.2. Registro.....	61
3.5.3. Medida del jitter.....	62
3.5.4. Interpretación de los resultados.....	63
4. MIASTENIA GRAVIS ..	66
4.1. Epidemiología.....	67
4.2. Rasgo clínico característico: Debilidad muscular miasténica.....	68
4.3. Criterios diagnósticos.....	72
4.3.1. Historia clínica y exploración física.....	72
4.3.2. Pruebas farmacológicas.....	72
4.3.3. Estudios inmunológicos.....	73
4.3.4. Otros estudios.....	76
4.3.5. Estudios neurofisiológicos: Resumen de hallazgos.....	76
4.4. Miastenia Gravis Ocular: Dificultades diagnósticas.....	78

II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	82
III. MATERIAL Y MÉTODOS	84
1. DISEÑO.....	85
2. POBLACIÓN A ESTUDIO.....	85
3. VARIABLES Y MÉTODO DE RECOGIDA DE VARIABLES.....	85
3.1. Filiación.....	85
3.2. Historia Clínica y Anamnesis.....	85
3.3. Exploración física.....	86
3.4. Exploración Electromiográfica de fibra aislada.....	86
3.5. Exploración neurofisiológica.....	87
3.6. Informe al alta del paciente: diagnóstico neurológico final.....	87
4. PROTOCOLO PARA LA REALIZACIÓN DEL ESTUDIO DE FIBRA AISLADA ESTIMULADA EN EL MÚSCULO ORBICULAR DE LOS PÁRPADOS.....	88
4.1. Procedimiento.....	88
4.2. Condiciones del registro.....	91
5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	92
IV. RESULTADOS	94
1. DESCRIPCIÓN GENERAL DE LA MUESTRA.....	95
2. RESULTADOS DE LA INFORMACIÓN OBTENIDA EN LA ANAMNESIS.....	98
3. RESULTADOS OBTENIDOS DE LA EXPLORACIÓN FÍSICA.....	100
4. RESULTADOS OBTENIDOS DE LOS DATOS DE LA EXPLORACIÓN ELECTROMIOGRÁFICA DE FIBRA AISLADA ESTIMULADA.....	108
4.1. Estudio de fibra aislada con estimulación eléctrica axonal en el músculo orbicular de los párpados.....	110
4.2. Estudio de fibra aislada con estimulación eléctrica axonal en el músculo extensor común de los dedos.....	113
5. CORRELACIÓN CLÍNICO - SFEMG CON ESTIMULACIÓN AXONAL EN EL MÚSCULO ORBICULAR DE LOS PÁRPADOS.....	114
6. EVALUACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE FIBRA AISLADA COMO PRUEBA DIAGNÓSTICA EN LA MIASTENIA GRAVIS.....	121
V. DISCUSIÓN	125

VI. CONCLUSIONES	134
VII. ANEXO	137
1. ÍNDICE DE FIGURAS	138
2. ÍNDICE DE TABLAS	142
VIII. BIBLIOGRAFÍA	143

INTRODUCCIÓN

1. GENERACIÓN Y CONDUCCIÓN DE POTENCIALES EN EL SISTEMA NERVIOSO

El intercambio de información en el sistema nervioso se realiza por cambios eléctricos. Todas las células son excitables pero la neurona y la fibra muscular tienen esta propiedad como una de las más importantes. La neurona para transmitir señales a distancia y la fibra muscular para producir fuerza y movimiento.

1.1. POTENCIAL DE REPOSO

Todas las neuronas, y en general todas las células del organismo, presentan una *membrana plasmática cargada eléctricamente* debido a la distribución de cargas eléctricas a uno y otro lado de la membrana¹. Estas cargas se asocian a iones (átomos o moléculas) que pueden ser positivos (aniones) o negativos (cationes) y que se distribuyen sobre la superficie externa e interna de la membrana. En una neurona en reposo existe un exceso de cargas positivas en la proximidad de la cara externa de la membrana celular y un exceso de cargas negativas en la proximidad de la cara interna de la membrana, por sus propiedades de semipermeabilidad, la membrana mantiene la separación de estas cargas.

Esta separación de cargas es la responsable del *potencial de reposo* de la membrana celular. En la mayoría de las neuronas este potencial intracelular es de -60 a -70 mV, estableciéndose como 0 el potencial del líquido extracelular. Se denomina *potencial de membrana*, de forma general, a la diferencia de potencial entre el interior y exterior celular, tanto en reposo como en los distintos estados de activación neuronal.

Toda señal eléctrica de la célula resulta de los cambios que se producen en el potencial de membrana. Cuando la modificación del potencial de membrana produce una reducción en la separación de las cargas, es decir, una disminución de su negatividad se habla de *despolarización* de la célula; el aumento de la separación de las cargas, la mayor negatividad del potencial de membrana, produce su *hiperpolarización*². Tanto la hiperpolarización como las pequeñas despolarizaciones son respuestas pasivas de la membrana a flujos de corriente y se llaman *potenciales electrotonicos*. Cuando la variación del potencial de membrana alcanza un nivel crítico de despolarización

(aproximadamente +15 mV) la célula responde activamente con una respuesta cualitativamente distinta: *el potencial de acción*. Al valor del potencial de membrana en el cual se genera el potencial de acción se llama *umbral*.

La concentración de los principales iones intra y extracelular en el sistema nervioso es variable. En las células gliales la membrana celular es selectivamente permeable al potasio (K^+). En las neuronas existe también permeabilidad al sodio (Na^+) y al cloro (Cl^-), y en mucho menor grado al calcio (Ca^{++})³. Esta difusión de iones se produce a través de zonas específicas de la membrana llamadas poros o *canales iónicos*, que son estructuras proteicas que ocupan todo el espesor de la membrana celular⁴. Los canales conducen iones que previamente han reconocido y seleccionado entre otros y se abren o cierran en respuesta a señales específicas, fundamentalmente eléctricas, mecánicas y químicas^{5,6}.

Existen varios tipos de canales iónicos:

- Canal iónico pasivo o de reposo: siempre abiertos; no regulables.
- Canal iónico activos o regulables.

Así, la membrana celular separa dos espacios en los que los diferentes iones están distribuidos de manera desigual. En el espacio extracelular hay una concentración mayor de sodio y cloro y en el espacio intracelular predomina el potasio y los aniones orgánicos. El movimiento de los diferentes iones a través de la membrana celular se produce por la acción de dos tipos de fuerzas: gradiente de concentración (conducción química) y gradiente eléctrico (conducción eléctrica, determinada por su carga). La relación entre estas dos fuerzas está descrita por la ecuación de Nerst². El *potencial de equilibrio* (potencial de Nerst) para un ión es el potencial de membrana en el que el flujo dado de ese ión a través de la membrana es cero y representa el punto en el que la conducción química y eléctrica están exactamente equilibradas. En las células gliales, exclusivamente permeables al K^+ , el potencial de membrana coincide con el potencial de equilibrio para este ión (-75 mV) sin que haya gasto de energía para mantener los gradientes iónicos³.

En las neuronas y en las fibras musculares, que son permeables a más iones (K^+ , Na^+ , Cl^- , Ca^{++}), el potencial de membrana viene dado por la ecuación de Goldman² y dependerá del número y tipo de canales que estén abiertos o cerrados. Cuanto mayor es la concentración de un ión y cuanto mayor es la permeabilidad de la membrana para ese ión⁷, mayor será su contribución al potencial de membrana. Además parte de estos gradientes iónicos son mantenidos por mecanismos energético dependientes: la *bomba sodio-potasio*,

que mueve estos iones en contra de su gradiente electroquímico, extrae sodio intracelular e introduce potasio extracelular utilizando la energía obtenida por la hidrólisis del ATP.

1.2. PROPIEDADES ELECTRICAS ACTIVAS Y PASIVAS DE LAS NEURONAS Y FIBRAS MUSCULARES

La excitabilidad celular es la base de la comunicación intercelular del sistema nervioso. Las neuronas generan señales eléctricas mediante la apertura o cierre de los canales iónicos, esta variación de la permeabilidad produce cambios en la difusión de los iones que siguen los gradientes electroquímicos descritos por la ecuación de Goldman.

Las propiedades utilizadas por la neurona para generar señales son la presencia de canales iónicos, la existencia de gradientes de concentración iónica y la capacidad de almacenar cargas eléctricas.

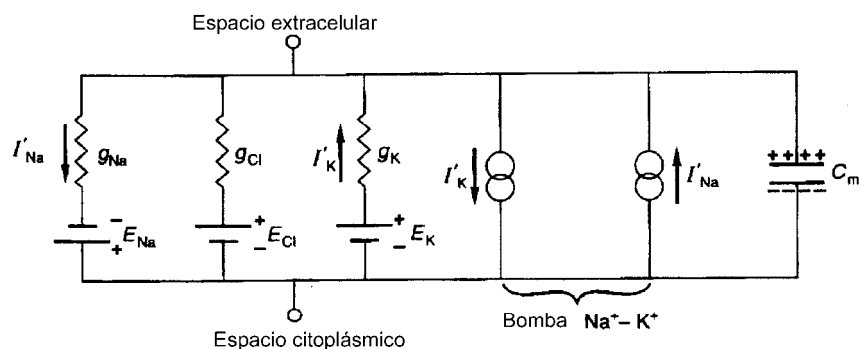


Figura 1. Circuito equivalente de la neurona, en el que se representan las baterías iónicas y sus conductancias (g), las corrientes pasivas de los iones Na^+ y K^+ (I) y la diferencia de potencial que generan (E), la bomba Na^+-K^+ como un generador de corriente y la membrana celular como su capacitancia (C_m).

Estas tres propiedades fundamentales de la membrana son representadas en un circuito eléctrico simple llamado *circuito equivalente*, (Figura 1) en el que se representan estas propiedades fundamentales como conductores (o su inverso, resistencia), baterías y capacitores (condensadores). Este modelo permite una representación sencilla de cómo se generan las

señales neurales y ofrece las bases para el entendimiento de métodos de aplicación clínica en el diagnóstico de la función neural² y muscular³.

Cada canal iónico actúa como un conductor y una batería¹. La facilidad con la que un ión cruza la membrana a través de los canales se expresa como medida de su conductancia⁴, ya que la membrana (formada por una capa doble lipídica) es prácticamente impermeable al paso de los iones; en el circuito eléctrico la conductancia se expresa como la resistencia (inversamente proporcional). Al mismo tiempo cada canal contribuye a provocar una diferencia de potencial eléctrico a través de la membrana, actuando como una *fuerza electromotriz* y se representa como una *batería*.

La mayor parte de la membrana celular (doble capa lipídica) es el material aislante entre dos medios conductores, el citoplasma y el líquido extracelular, actúa como *un condensador*. La capacidad de almacenar cargas de distinto signo en sus dos superficies, que es la propiedad fundamental del condensador, es denominada *capacitancia*.

El *generador de corriente* en el circuito está representado por la bomba sodio-potasio que proporciona el mantenimiento de carga de las baterías iónicas. El circuito equivalente se cierra en los extremos de los componentes mencionados por medio de dos conductores excelentes que son el citoplasma y el líquido extracelular.

Las *propiedades eléctricas pasivas* de la membrana, aquellas que no cambian durante la generación de señales, son:

- Conductancia (o su inversa resistencia) de los canales iónicos pasivos. La membrana neuronal es muy hidrofóbica, por lo tanto no permite el paso fácil de los iones, salvo por los canales iónicos pasivos, que están siempre abiertos y no presentan regulación ni cambio durante la generación de la señal.
- Fuerza electromotriz, generada por la distribución desigual de cargas eléctricas a uno y otro lado de la membrana.
- Capacitancia de la membrana neuronal, correspondiente al área no conductiva, bilipídica.

Las *propiedades eléctricas activas* de la membrana, son las que cambian durante la generación de señales eléctricas, implican modificaciones en la conductancia⁷ de los siguientes canales activos o regulables:

- Canales iónicos regulados por voltaje
- Canales iónicos regulados por transmisor

- Canales iónicos regulados físicamente (deformaciones mecánicas, compresión,...)

1.3. CONSECUENCIAS FUNCIONALES DE LAS PROPIEDADES PASIVAS DE LA MEMBRANA NEURONAL Y DE LAS FIBRAS MUSCULARES.

En respuesta a un estímulo se producen corrientes iónicas activas que modifican el potencial de membrana⁶. Estos procesos activos, muy cambiantes, se originan sobre el terreno estable, no cambiante, de las propiedades pasivas de la membrana celular⁴.

Las propiedades de resistencia y capacitancia de la membrana neuronal tienen importantes consecuencias funcionales¹ en el proceso de *integración sináptica (sumación temporal y espacial)* y en la *conducción del potencial de acción*.

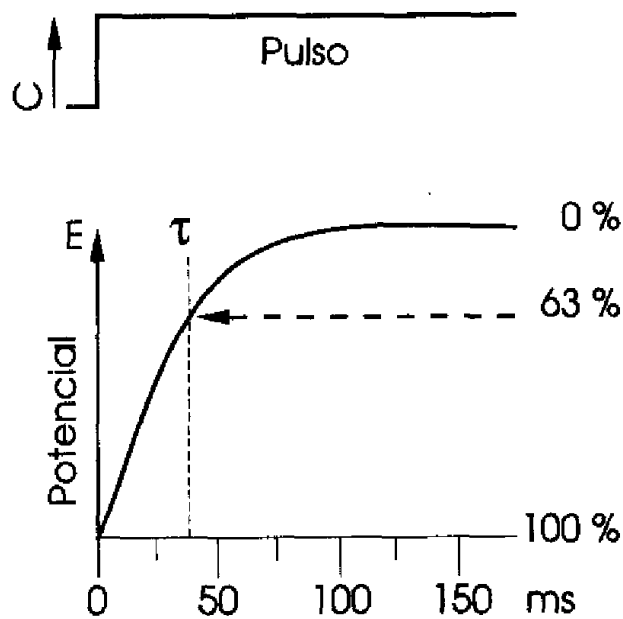


Figura 2. Respuesta de la membrana neuronal a un pulso de corriente rectangular. Constante de tiempo: τ

Con la *capacitancia* se retrasa la velocidad con la que se produce el cambio en el potencial de membrana en respuesta al paso de una corriente de iones (a través de la membrana). En su propiedad de condensador, la membrana necesita un tiempo para redistribuir las cargas a cada uno de sus

lados. El tiempo que transcurre hasta alcanzar el 63% del voltaje final define la *constante de tiempo* (τ) de la membrana (Figura 2).

El perfil que recorre la curva del voltaje al paso de una corriente depende también de su resistencia; aunque si sólo dependiera de esta última, el paso de una corriente a través de la membrana originaría un cambio instantáneo en su potencial. La constante de tiempo tiene un valor definitivo en la duración de los potenciales sinápticos, que duraran más cuanto mayor sea la constante de tiempo de la célula donde se producen y mayor será la posibilidad de que otros potenciales sinápticos se superpongan temporalmente y puedan así sumarse: *Sumación temporal*.

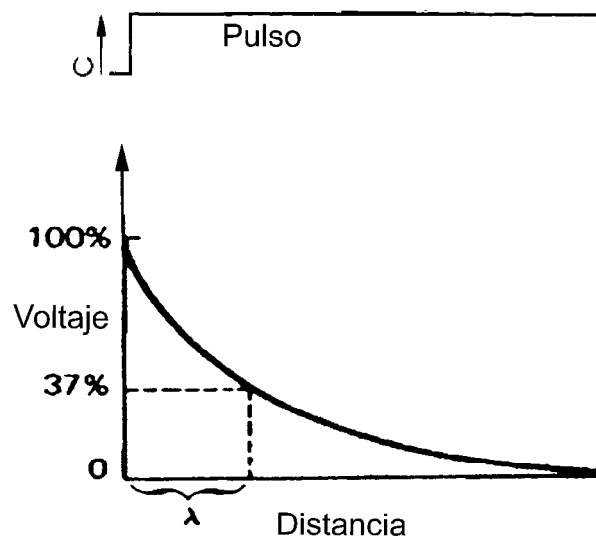


Figura 3. Respuesta de la membrana neuronal a un pulso rectangular. Constante de longitud: λ .

El segundo mecanismo de integración sináptica implica la distancia que alcanza una variación en el potencial de membrana desde el sitio de aplicación del estímulo, esta distancia está definida por la *constante de longitud* (λ), también llamada constante de espacio, que es la distancia a la cual la variación del potencial de membrana ha disminuido a un 37% del máximo (Figura 3). Si la constante de longitud es alta, los potenciales originados en dendritas alejadas del cono axonal tendrán posibilidades de sumarse con otros potenciales más cercanos: *Sumación espacial*.

Las propiedades pasivas de la membrana se modifican en función del *grosor del axón*⁸ y en la *mayor o menor mielinización*, afectándose la *conducción del potencial de acción*.

Son los *axones de mayor diámetro* los que tienen menor umbral para la estimulación, ya que su resistencia axial es menor (la resistencia axial es inversamente proporcional a la sección). La menor resistencia axial facilita el flujo de corriente a través del axoplasma⁹ y una mayor fracción de corriente entra y sale del axón más grueso.

La mielinización aumenta la membrana celular, ya que la célula de Schwann da unas cincuenta vueltas alrededor del axón³, lo que significa superponer unas cien membranas. Considerando que las capacitancias en serie se suman como inversas, se produce una marcada disminución de la constante de tiempo. Además, la mielinización produce un aumento de la resistencia total de la membrana, las resistencias en serie se suman, sin modificación de la resistencia axial, con lo que la constante de longitud aumenta. Esta situación facilita la conducción a través del axón.

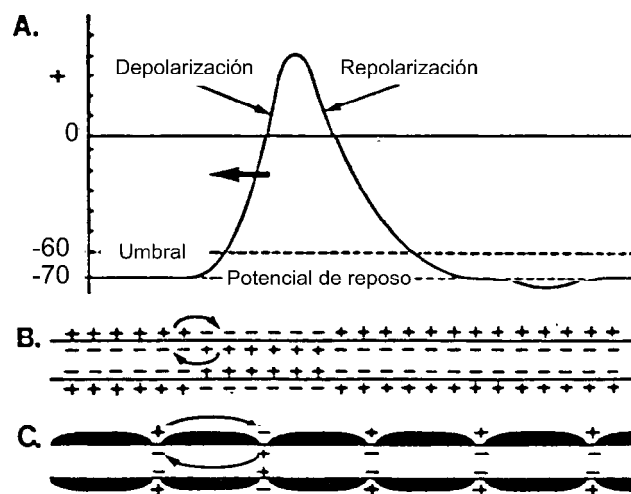


Figura 4. Fases del potencial de acción y su propagación. **A.** Nombres de las fases del potencial de acción. El potencial de acción se propaga de izquierda a derecha. **B.** Mecanismo de conducción en el axón amielínico: circuito local de conducción. **C.** Mecanismo de conducción en el axón mielinizado: conducción saltatoria.

Un tercer efecto de la vaina de mielina es el fenómeno conocido como *conducción saltatoria*¹. La presencia de una cobertura aislante tan eficaz como la vaina de mielina impide la entrada y salida de la corriente en las porciones de

membrana axonal cubiertas. Sin embargo, esta vaina está interrumpida cada 1-2 mm por los *nodos de Ranvier*, constituidos por la oposición de las membranas de dos células de Schwann contiguas. En esta porción es donde se concentran los canales de sodio y potasio voltaje-dependientes de la membrana axónica y por tanto es en el nodo de Ranvier donde se produce el proceso regenerativo del potencial de acción. Los cambios del potencial de membrana se transmiten muy rápido en las partes cubiertas de mielina (baja capacitancia) y se retrasan en los nodos de Ranvier (alta capacitancia).

La *conducción saltatoria* (nodo a nodo) aumenta marcadamente la velocidad de conducción (hasta cincuenta veces), y es económica desde el punto de vista energético, ya que la actividad de la bomba sodio-potasio es necesaria principalmente en los nodos de Ranvier¹⁰. El axón amielínico carece de estas propiedades (Figura 4).

1.4. CONSECUENCIAS FUNCIONALES DE LAS PROPIEDADES ACTIVAS DE LA MEMBRANA NEURONAL: POTENCIAL DE ACCION

Los nervios no son “cables”, no conducen las señales eléctricas de forma pasiva como lo hace un conductor rodeado de material aislante. A pesar de que el axón está formado por el axoplasma como conductor rodeado de mielina como material aislante, se necesitarían potenciales de varias decenas de voltios para que llegara una señal de significado funcional al final del axón.

La transmisión de diferencias de potencial del orden de milivoltios a una cierta distancia requiere que el proceso de transmisión sea activo¹, con consumo de energía (parecido a la propagación de una chispa en un reguero de pólvora).

El proceso activo de transferencia de cargas se conoce con el nombre de *Potencial de Acción*. El potencial de acción axonal se genera por el flujo de corriente iónica a través de los canales específicos de sodio y potasio regulados por voltaje⁷. En el soma neuronal los canales sodio/potasio voltaje-dependientes están situados en la zona de decisión neuronal: el *cono axonal*; en el axón amielínico en *toda la superficie axonal* y en el mielinizado *en los nodos de Ranvier* (Figura 4). El potencial de acción no se atenúa cuando se desplaza a distancia¹⁰, lejos de su lugar de origen; esta capacidad regenerativa del potencial de acción es la propiedad fundamental del impulso nervioso⁴.

La expresión selectiva de los canales iónicos de membrana les permite a las neuronas responder a los distintos estímulos con descargas del potencial de

acción y codificar la información que transmiten a otras neuronas mediante un código de frecuencias.

La neurona siempre disparará un potencial de acción, una vez alcanzado el *umbral*, cualquiera que sea la intensidad de los potenciales que se hayan sumado, se comporta en forma del fenómeno *todo o nada*. Esto no significa que en cualquier condición la neurona generará un potencial de acción idéntico, puede variar en distintas situaciones, pero en todos los casos el potencial alcanzado será independiente de la intensidad de los estímulos que se sumen para llegar al umbral.

El umbral es el valor específico de despolarización en el que la corriente iónica neta, suma de las corrientes de sodio y potasio por los canales voltaje-dependientes y la de los canales de reposo, cambia su dirección de fuera a dentro, depositando cargas positivas en el interior de la membrana. En la generación del potencial de acción siguiendo el *modelo de Hodgkin-Huxley*⁴ se producirían los siguientes acontecimientos:

- Despolarización de la membrana
- Aumento de la conductancia de sodio con apertura de los canales voltaje-dependientes para este ión.
- Corriente interior de sodio
- Descarga de la capacitancia de la membrana
- Aumento de la despolarización, con mayor apertura de los canales de sodio
- Aumento de la corriente interior de sodio
- Sobrepaso del umbral y producción del potencial de acción
- Estado de despolarización
- Inactivación de los canales de sodio, se detiene el paso de este ión
- Aumento de la conductancia del potasio, con la apertura de sus canales
- Corriente de potasio hacia el exterior de la célula
- Repolarización de la membrana

Al potencial de acción le sigue una hiperpolarización transitoria, el post-potencial, como consecuencia del tiempo que requieren los canales de potasio en cerrarse después de que el potencial de membrana haya alcanzado el valor de reposo. Se establece un breve periodo de refractariedad (disminución de la excitabilidad) que se divide en dos partes: un periodo refractario absoluto y otro relativo, duran unos milisegundos y están producidos por la situación residual de inactivación de los canales de sodio y apertura de los de potasio. Durante el

primero ningún estímulo es capaz de excitar la célula, en el relativo sólo los estímulos intensos pueden conseguirlo.

2. FISILOGIA DE LA UNIÓN NEUROMUSCULAR

Las neuronas, unidades especializadas en la generación y conducción de las señales nerviosas, reciben mensajes neurales y emiten los propios a través de sitios de unión diferenciados llamados *sinapsis*.

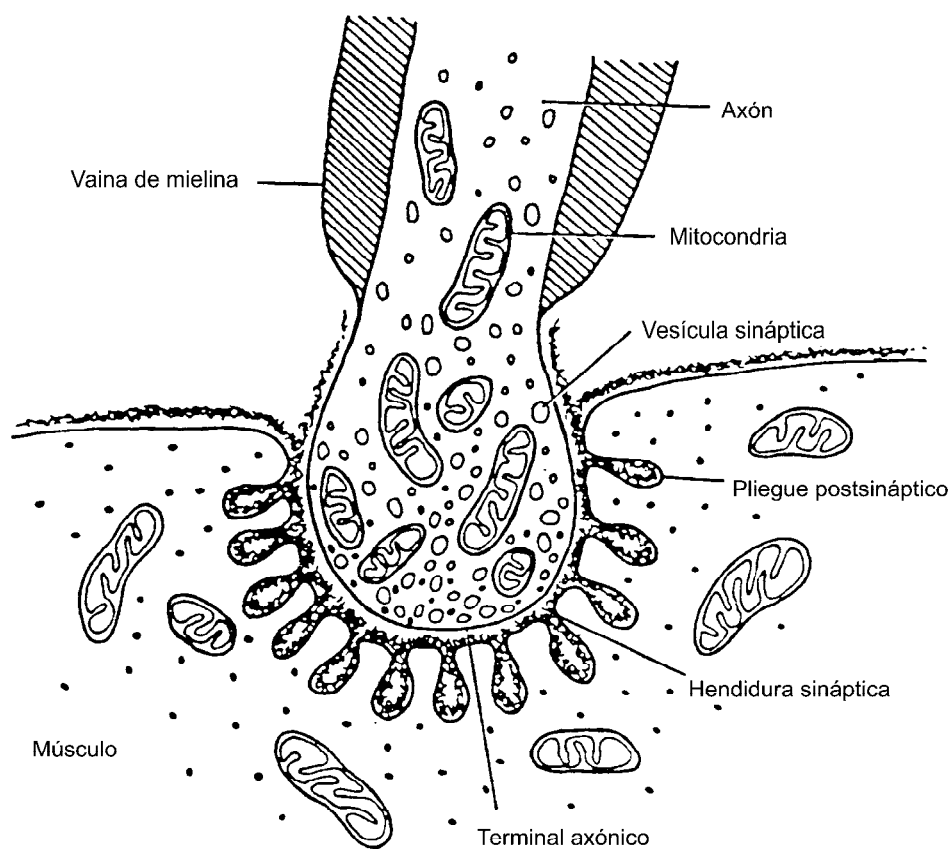


Figura 5. Unión neuromuscular.

La *placa motora* o *unión neuromuscular* es la sinapsis que establece la motoneurona espinal con la fibra muscular esquelética, es el lugar donde contactan el nervio y el músculo. El axón motor pierde su vaina de mielina inmediatamente antes de la unión y a continuación da ramas terminales que se alojan en depresiones en la membrana muscular¹¹. Las terminales motoras

tienen gran número de vesículas sinápticas de 40-50 nm de diámetro, muchas de las cuales se encuentran dispersas en el citoplasma, mientras que otras se encuentran agrupadas cercanas a la membrana presináptica (Figura 5).

La membrana presináptica se encuentra a una distancia de la membrana muscular (postsináptica) de 40-50 nm, constituyendo el *espacio o hendidura sináptica*, en el que no se observan estructuras fijas. La membrana postsináptica se encuentra surcada por múltiples pliegues que aumentan considerablemente su superficie. El complejo terminal nervioso-membrana muscular (placa motora) está cubierto por una o más células de Schwann.

2.1. NEUROTRANSMISIÓN QUÍMICA

La placa motora es una *sinápsis química*¹²; el potencial de acción que llega al terminal nervioso es transmitido químicamente a la membrana muscular por la liberación exocitótica desde la presinápsis de una sustancia contenida en las vesículas sinápticas (*neurotransmisor*), que difunde la señal química a través de la hendidura sináptica hasta receptores específicos en la membrana postsináptica.

En la sinápsis química el mensaje es *unidireccional* (siempre va de la presinápsis a la postsinápsis) y conlleva un *retardo sináptico*, comprendido, en su mayor parte, por el proceso de liberación del transmisor y, en menor proporción, por el paso del transmisor por la hendidura sináptica. Este retardo es aproximadamente de 0,5 ms.

Se llama *neurotransmisor* a las moléculas liberadas por la despolarización de la presinápsis y que afectan a la postsinápsis mediando la comunicación química neural. Los criterios para que una sustancia sea considerada un neurotransmisor son los siguientes:

- a) Debe ser sintetizada por la neurona presináptica y almacenarse en *vesículas sinápticas*
- b) Debe ser *liberada* por el estímulo neural fisiológico.
- c) Debe actuar sobre la postsinápsis en forma similar al estímulo normal de la vía analizada (*criterio de identidad de acción*)
- d) Deben existir mecanismos efectivos para la terminación de su acción (recaptación en el terminal neural, difusión al espacio extrasináptico, metabolismo), que garanticen la rapidez de la acción del transmisor.

Las motoneuronas espinales utilizan una amina biógena, la *acetilcolina*, como neurotransmisor. Recientemente un neuropéptido, *galanina*, ha sido identificado como posible cotransmisor¹².

La acetilcolina del terminal axónico se halla principalmente en las vesículas sinápticas, donde es almacenada tras su síntesis a partir de la colina y la acetil Coenzima-A gracias a la acción de la colina acetilasa. Las vesículas son pequeñas, claras y esféricas. Cada vesícula contiene, aproximadamente, 10^4 moléculas de acetilcolina^{13,14,15}. A esta cantidad que constituye el contenido de una vesícula se le denomina *quantum* o *cuantos*.

2.2. LIBERACIÓN DEL NEUROTRANSMISOR

La llegada del potencial de acción al terminal sináptico produce su despolarización (*potencial secretor*). En la membrana del terminal se localizan *canales de calcio* regulados por voltaje que se abren por la despolarización, permitiendo la entrada del catión¹².

El aumento brusco de la concentración citoplasmática de calcio produce la fusión de las membranas de las vesículas sinápticas con la membrana celular, la apertura de las vesículas sinápticas y el vaciamiento exocitótico de su contenido (acetilcolina) en la hendidura sináptica. El calcio se fija a la molécula de calmodulina, que provoca la liberación del contenido de la vesícula de acetilcolina en las zonas activas del terminal presináptico¹⁶. Como el vaciamiento de cada vesícula es total, la cantidad de acetilcolina liberada será siempre un múltiplo de la concentración unitaria en cada vesícula. A esto se le denomina *liberación cuántica*^{13,15}.

La cantidad de vesículas que se fusionan con la membrana, y por tanto la cantidad de acetilcolina liberada (el número de quantum liberados) depende de varios factores: de la intensidad y duración de la despolarización, del número de vesículas disponibles, de la concentración local de calcio, del número de canales de calcio activados y del tiempo que éstos permanezcan abiertos^{16,17}. Las vesículas del terminal presináptico pueden clasificarse en vesículas susceptibles de ser utilizadas de forma inmediata y aquellas que no lo son. Unas 1000 o 2000 vesículas pueden utilizarse inmediatamente, el resto constituye una reserva para sustituir a las vesículas utilizadas.

Existen tres formas de liberación de la acetilcolina en el terminal presináptico:

- a) Espontánea cuántica: En condiciones de ausencia de estimulación neural, existe una colisión espontánea de vesículas con la membrana presináptica y se produce la liberación de cierto número de “cuantos” de acetilcolina, con producción de despolarización postsináptica. Esta exocitosis de las vesículas, a un ritmo de 1 a 5 por segundo, produce un potencial de acción en la membrana postsináptica de 1 mV cuando se registra con microelectrodos¹⁵. En la placa neuromuscular, estos potenciales excitatorios espontáneos son llamados *potenciales en miniatura*. Cada uno de estos potenciales representa la apertura de una vesícula sináptica^{12,18,19,20}.
- b) Espontánea no cuántica: no ligada a la liberación de vesículas por exocitosis. Parece tener relación en el mantenimiento de los factores tróficos del nervio sobre el músculo.
- c) Cuántica en respuesta al impulso eléctrico a lo largo del axón.

La regulación de la liberación de acetilcolina se realiza en los canales de calcio voltaje-dependientes de dos maneras: *intrínseca a la neurona*, mediante cambios en el potencial de membrana de reposo como consecuencia de la actividad previa neuronal y *extrínseca a la neurona*, originada por señales en el exterior neuronal, generalmente por el propio neurotransmisor, la acetilcolina, o sus precursores, la colina.

Tras la liberación de la acetilcolina (Figura 6), ésta difunde por el espacio sináptico hacia los receptores de la postsinápsis.

La acetilcolina tiene dos posibilidades en el espacio sináptico:

- Ser hidrolizada, antes de llegar al receptor postsináptico, por el enzima acetilcolinesterasa, para formar ácido acético y colina. La enzima acetilcolinesterasa es sintetizada en su mayor parte en el músculo y se encuentra, sobretodo, en las depresiones de la membrana postsináptica. Esta hidrólisis se produce al menos en un 30% de las moléculas liberadas¹¹. La colina resultante es recaptada por un mecanismo de bombeo y es empleada, en el terminal axonal, en la síntesis de nueva acetilcolina mediante la acción de la colina acetiltransferasa. La acetilcolina resultante será incorporada a nuevas vesículas.
- Alcanzar los receptores postsinápticos, donde permanecerá de 1 a 2 mseg, para dejarlos a continuación y pasar a ser hidrolizada por la acetilcolinesterasa.

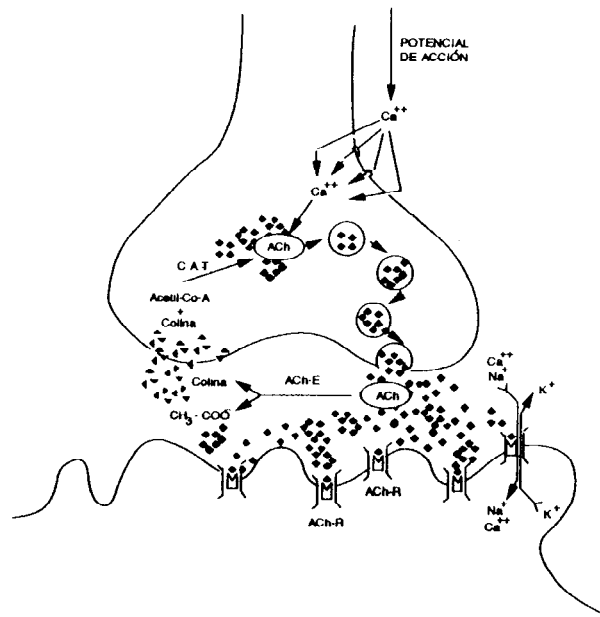


Figura 6. Esquema de la sinapsis en la unión neuromuscular. ACh: Acetilcolina; ACh-R: Receptor de acetilcolina; CAT: Colinacetiltransferasa; ACh-E: Acetilcolinesterasa.

2.3. RECEPTOR COLINÉRGICO NICOTÍNICO

Los receptores colinérgicos, de tipo nicotínico, se encuentran concentrados en la porción de la fibra muscular que se halla por debajo de las terminaciones sinápticas de las motoneuronas (región de la *placa terminal*).

El receptor nicotínico de la placa neuromuscular es una glucoproteína de membrana de tipo intrínseco y se sintetiza en el propio músculo, exactamente en los miotúbulos de las células musculares y se inserta después en la membrana. La síntesis de receptores de acetilcolina está fuertemente influenciada por la presencia de un nervio funcionante (a través de distintos factores, como la acetilcolina liberada espontáneamente por el nervio y factores neurotróficos transportados por el flujo axónico), la interacción nervio-músculo y por la propia actividad muscular. La vida media de cada uno de los receptores es aproximadamente entre 8 - 11 días¹⁵.

Tiene un peso molecular de 250.000 daltons compuesta por cinco subunidades (dos de ellas idénticas). La asociación de estas subunidades (dos alfa, beta, gamma y delta) forman un pentámero de 80–100 amstrons de diámetro, con forma de rosquilla (Figura 7). El centro es hidrófilo y constituye el canal iónico regulado por la acetilcolina. El sitio de unión nicotínico está

localizado sobre las dos subunidades alfa^{12,11} (en los aminoácidos 192-193), las otras subunidades intervienen en la estructura y función del canal iónico.

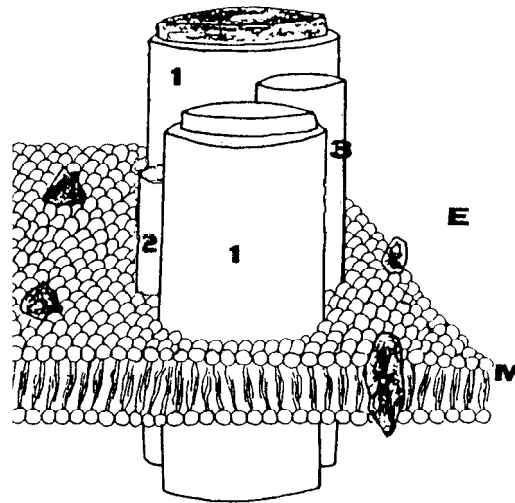


Figura 7. Representación esquemática de un receptor colinérgico de acetilcolina. M: Membrana; E: Extracelular; 1: Subunidad α ; 2: Subunidad β ; 3: Subunidad γ .

En el recién nacido y durante la primera infancia, el número de receptores de acetilcolina, la densidad de vesículas sinápticas e incluso la acetilcolina libre es menor. Esta situación se debe a la inmadurez de la placa motora secundaria al menor tamaño del terminal nervioso y al menor número de repliegues de la membrana muscular²¹.

2.4. EFECTOS POSTSINÁPTICOS

El resultado final de la transmisión química, originado por la unión del neurotransmisor con su receptor específico, consiste en un cambio en la conductancia de la membrana postsináptica por apertura o cierre de canales para ciertos iones específicos.

El receptor de la placa motora forma parte constitutiva de un canal iónico (o ionóforo) con alta especificidad para el sodio y algo menor para el potasio, y que se abre cuando la acetilcolina se une al receptor. Esta *asociación directa* del complejo neurotransmisor-receptor postsináptico (acetilcolina-receptor colinérgico nicotínico) con un canal determinado (sodio) se llama *transmisión ionotrópica*, es una transmisión rápida.

La consecuencia postsináptica es la despolarización de la membrana muscular que va a descargar un potencial de acción. El potencial de acción despolarizante es llamado potencial excitatorio postsináptico (PEPS). La acetilcolina liberada por estimulación de la motoneurona produce, por interacción con los receptores nicotínicos (a razón de dos moléculas de acetilcolina por receptor), un PEPS llamado *potencial de placa*.

La intensidad de la despolarización depende del número de interacciones que se establezcan entre la acetilcolina y su receptor, del tiempo que permanezcan unidas al mismo y de la cinética de los canales iónicos (en 1 msg se produce el paso de 1000 a 10000 iones en cada canal)¹⁵. A diferencia de la mayoría de los potenciales sinápticos el *potencial de placa* es de gran amplitud (50-70 mV) e *invariablemente dispara un potencial de acción* en la fibra muscular, ya que supera los 15 mV del umbral.

En músculos sanos cada potencial presináptico genera un potencial de acción muscular que se propaga a lo largo de la membrana sarcoplásmica y a los canales del sistema tubular T, despolarizándolos y provocando la liberación de calcio de los depósitos sarcoplásmicos lo que a su vez da lugar a la contracción muscular. Por lo tanto la transmisión neuromuscular es, normalmente, obligatoria^{22,23}. Todas las fibras musculares esqueléticas son de tipo excitatorio.

2.5. MARGEN DE SEGURIDAD DEL POTENCIAL DE PLACA MOTORA

El exceso de amplitud sobre el valor umbral del potencial de placa capaz de poner en marcha el potencial de acción en la fibra muscular es lo que se llama *margen de seguridad o factor de seguridad*. Este factor de seguridad va a depender de los procesos de liberación de acetilcolina, de la síntesis de la misma (directamente relacionada con la actividad de la acetilcolinesterasa) y del estado funcional de los receptores de acetilcolina^{23,24}.

El margen de seguridad del potencial de placa motora es alto excepto en los recién nacidos y prematuros, debido a la propia inmadurez de la placa motora, que produce una reducción de la frecuencia del potencial de placa en miniatura y del contenido cuántico de las vesículas sinápticas y prolonga la duración del propio potencial en miniatura de la placa y del potencial final de la placa²¹.

Los estudios de fisiología de la placa motora se han realizado con microelectrodos intracelulares para registrar el potencial de placa en

preparaciones de nervio frénico y diafragma de rata o nervio-músculo intercostal en humanos^{12,25,26}. Cuando se estimula un nervio a frecuencias suficientemente bajas da tiempo a que las vesículas utilizadas puedan ser regeneradas con lo que el número de vesículas liberadas es constante. Sin embargo, cuando la frecuencia de estimulación es suficientemente alta, el número de vesículas utilizables va reduciéndose a medida que se van vaciando las vesículas con cada estímulo, de forma que también se reduce el número de vesículas liberadas con cada estímulo. Esta situación se recupera en un intervalo alrededor de 1 segundo. Si el nervio se estimula de forma continua aumenta el número de vesículas listas para ser utilizadas y el nivel de calcio intracelular, que provocara un incremento del contenido cuántico liberado con cada estímulo.

La estimulación nerviosa y el ejercicio modifican el factor de seguridad de la transmisión neuromuscular²⁷. Con frecuencias de estímulo elevadas o ejercicio breve se produce un aumento del margen de seguridad debido al aumento del calcio en la terminal axonal y el subsiguiente aumento de los cuantos de acetilcolina liberada: este fenómeno se denomina *facilitación postactivación*. Al parecer la activación de los receptores de acetilcolina ubicados en la placa motora incrementa la movilización del neurotransmisor, que contribuiría a la facilitación postactivación²⁸.

Si después de un ejercicio breve durante 10-15 segundos (inmediatamente el contenido cuántico se incrementará) se hace una pausa de 30-60 segundos, el contenido cuántico liberado con cada estímulo posterior puede disminuir durante varios minutos, a esta reducción del margen de seguridad (reducción del contenido cuántico) se le denomina *agotamiento postactivación*.

Cuando los estímulos se realizan con intervalos mayores, a frecuencias de 2-3 Hz, el factor de seguridad para el segundo estímulo es menor, con disminución del potencial de placa motora debido probablemente a un descenso de las vesículas con disposición inmediata para la liberación y a la meseta hasta el equilibrio entre liberación y movilización cuántica^{15,29}.

Estas variaciones del factor de seguridad no tienen repercusión clínica y/o electrofisiológica en uniones neuromusculares con función normal, pero sí en los procesos que alteren la transmisión neuromuscular. Se producen dos grandes grupos de trastornos capaces de reducir el margen de seguridad y, por lo tanto, de comprometer la transmisión neuromuscular: los de *carácter presináptico* que producen una reducción del número de cuantos de acetilcolina (por defecto de síntesis, de liberación o por limitación de su actividad en el

tiempo) y los de *carácter postsináptico* en los que se origina una limitación en la respuesta al estímulo cuántico de acetilcolina por disminución del número de receptores activos (por pérdida de receptores, acortamiento de su vida media o por bloqueo competitivo).

2.6 RESUMEN: ETAPAS DE LA TRANSMISIÓN NEUROMUSCULAR

La cadena fisiológica^{12,11} de hechos que tienen lugar en la Unión Neuromuscular (Figura 8) que llevan a la contracción del músculo es la siguiente:

1. Potencial de acción de la fibra nerviosa.
2. Despolarización de la terminal presináptica.
3. Aumento de la concentración axoplásmica de calcio.
4. Liberación de moléculas de acetilcolina en cuantos.
5. Aumento de la concentración del transmisor en los receptores postsinápticos.
6. Cambio en la conductancia de la membrana postsináptica.
7. Despolarización de la membrana postsináptica.
8. Potencial de acción de la membrana muscular.
9. Aumento de la concentración mioplásmica de calcio, liberada de los depósitos sarcoplásmicos.
10. Contracción muscular.

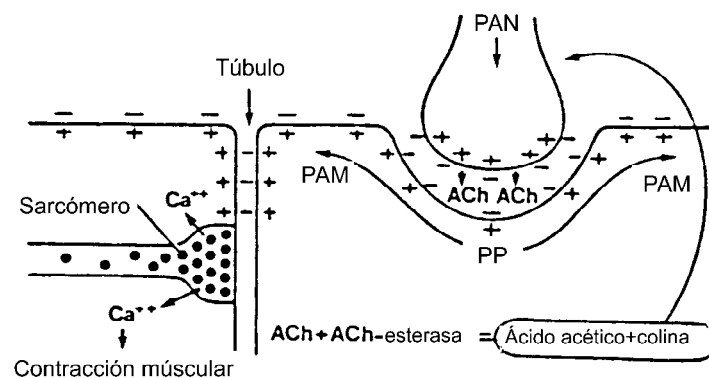


Figura 8. Cadena fisiológica de la unión neuromuscular que produce la contracción muscular. PAN: Potencial de acción del nervio; PP: Potencial de placa; PAM: Potencial de acción muscular; ACh: Acetilcolina.

3. ESTUDIOS NEUROFISIOLÓGICOS DE LA UNIÓN NEUROMUSCULAR

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

Los estudios neurofisiológicos servirán para confirmar o no el diagnóstico clínico, excluir otras enfermedades neuromusculares concomitantes, determinar si el proceso es pre o postsináptico, monitorizar el curso clínico de la enfermedad, tanto si es natural o en respuesta al tratamiento médico o quirúrgico y permiten, además, determinar el estado de la transmisión neuromuscular en los casos de remisión clínica así como detectar trastornos subclínicos.

3.1. REVISIÓN HISTÓRICA

La historia de la electromiografía (estudio funcional del músculo) y de la electroneurografía (estudio funcional del nervio) esta ligada al desarrollo de las técnicas de medida de las propiedades electrofísicas del músculo y del nervio y al mejor conocimiento de la función de estas estructuras.

La mayoría de los autores sitúan sus comienzos en la descripción de la “electricidad animal “ por Galvani en 1791 y en los trabajos de Volta en 1800 que, basándose en este trabajo, descubre la primera batería. En la primera mitad del siglo XVIII, Mateucci prueba como la actividad generada por el músculo es capaz de activar el nervio en contacto con aquel y a la inversa. Este autor registra por primera vez los potenciales de acción del músculo³⁰. Los primeros

estudios de electromiografía con electrodo concéntrico de aguja en los que se fundamentan los estudios electromiográficos actuales son los de Adrian y Bronk en 1929³¹.

La primera referencia histórica de la aplicación de estudios neurofisiológicos como método diagnóstico en este grupo de enfermedades es de 1895. En esta fecha Jolly demostró una disminución progresiva de la fuerza muscular después de estimular un músculo o un nervio con estimulación eléctrica farádica a altas frecuencias. Esta disminución del movimiento muscular se normalizaba tras el reposo muscular³². Jolly estableció el concepto de “pseudoparálisis miasténica” y acuñó el término de “miastenia gravis pseudoparalítica” describiendo el “test de Jolly” para evaluar la respuesta muscular frente a la estimulación eléctrica definiendo la “reacción miasténica” como respuesta típica de esta enfermedad.

A principios del siglo XX diversos grupos de autores demostraron la reducción de los potenciales de unidad motora durante la contracción muscular voluntaria en este grupo de enfermedades^{33,34}. En 1917 se demostró el descenso de la amplitud del potencial de acción compuesto del nervio después de la estimulación repetitiva del mismo³⁵.

Luego se utilizaron los tests de electrodiagnóstico clásico, preferentemente de la escuela francesa, basados en los estudios de reobase, cronaxia y curvas de intensidad–tiempo^{36,37}. Los siguientes estudios electromiográficos apuntaron la hipótesis de que el trastorno miasténico era debido a una alteración de la unión neuromuscular^{38,39}.

Fueron Harvey y Masland en 1941 los primeros en comparar la disminución de las respuestas con la estimulación repetitiva a distintas frecuencias de estímulo en sujetos normales y en pacientes con miastenia y propusieron esta técnica como ayuda diagnóstica en pacientes con sospecha de miastenia^{39,40,41,42}, enunciando que la disminución de la respuesta estaba relacionada con la fatiga muscular producida por la contracción muscular voluntaria o eléctricamente estimulada.

Las técnicas de estimulación del nervio periférico empleadas actualmente están basadas en las publicadas por Desmedt en 1957^{29,43,44} y se basan en la relación entre la amplitud del potencial evocado motor por estimulación supramáxima del nervio motor y el número de fibras activadas por el impulso nervioso.

En la década de los 60 aparece una innovación técnica, la electromiografía de fibra simple, que permite un análisis funcional de la placa motora^{45,46}. Hace aproximadamente tres décadas se publicaron los primeros datos sobre resultados normales^{47,48} y la importancia de la nueva técnica en los trastornos de la trasmisión neuromuscular. Desde entonces la electromiografía de fibra aislada ha supuesto un gran avance en el estudio de la patología neuromuscular.

Desde finales de los 80 y primeros 90, se han desarrollado los estudios electromiográficos de fibra aislada con estimulación eléctrica axonal^{49,50}, que combinan una activación altamente selectiva con un registro igualmente altamente selectivo. El desarrollo de la tecnología informática en el diagnóstico médico ha facilitado la aplicación de estas técnicas a la práctica clínica diaria.

3.2. ESTIMULACIÓN REPETITIVA

La *Estimulación Repetitiva* es el test neurofisiológico usado con más frecuencia en la valoración de la transmisión neuromuscular, evalúa la respuesta de una estimulación eléctrica repetida de un nervio motor registrando el potencial de acción muscular compuesto en un músculo inervado por dicho nervio (Figura 9)

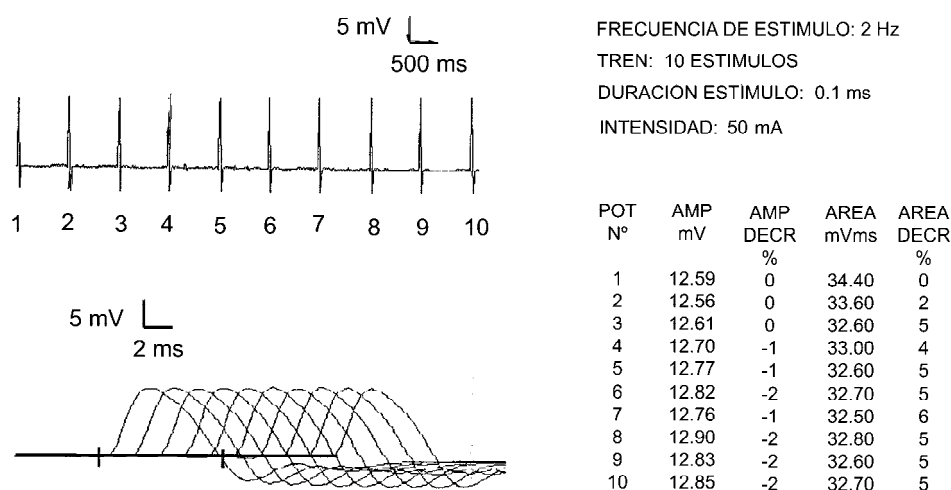


Figura 9. Estimulación repetitiva a 2 Hz del Nervio Cubital en la muñeca con registro en músculo abductor del dedo V (eminencia hipotenar) en sujeto sano.

3.2.1. PRINCIPIOS FISIOLÓGICOS DE LA ESTIMULACIÓN REPETITIVA

El potencial de acción compuesto de un músculo es la suma de todos los potenciales de acción de las distintas fibras musculares que lo componen y representa el número de fibras musculares que son activadas por la estimulación nerviosa⁵¹. Por esta razón es imprescindible que la estimulación eléctrica sea *supramaxima*^{10,22,29,30,41}. Con un estímulo umbral se obtiene respuesta de algunos de los axones contenidos en ese nervio, con un estímulo maximal se activa todo el grupo de axones de ese nervio, de forma que un aumento posterior de la intensidad de estímulo no produce un aumento adicional de la amplitud del potencial evocado, con un estímulo supramaximal (mayor que el estímulo maximal) se tiene la certeza de haber estimulado todos los axones funcionantes⁴².

La *Amplitud* del potencial de acción muscular compuesto se relaciona con el número de fibras musculares activadas. Esta amplitud se puede medir *pico a pico* (amplitud medida desde el pico máximo negativo al pico máximo positivo) o la amplitud *negativa* (referida al pico máximo negativo exclusivamente) o bien medir el área del potencial de acción⁵².

Las variaciones en la amplitud o el área del potencial de acción muscular compuesto expresarían la existencia de bloqueos de un mayor o menor número de placas motoras^{22,29,53}. Con un primer estímulo la cantidad de acetilcolina disponible en la terminal sináptica disminuye y así sucesivamente con los siguientes estímulos hasta que las vesículas utilizadas pueden ser regeneradas.

Cuando se estimula un nervio a frecuencias bajas (o con ejercicio muscular) da tiempo a que las vesículas utilizadas puedan ser regeneradas, con lo que el número de vesículas liberadas en cada estímulo es constante, sin embargo cuando la frecuencia de estimulación es suficientemente alta, el número de vesículas utilizables va reduciéndose a medida que se van vaciando las vesículas con cada estímulo, de forma que además de reducirse el número de vesículas utilizables se reduce el número de vesículas liberadas con cada estímulo, disminuyendo el número de fibras musculares activadas, que se traduciría en una disminución de la amplitud del potencial de acción muscular compuesto^{29,42,52}.

Esta situación se recupera en un intervalo de descanso de alrededor de un segundo de duración. Por otra parte si el nervio se estimula de forma continua aumenta el número de vesículas listas para ser utilizadas y el nivel de calcio intracelular, lo que provoca un incremento del contenido cuántico liberado con cada estímulo. A este incremento inicial del contenido cuántico se le conoce como *facilitación postactivación* mientras que a la reducción siguiente se le

designa como *agotamiento postactivación*. Esta facilitación postactivación es secundaria²⁸ a la activación de los receptores de acetilcolina ubicados en la terminación axonal que incrementa la movilización del neurotransmisor estimulado por el incremento de calcio en el terminal nervioso producido por el ejercicio o la estimulación eléctrica del nervio. El agotamiento postactivación esta producido por la depresión de la excitabilidad de la placa motora secundaria a la máxima contracción voluntaria o a trenes de estímulo tetanizantes.

En el sujeto sano no suelen observarse cambios en la morfología del potencial de acción muscular estimulando a bajas frecuencias (3 Hz) o puede existir una disminución amplitud / área del 4^o-5^o potencial que no supere el 8% (Figura 10). A partir de 10 Hz la amplitud de las primeras respuestas puede aumentar, pero acompañándose de una disminución de la duración, de modo que el área no cambia de modo significativo (*pseudofacilitación*). Estos fenómenos se interpretan como secundarios a la sincronización de la respuesta muscular al mejorar la velocidad de conducción de la fibra muscular o a una hiperpolarización de la membrana muscular por un aumento de la bomba sodio-potasio^{15,29,54}. En un músculo normal la pseudofacilitación puede aumentar el potencial de acción compuesto hasta un 50% a frecuencias de estímulo superiores a 50 Hz⁵².

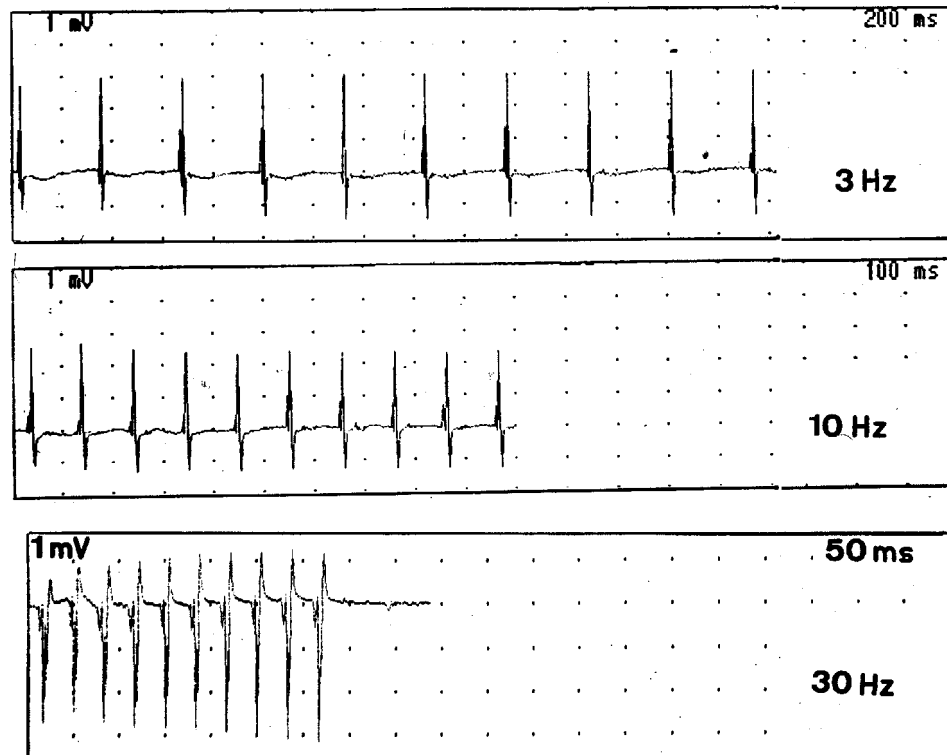


Figura 10. Estimulación repetitiva del Nervio Cubital izquierdo en la muñeca en un sujeto sano con frecuencias de estímulo a 3, 10 y 30 Hz.

3.2.2. REQUERIMIENTOS TÉCNICOS

Los estudios de estimulación repetitiva del nervio son dolorosos para el paciente por lo que no resulta fácil obtener registros adecuados. Es muy importante ser extremadamente cuidadoso con los siguientes requisitos:

Electrodos de registro:

Electrodos de superficie, preferentemente autoadhesivos o fijados firmemente al músculo, el activo en el vientre muscular y el de referencia en el tendón del mismo músculo o cercano a la inserción tendinosa; localizados de tal manera que la primera deflexión del Potencial de Acción Compuesto Muscular sea negativa (hacia arriba)^{29,41,42,55,56}. Los electrodos de aguja intramusculares no son aconsejables, ya que la posición de la punta de la aguja puede moverse y no mantener la misma localización durante toda la estimulación.

Electrodos de estímulo:

La estimulación del nervio motor se realiza normalmente con electrodos de superficie, aunque también se pueden realizar con electrodos de aguja monopares cercanos al nervio. Los movimientos de los electrodos de estímulo pueden originar un falso decremento de la respuesta al provocar un estímulo submaximal, por este motivo se prefieren los electrodos de superficie que se pueden sujetar con mas facilidad. La intensidad de estímulo tiene que ser supramaximal (25-50 % mayor que la intensidad umbral, necesaria para estimular todas las fibras musculares). La amplitud del potencial de acción es uno de los parámetros más importante para diferenciar los bloqueos presinápticos de los bloqueos postsinápticos, sin esta estimulación supramaximal no sería valorable^{41,52,55}.

Temperatura muscular:

La temperatura influye en la intensidad del bloqueo de la transmisión. El frío incrementa la amplitud del potencial motor, reduce el decremento por la estimulación repetitiva y el agotamiento postactivación se hace menos evidente^{15,29,42,52,55}. La temperatura de superficie debe estar controlada y no ser inferior a los 34° C, en estos casos debe calentarse la extremidad o la zona

muscular a estudio mediante un baño de agua caliente, lámpara térmica, etc.; un mal control puede originar falsos negativos. El mecanismo por el que esto ocurre, no es totalmente conocido. Algunos autores sugieren que la baja temperatura produce un aumento de la amplitud y de la duración de los potenciales de placa por una alteración de la conductancia de los canales iónicos. Otros autores sugieren que hay una reducción de la hidrólisis de la acetilcolina, o que favorece la liberación de cuantos de acetilcolina o un aumento de la sensibilidad del receptor de acetilcolina^{41,57,58}.

Inmovilización:

Es importantísimo inmovilizar adecuadamente no sólo el músculo a estudiar sino también los electrodos de registro muscular y de estímulo neural así como las articulaciones involucradas en ese movimiento. Una de las mayores fuente de error técnico es la pérdida del electrodo de registro por mala fijación al músculo. Las articulaciones cercanas deben ser correctamente inmovilizadas para minimizar los artefactos producidos por su movimiento. Estos movimientos provocan cambios bruscos en la configuración de las ondas que se distinguen fácilmente de las respuestas correctas y son más habituales con frecuencias altas de estímulo que con las frecuencias bajas⁵⁹.

Frecuencia de estímulo:

Las estimulaciones a frecuencias bajas (menores de 5 Hz) se utilizan para la valoración de alteraciones de la placa motora postsinápticas y las estimulaciones a frecuencias altas (iguales o mayores de 10 Hz) para alteraciones presinápticas^{60,61,62} (Figura 10). Se utilizan trenes de estímulo de 10-12 sg de duración. La frecuencia de estímulo mayoritariamente aceptada^{55,59} para la evaluación de las alteraciones postsinápticas, sobre todo desde los estudios de Desmedt²⁹, es de 3 Hz; aunque otros autores sostienen no encontrar diferencias con estimulaciones de 2 y 3 Hz, considerando las primeras menos dolorosas⁴¹.

Las frecuencias de estímulo entre 4 y 10 Hz no aportan mayor información; son dolorosas, por lo que provocan frecuentemente artefactos (de movimiento) que enmascaran la respuesta; sólo se utilizarán frecuencias altas de estímulo en trenes de corta duración para demostrar la presencia de una alteración presináptica de la transmisión neuromuscular. La estimulación por pares con distintos intervalos interestímulo se usa para trazar una gráfica del curso temporal de la recuperación de la transmisión neuromuscular

cuantitativamente⁴². Esta técnica es muy laboriosa y no aporta grandes ventajas diagnósticas respecto a la estimulación repetitiva.

Selección del músculo:

Es aconsejable la exploración de aquellos territorios que demuestren fatigabilidad clínica y en los que es técnicamente posible el estudio; esta situación ideal es, generalmente, difícil. Los músculos grandes son prácticamente imposibles de inmovilizar provocando importantes artefactos, que provocan la pérdida de los electrodos de estímulo y registro. Los músculos pequeños, como los de la mano, son fáciles de inmovilizar, pero generalmente no están clínicamente afectados (Figura 11).

La estimulación de nervios profundos necesita intensidades de estímulo elevadas que son molestas para el paciente y por lo tanto mal toleradas. La estimulación del plexo braquial produce la contracción de varios grupos musculares produciendo artefactos de movimiento en el registro, necesita intensidades de estímulo elevadas y es mal tolerado por el paciente.

Los músculos faciales, generalmente afectados clínicamente, son prácticamente imposibles de inmovilizar, la estimulación resulta dolorosa y por lo tanto la colaboración del paciente es escasa^{15,41,55}. La estimulación del nervio accesorio espinal con registro en la porción superior del músculo trapecio y con el paciente sentado agarrando una mesa o silla resulta más fácil de inmovilizar y es mejor tolerado por el paciente que la estimulación del nervio facial.

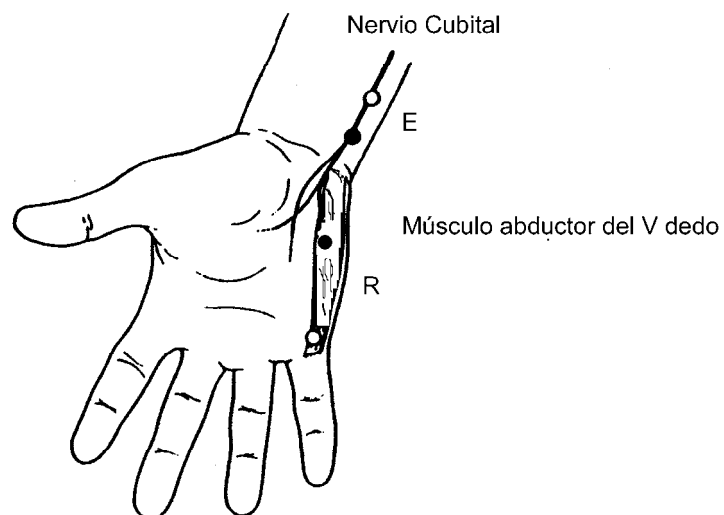


Figura 11. Colocación de los electrodos para la estimulación repetitiva del Nervio Cubital en el músculo abductor del V dedo. E: Electrodos de estímulo; R: Electrodos de registro. El punto negro es el cátodo y el blanco el ánodo.

Algunos autores aconsejan, para minimizar estos problemas en pacientes con afectación proximal de extremidades superiores (o incluso facial), la estimulación del nervio accesorio espinal^{63,64} y en afectaciones generalizadas el estudio del nervio cubital estimulando en la muñeca y registrando en músculos hipotenares, fácil de inmovilizar y bien tolerado por los pacientes, aunque es raro encontrar afectación distal sin afectación proximal^{61,65}.

Medida de las respuestas:

Para el *estudio del decremento* de la amplitud negativa (o pico a pico, o del área del componente negativo^{52,53}). Durante la estimulación a frecuencias bajas, se comparan entre sí^{15,61} el primero y el cuarto potencial. Otros autores comparan el quinto potencial²⁹ o el último⁵² con el primero. Se usa la reducción como índice de fatigabilidad expresado en porcentaje. Se puede calcular con la siguiente fórmula:

$$\% \text{ Decremento} = \frac{\text{Amplitud 1ª respuesta} - \text{Amplitud 4ª respuesta}}{\text{Amplitud 1ª respuesta}} \times 100$$

Igualmente se puede calcular el porcentaje de facilitación. Los criterios de anormalidad pueden variar en los distintos laboratorios, aunque la mayoría de los electromiógrafistas aceptan como patológicos decrementos entre el 10-20% y facilitación mayor del 100% de la primera respuesta.

Técnicas de activación:

La sensibilidad diagnóstica para alteraciones postsinápticas de la transmisión neuromuscular (miastenia gravis) varían entre un 55% en músculos distales y un 70% en músculos proximales⁵².

Existen diversas técnicas de activación para intentar aumentar el rendimiento diagnóstico de este test^{15,27,41,42,55,62} (Figura 12).

Ejercicio: La amplitud del potencial de acción compuesto muscular debe medirse en reposo y post-ejercicio. Una amplitud normal en reposo sugiere una alteración de la transmisión postsináptica mientras que una baja amplitud en

reposo sugiere una alteración presináptica. La activación muscular más frecuente es mantener una contracción muscular de 10 a 60 sg (en ocasiones puede sustituirse por un tren de estímulos tetanizante). En alteraciones presinápticas existe un marcado aumento de la amplitud del potencial de acción compuesto muscular (fenómeno conocido como *facilitación postejercicio*). A los 2–4 minutos siguientes al ejercicio se produce el agotamiento postactivación⁵². Esta facilitación post-tetánica (frecuencias de estímulo entre 20 y 50 Hz) seguida de un agotamiento post-tetánico es característico de las alteraciones de la transmisión neuromuscular.

Isquemia: Harvey y Masland^{39,40} son los primeros en describir el efecto de la isquemia en la transmisión neuromuscular. Mediante trenes de estímulos eléctricos a baja frecuencia durante isquemia se observa una disminución de la amplitud del potencial evocado muscular, hasta un 50% del basal, en sujetos normales⁶⁶. El mecanismo por lo que esto ocurre no está totalmente conocido, se postula que la isquemia produce una disminución de la acetil coenzima A, que provoca una disminución de la síntesis de acetilcolina, una disminución de la formación de vesículas o del reciclado vesicular⁶⁷. El *test de isquemia* se realiza provocando la isquemia de una extremidad superior colocando un manquito para la medida de la tensión arterial, inflándolo por encima de la presión sistólica durante 3-5 minutos y estimulando un nervio distal. La isquemia puede hacer más manifiesta una alteración que ya existía o hacerlo aparecer en un territorio donde, en condiciones basales, no se evidenciaba¹⁵. Algunos autores dudan del aumento en la sensibilidad de la estimulación repetitiva durante la isquemia⁵⁵.

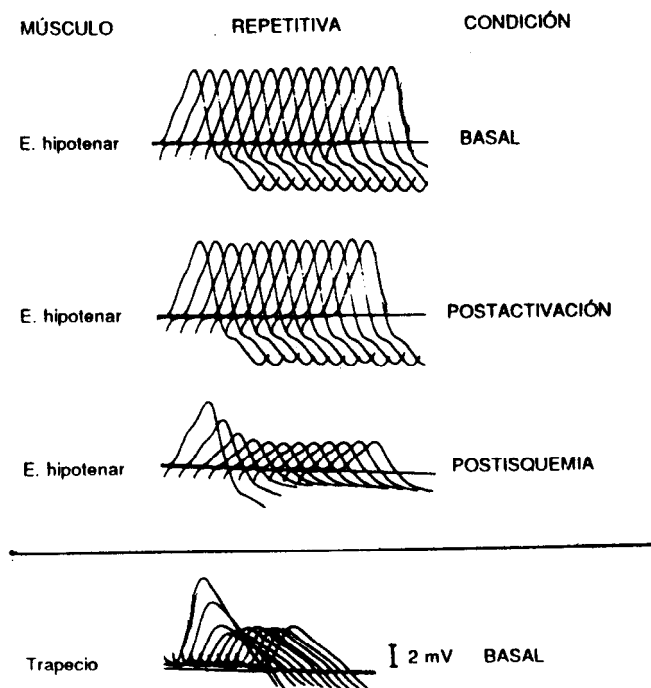


Figura 12. Esquema que muestra como la isquemia sobre músculos distales y el registro en un músculo proximal, mejoran el rendimiento diagnóstico de la estimulación repetitiva

Curare: Algunas alteraciones de la transmisión neuromuscular pueden ponerse de manifiesto realizando test de estimulación repetitiva después de la administración de una infusión regional de curare a bajas dosis⁶⁸. Se coloca un manguito para la medida de la tensión arterial alrededor de una extremidad superior, inflándolo por encima de la presión sistólica y se inyecta una infusión con 0,2 mg de d-tubocuraina en una vena distal, realizándose a continuación la estimulación repetitiva en un nervio distal al manguito. Además de intensificar las respuestas en enfermedades de la placa motora, se han encontrado respuestas anormales en otras enfermedades que no afectan la transmisión neuromuscular, como enfermedades de motoneurona, o en alteraciones de la placa provocadas por antibióticos⁴¹. Estos efectos, junto al riesgo de provocar paradas respiratorias y el riesgo potencial de provocar una generalización del curare, hacen desaconsejable el uso de esta técnica^{15,55,68,69}.

Edrofonio (Tensilon): La administración intravenosa de Tensilon generalmente mejora, o incluso hace desaparecer, el decremento observado en la estimulación repetitiva producido por una transmisión neuromuscular alterada. Se puede observar una respuesta paradójica, que consiste en un decremento mayor tras la administración del edrofonio. Ambas respuestas indican que la transmisión neuromuscular es anómala^{30,55}.

3.2.3. CONTROL DE CALIDAD

Como en todas las técnicas electromiográficas el control de calidad es importante. La alteración objetivada en el test debe ser reproducible transcurrido el tiempo de descanso necesario para la recuperación de la placa. La onda envolvente de la estimulación repetitiva debe seguir un patrón adecuado, acorde con las distintas enfermedades de la transmisión neuromuscular, sin cambios bruscos o atípicos.

Tabla 1. Resultados de la estimulación repetitiva en alteraciones postsinápticas, presinápticas o combinadas.

ALTERACIÓN	POSTSINÁPTICA	PRESINÁPTICO	COMBINADA
Amplitud PAMC basal	Normal	Descendida	Descendida
Amplitud PAMC ejer	Sin cambios	Aumentada	Sin cambios
ER baja frecuencia	Decremento	Normal o Decremento	Decremento
ER altas frecuencia	Normal o decremento	Incremento	Decremento

PAMC basal: Potencial de acción muscular compuesto basal o de reposo. *PAMC ejer:* Potencial de acción muscular compuesto post-ejercicio. *ER baja frecuencia:* estimulación repetitiva de baja frecuencia (3 Hz). *ER altas frecuencias:* estimulación repetitiva de alta frecuencia (mayor de 10 Hz).

Como ya se ha mencionado hay que vigilar los movimientos de los electrodos, la intensidad de estímulo submaximal o las contracciones musculares por falta de relajación. El estudio debe poder revisarse en su conjunto y en cada uno de los potenciales de acción compuesto muscular para evaluar adecuadamente la autenticidad de las respuestas^{41,55,70,71}.

En la Tabla I se resumen las alteraciones encontradas en la estimulación repetitiva en las distintas enfermedades de la placa motora.

3.3. ELECTROMIOGRAFÍA

La electromiografía es el registro de los potenciales de acción del músculo³⁰. La electromiografía aporta información del funcionamiento integral de todo el sistema motor: motoneurona superior e inferior, unión neuromuscular y músculo⁷². Se fundamenta en el registro del potencial de acción muscular o

potencial de unidad motora, que es la sumación de los cambios eléctricos ocasionados con la contracción de todas las fibras musculares que componen la unidad motora. Este potencial de unidad motora se obtiene con una contracción voluntaria leve del músculo registrado con un electrodo de aguja concéntrico insertado en el músculo que se está estudiando⁵³.

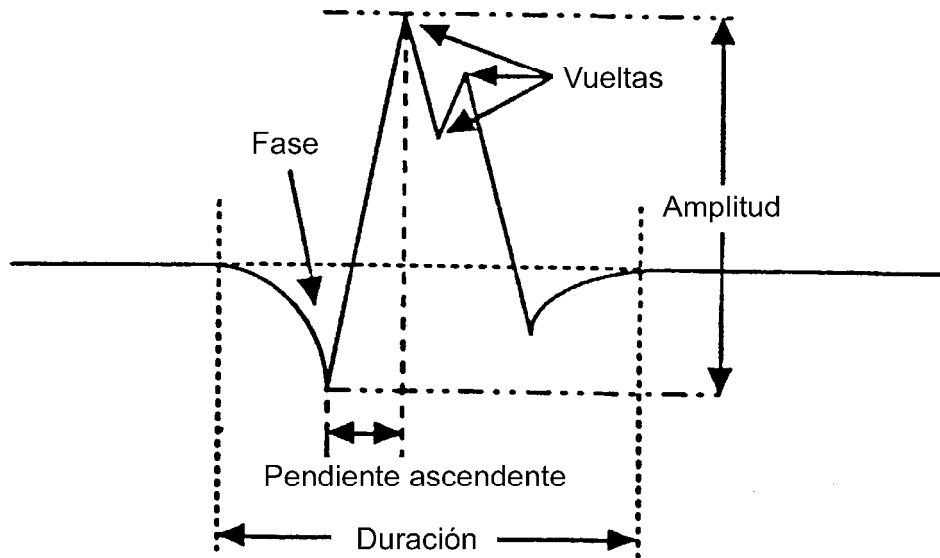


Figura 13. Características del potencial de Unidad Motora

La exploración electromiográfica del músculo esquelético debe incluir:

- Estudio de la actividad de inserción causada por el movimiento del electrodo de aguja en el músculo.
- Estudio de la actividad espontánea registrada con el músculo en reposo (músculo relajado).
- Estudio del Potencial de unidad motora evocado por la contracción muscular leve, valorando su duración, morfología, frecuencia de descarga y amplitud (Figura 13).
- Estudio del reclutamiento muscular durante un máximo esfuerzo, valorando la amplitud, morfología y frecuencia de descarga.

La electromiografía es un método que permite estudiar la Unidad Motora, es mínimamente invasivo y se pueden estudiar varios músculos^{73,74}. Las señales eléctricas generadas por la unidad motora proporcionan una aproximación indirecta para el estudio de la estructura de dicha unidad motora y permite valorar el tipo de alteración estructural y su distribución.

3.3.1. CONCEPTO DE UNIDAD MOTORA

La unidad motora es el conjunto formado por una motoneurona alfa (asta anterior medular), su axón y todas las fibras musculares inervadas por este axón y que, por tanto, van a ser activadas casi simultáneamente (Figura 14). El número de fibras musculares por cada unidad motora tiene una gran variabilidad en la totalidad de los músculos estriados, varía desde unas pocas fibras en los músculos de precisión, como los extraoculares, hasta varios cientos en los músculos más potentes, como el cuádriceps.

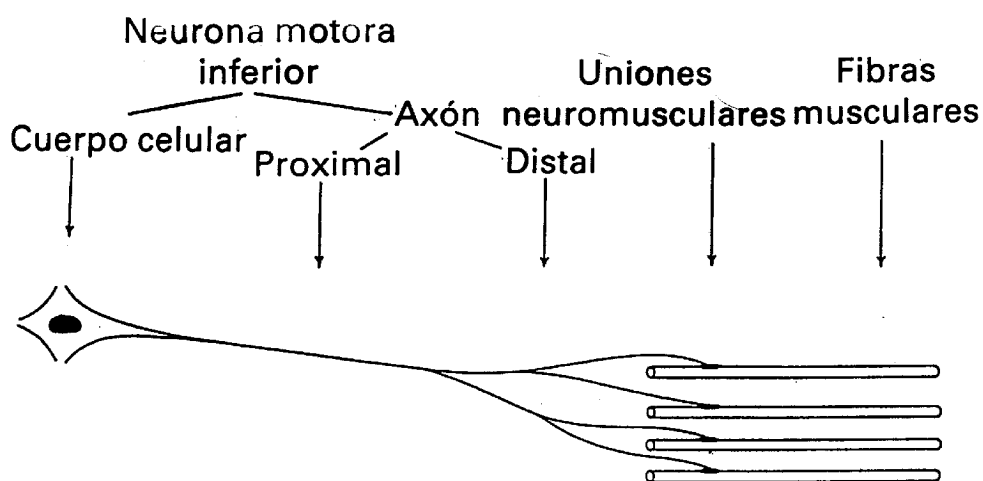


Figura 14. Componentes de la Unidad Motora

Los músculos faciales tienen menos fibras musculares por motoneurona (relación de 1:7) que los músculos de extremidades (relación 1:2000)⁷⁵. El número de unidades motoras de cada músculo se desconoce exactamente. Estimaciones electrofisiológicas sugieren que existen aproximadamente 200 en el músculo bíceps braquial y 300 en el músculo tibial anterior⁷⁶.

Tabla 2: Características de las fibras musculares

CARACTERÍSTICAS	TIPOS DE FIBRA		
	TIPO I	TIPO IIA	TIPO IIB
Características Biomecánicas:			
Velocidad de Contracción	Lenta	Rápida	Rápida
Resistencia a la Fatiga	Alta	Alta	Baja

Tensión de contracción	Baja	Alta	Alta
Características Histoquímicas:			
Enzimas oxidativas	Alta	Alta	Baja
Fosforilasa (glucolítica)	Baja	Alta	Alta
Adenosintrifosfato	Baja	Alta	Alta
Características de las unidades motoras:			
Tamaño de la motoneurona	Pequeño	Grande	Grande
Tamaño de la unidad motora	Pequeño	Grande	Grande
Diámetro de los axones	Pequeño	Grande	Grande
Velocidad de conducción	Baja	Alta	Alta
Umbral de reclutamiento	Baja	Alta	Alta
Frecuencia de descarga	Baja	Alta	Alta
Frecuencia de potenciales de placa	Baja	Alta	Alta

Todas las fibras musculares de una misma unidad motora tienen las mismas características histoquímicas y biomecánicas (que vienen dadas por el tipo de motoneurona). Las técnicas histoquímicas (concentración de enzimas oxidativas y de ATPasa miofibrilar), la velocidad de contracción, el grado de fatigabilidad y la naturaleza de la inervación motora han sido empleadas para clasificar las fibras musculares⁷⁷ (Tabla 2). Clásicamente las fibras musculares se dividen: Fibras tipo I (rojas, contracción lenta y mantenida, ricas en enzimas oxidativas y lípidos y pobres en ATPasa, fosforilasa y glucógeno) y Fibras tipo II (blancas, contracción rápida, ricas en ATPasa, fosforilasa y glucógeno)^{78,79}.

El tamaño de la unidad motora varía considerablemente en un mismo músculo. Las unidades motoras pequeñas (menor cantidad de fibras, fibras musculares más pequeñas y axones de menor diámetro) se reclutan primero y se denominan unidades motoras de bajo umbral y las unidades más grandes se reclutan con un esfuerzo mayor. El principio de activación de las unidades motoras está directamente relacionado con el tamaño de la motoneurona espinal que es, también, un indicador del tamaño de la unidad motora (principio del tamaño de Henneman).

Las fibras musculares de unidades motoras normales se encuentran agrupadas aleatoriamente en un área del músculo llamada territorio de la unidad motora⁷³. Este territorio tiene una morfología circular e irregular con un diámetro

entre 2-10 mm. Las unidades motoras de bajo umbral tienen territorios menores que las de mayor umbral.

Cada fibra muscular tiene una placa motora única, aunque se han encontrado inervaciones dobles ocasionales en prácticamente todos los músculos estriados.

Las fibras musculares tienen un diámetro transversal entre 5-90 μm ⁸⁰. El diámetro medio está alrededor de 20-30 μm en músculos faciales; de 40-50 μm en músculos de extremidades superiores y 50-60 μm en músculos de extremidades inferiores. El diámetro de la fibra muscular es aproximadamente un 10% mayor en el hombre que en la mujer.

Todas las fibras de una determinada unidad motora se activan sincrónicamente, aunque no simultáneamente. Los potenciales de acción propagados desde la placa motora hasta el resto de la fibra muscular presentan una velocidad de propagación de 1,5-6.5 m/sg, en el que el diámetro de la fibra muscular juega un importante papel³⁰.

3.3.2. ELECTROMIOGRAFÍA DE AGUJA CONVENCIONAL

Los estudios de electromiografía convencional (EMG) se realizan en pacientes con sospecha de enfermedades de la transmisión neuromuscular para descartar la existencia de otras patologías musculares que cursen con fatigabilidad; o para identificar otras enfermedades que coexistan con ellas, como pueden ser las miopatías (oculares, mitocondriales o inflamatorias) o algunas neuropatías periféricas. No aportan datos específicos de las enfermedades de la transmisión neuromuscular.

El hallazgo EMG más habitual es la variabilidad en la pendiente y amplitud de los potenciales de unidad motora^{15,27,30,55,60,81} debido a la existencia de bloqueos en la transmisión de la placa. Esta variabilidad se incrementa con la fatiga muscular por el aumento cada vez mayor de los bloqueos que originarían la pérdida funcional de un mayor número de fibras musculares.

Las oscilaciones en la amplitud y duración de los potenciales de unidad motora en pacientes con miastenia gravis fueron observadas por Lindsley³⁸ en 1935 y confirmado en 1941 por Harvey y Masland³⁹ al comprobar como variaban estos parámetros en pacientes con miastenia y como los potenciales de unidad motora se mantenían estables en sujetos normales.

Algunos autores han observado cambios en el potencial de unidad motora, como disminución de la duración media y aumento de la incidencia de

polifasia³⁰, es decir, “cambios miopáticos”, sobre todo en los músculos más débiles⁸², que carecen de correlación en las biopsias musculares^{83,84}. Estos cambios parecen consecuencia de la fatigabilidad, ya que todos estos parámetros se normalizan después del reposo y de la administración de anticolinesterásicos^{15,46,60,61,84,85}. Estos hallazgos en pacientes con debilidad clínica sugieren una alteración de la transmisión neuromuscular e indicarían la realización de otras técnicas neurofisiológicas más específicas en la valoración de la transmisión neuromuscular.

En algunas ocasiones, en pacientes con miastenia gravis severa y de comienzo agudo, se ha descrito actividad espontánea en el reposo muscular (potenciales de fibrilación) en musculatura bulbar o paraespinal⁸⁶. Estos hallazgos pueden sugerir la existencia de un proceso inflamatorio asociado tipo miositis⁴¹.

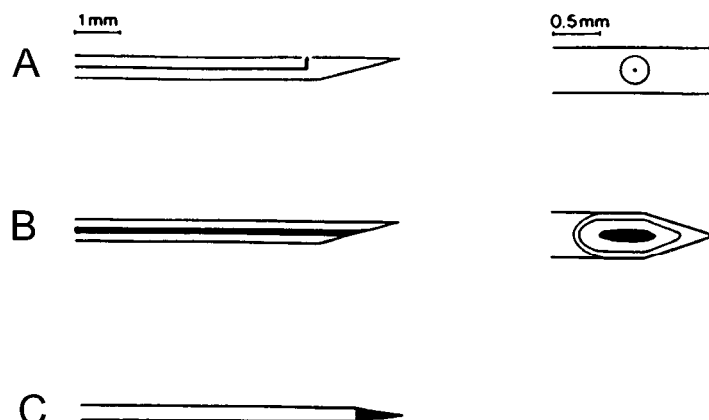
3.4. ELECTROMIOGRAFÍA DE FIBRA AISLADA (SFEMG)

El estudio de fibra aislada es una técnica selectiva de registro capaz de identificar y registrar el potencial de acción de una fibra muscular individual⁸⁷. Esta técnica permite medir y evaluar la transmisión neuromuscular de las placas motoras *in situ*⁸⁸.

3.4.1 REGISTRO SELECTIVO

El estudio de la actividad de una sola fibra muscular ha sido posible gracias al desarrollo de un electrodo específico, con una superficie de registro muy pequeña.

El diámetro de una fibra muscular mide entre 25–100 μm . Los electrodos concéntricos de aguja utilizados en la electromiografía convencional tienen una superficie de registro de 150 x 580 μm , que es mayor que el diámetro de las



Los electrodos de fibra aislada están contruidos siguiendo los mismos principios generales⁹⁰ que los electrodos concéntricos convencionales. Son electrodos de aguja con una cánula de acero de 0,5–0,6 mm de diámetro que tienen en su interior unos filamentos de platino de 25 μm de diámetro. El área de registro es de 270 μm y esta situada lateralmente a 3-5 mm de distancia de la punta de la aguja en el lado opuesto al bisel^{87,91}. Esta localización del área de registro en el electrodo le confiere mayor estabilidad para estudiar el potencial y minimiza la posibilidad de registrar fibras dañadas por la penetración de la aguja o comprimidas mecánicamente. Además, cuanto más pequeña sea el área de registro menor es la distorsión que provoca en el campo eléctrico. La cánula se utiliza de referencia (Figura 15).

La selectividad del registro mejora atenuando la actividad procedente de fibras musculares distantes al electrodo, usando filtros para frecuencias bajas (500 Hz); de esta forma sólo se registrarán los potenciales de amplitud alta de las fibras musculares cercanas^{15,41,47,87,92}. El filtro de paso bajo (altas frecuencias) es suficiente mantenerlo a 10 KHz para mantener la amplitud y la morfología de la punta del potencial.

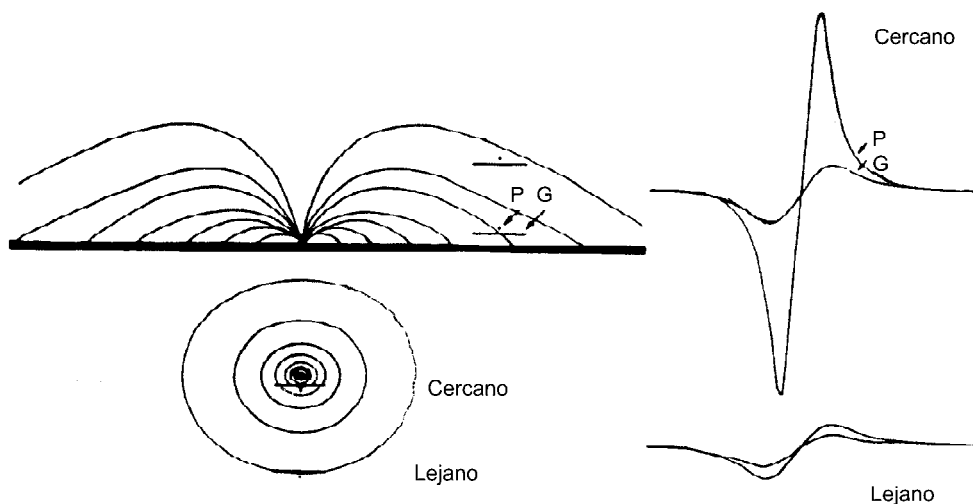


Figura 16. Campo eléctrico alrededor de una fibra muscular registrado con un electrodo de fibra aislada, de superficie pequeña (P) y con un electrodo concéntrico de superficie grande (G). La amplitud del potencial de acción de una fibra muscular aislada disminuye en relación con la distancia entre la fibra muscular y el electrodo de registro.

Con superficie de registro tan pequeñas, la amplitud de las señales cae rápidamente en relación con la distancia entre el electrodo y el sitio de origen de la señal, teniendo en cuenta que los potenciales de fibras musculares lejanas serán de muy baja amplitud, no se registrarán. La amplitud de un potencial de acción registrado con un electrodo de fibra aislada cae un 10% de su valor máximo (aproximadamente $200 \mu\text{V}$) cuando el electrodo está localizado a 300 micrones^{41,93}. Luego potenciales mayores o iguales a $200 \mu\text{V}$ están a 300 micrones del electrodo de registro (Figura 16).

Para obtener un registro estable del potencial de acción es imprescindible una "línea de retraso" (delay line) que permite disparar el osciloscopio mediante la pendiente positiva-negativa del potencial y fijarlo, de manera que pueden analizarse los potenciales de una, dos o más fibras musculares pertenecientes a la misma unidad motora.

La pequeña superficie de registro del electrodo de fibra aislada hace que la impedancia eléctrica sea mas alta que los electrodos convencionales de electromiografía, por esta razón los amplificadores del equipo de registro tienen que mantener una relación señal-ruido alta, con una impedancia de entrada muy alta del orden de 100 Mohmios. El equipo de registro también debe disponer de un tacómetro para controlar la frecuencia de disparo. En los equipos digitales la frecuencia de disparo se calcula por el número de señales disparadas (trigger)⁸⁷.

3.4.2. POTENCIAL DE ACCIÓN DE UNA FIBRA MUSCULAR AISLADA

El potencial de fibra muscular registrado mediante la técnica descrita y con el electrodo colocado en posición óptima dura 1 mseg, es bifásico de comienzo positivo y la duración de la pendiente positivo-negativa oscila entre 5 y $200 \mu\text{m}$, dependiendo de la distancia entre el electrodo de registro y la fibra muscular y la velocidad de propagación de la fibra muscular.

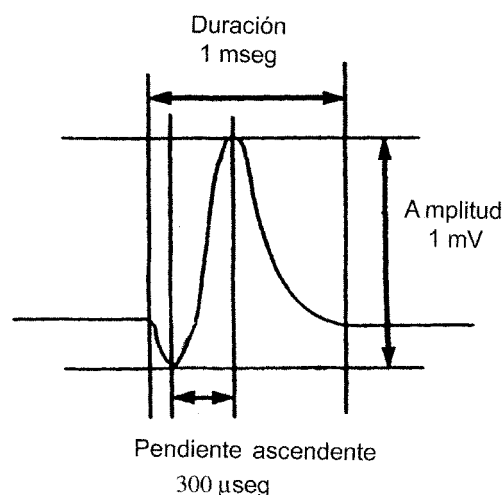


Figura 17. Características del potencial de acción de una fibra muscular aislada.

La amplitud (aunque depende en gran medida de la distancia entre el electrodo y la fibra muscular) se relaciona con el diámetro de la fibra muscular^{45,87,92,94,95}. La amplitud media es entre 1 y 7 mV, en ocasiones puede llegar hasta 20 mV. La morfología del potencial tiene que ser constante en las sucesivas descargas (Figura 17).

3.4.3. TÉCNICAS DE REGISTRO Y MÉTODOS DE ACTIVACIÓN

Cualquier músculo accesible a la EMG convencional puede estudiarse mediante la SFEMG. No obstante debido a distintos factores fisiológicos (los cambios secundarios a la edad aparecen después de los 70 años) y de facilidad de activación, los músculos examinados con más frecuencia son el extensor común de los dedos y el frontal^{15,87}. Los estudios de fibra aislada pueden realizarse en músculos activados voluntariamente con una contracción muscular leve o activados por un estímulo eléctrico.

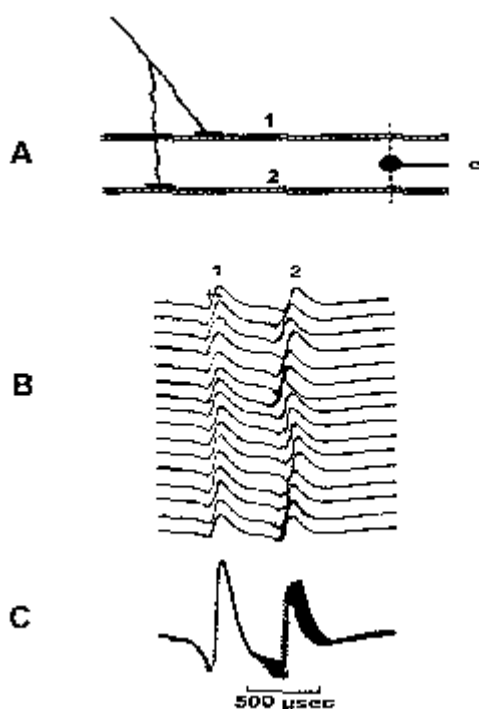


Figura 18. Esquema que muestra la técnica de registro de fibra aislada durante la activación muscular voluntaria. A: Posición del electrodo de registro (e) entre un par de fibras musculares (1 y 2). B: Descarga consecutiva de los potenciales de las fibras

musculares 1 y 2. C: Los mismos potenciales que en B sobreimpuestos, para mostrar el jitter neuromuscular.

Activación voluntaria:

El electrodo se inserta en la porción media del músculo, evitando las partes finales cercanas a las inserciones tendinosas^{55,87}. Se pide al paciente que contraiga suavemente el músculo a estudiar y se modifica la posición del electrodo para que se registren dos o más potenciales con una relación temporal constante procedentes de una misma unidad motora (Figura 18). Los potenciales tienen que tener una buena definición y amplitud y mantenerse estables, conservando la forma en las sucesivas descargas. La posición y la contracción deben mantenerse constantes durante 50 descargas consecutivas y se deben medir 20 potenciales pares recogidos de distintas partes del músculo.

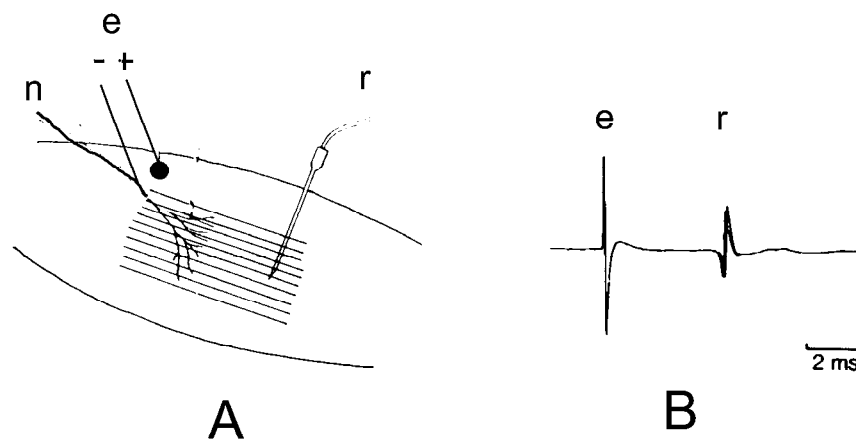


Figura 19. Esquema que muestra la técnica de registro de fibra aislada durante la activación eléctrica axonal. A: Posición de los electrodos de estímulo (e) sobre el nervio intramuscular (n) y del electrodo de registro de fibra aislada (r). B: Descarga consecutiva del artefacto de estímulo (e) y el potencial de la fibra muscular (r) sobreimpuestos, para mostrar el jitter neuromuscular.

Activación eléctrica:

El nervio motor se estimula eléctricamente en la entrada al músculo con un electrodo de aguja monopolar ya que si se utilizara un electrodo de superficie se estimularían varias fibras musculares pero probablemente de varias unidades motoras con lo que se altera el resultado. Otro electrodo de aguja monopolar se utiliza como electrodo indiferente. El electrodo de fibra aislada se inserta donde

se observan las contracciones musculares^{49,87,88,96}, a 2–3 cm del electrodo de estímulo (Figura 19).

La intensidad de estímulo se ajusta para que aparezcan pequeñas contracciones musculares, generalmente entre 5–10 mA. La frecuencia de estímulo varía entre 2–10 Hz. Se estudian al menos 50 intervalos consecutivos en 20 puntos distintos del músculo, para evitar analizar el mismo potencial varias veces (Ver capítulo 3.5, pg. 59).

3.4.4. PARÁMETROS DE ESTUDIO

Jitter neuromuscular:

Si una fibra nerviosa se estimula repetidamente y se registra la respuesta de una sola fibra muscular, se observa que el potencial de acción tiene una latencia variable. Este fenómeno fisiológico se conoce como *jitter* neuromuscular. El término *jitter* (variación, tremolación, inestabilidad) está adoptado de manera universal por la literatura técnica⁸⁷. El *jitter* es debido a la variabilidad del tiempo de transmisión del impulso entre los puntos de estimulación del nervio y de registro del potencial de la fibra muscular (Figura 18).

La causa fundamental de la variabilidad del tiempo de transmisión del impulso en el músculo normal reside en la placa motora y podría ser consecuencia de las pequeñas variaciones de amplitud y pendiente del potencial de placa, así como de las fluctuaciones del umbral de despolarización de la membrana de la fibra muscular. El *jitter* determina la evaluación directa del factor de seguridad de la transmisión neuromuscular. El factor de seguridad se encuentra aumentado siempre que la relación entre el umbral del potencial de acción y el potencial de placa motora es mayor de lo normal.

Se han desarrollado modelos matemáticos que simulen el fenómeno del *jitter* en la transmisión neuromuscular para caracterizar la relación entre el *jitter* y el factor de seguridad de la placa motora y los resultados muestran una relación exponencial; las variaciones en el *jitter* son más prominentes en placas motoras con el factor de seguridad bajo⁹⁷.

Durante una contracción muscular leve el fenómeno del *jitter* se repite cuando se registran los potenciales de acción de dos o más fibras de una misma unidad motora, es decir, existe un intervalo entre ellas que varía en las sucesivas descargas. Uno de los potenciales es utilizado para disparar el osciloscopio y el otro potencial aparece con un retraso variable respecto al

primero^{15,41,47,48,49,60,87,88,92,95,96}. Esta variabilidad al azar del intervalo interpotencial es el *jitter*, que expresa el factor de seguridad de la placa motora. El *jitter* aumentaría en aquellos casos en los que el factor de seguridad es menor de lo normal, como en la miastenia gravis.

En la contracción voluntaria el *jitter* es medido como la variación de los intervalos entre dos potenciales de acción (intervalo interpotencial o IPI). Representa el *jitter* combinado de dos placas motoras (Figura 20). El *jitter* registrado durante la estimulación nerviosa se calcula como la variación de los intervalos entre el estímulo y el potencial de acción de una fibra muscular aislada (intervalo estímulo-respuesta o IER), representa el *jitter* de una placa motora única.

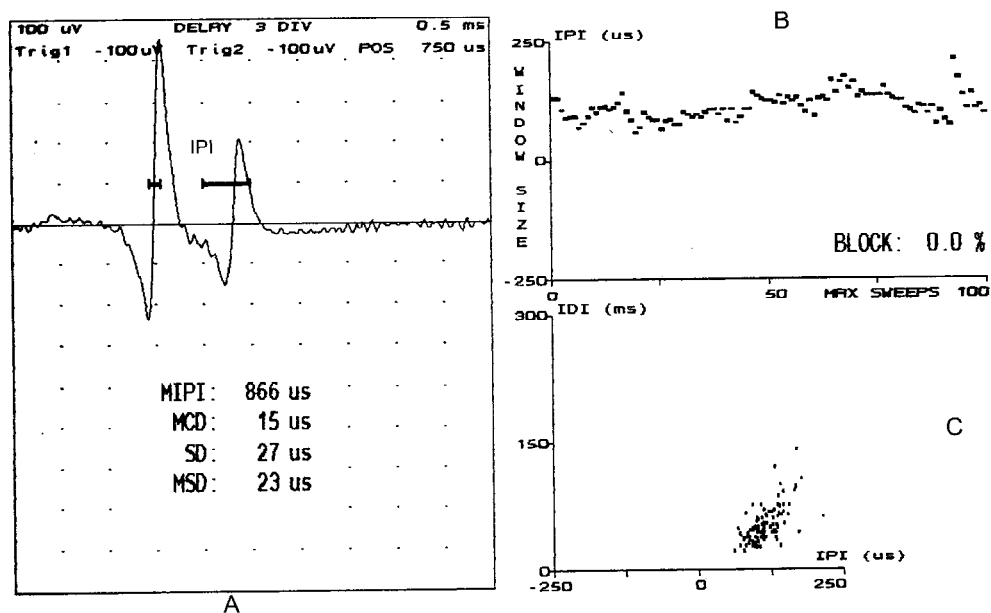


Figura 20. Valoración del jitter neuromuscular durante la contracción muscular voluntaria en músculo extensor del carpo en un sujeto sano. A: Registro de dos potenciales de acción de dos fibras musculares de una misma unidad motora. IPI: Intervalo interpotencial; MIPI: Media de los intervalos interpotenciales; MCD: Media consecutiva de las descargas; SD: Desviación estándar; MSD: Media de las desviaciones estándar. B y C: Representación gráfica en forma de línea y en nube de puntos de los 100 intervalos interpotenciales estudiados.

El *jitter* puede ser expresado matemáticamente. Se han propuesto diversos métodos para su cálculo. La variación de los intervalos se puede expresar como la desviación estándar (SD) de la media de una serie de

intervalos. Sin embargo, los intervalos pueden variar, aumentando o disminuyendo, por los movimientos del electrodo o el enfriamiento muscular y en estos casos la desviación estándar no asegura la medida de la transmisión neuromuscular^{41,46,55}.

Para minimizar estos efectos el *jitter* se calcula como el valor medio de las consecutivas diferencias de los sucesivos intervalos interpotencial (Media Consecutiva de las Descargas o MCD), que es el sistema aceptado internacionalmente en la actualidad^{87,98}. Los cambios en el MCD causados por depresión presináptica o facilitación tienen una correlación lineal con el *jitter* inicial al contrario que los valores logarítmicos del MCD⁹⁷.

Cuando se calcula en estudios con estimulación eléctrica nerviosa el intervalo será el correspondiente entre el estímulo y el potencial de acción o IER (intervalo estímulo-respuesta).

La fórmula matemática sería:

$$\text{MCD} = \frac{(\text{IPI } 1 - \text{IPI } 2) + \dots + (\text{IPI } n-1 - \text{IPI } n)}{n-1}$$

En algunas situaciones durante el estudio del *jitter* con contracción muscular voluntaria, el intervalo interpotencial está influenciado por el intervalo entre descargas precedente, introduciendo otra variable adicional como son los cambios en la velocidad de propagación del potencial de acción en las fibras musculares⁹⁹. Este efecto se puede disminuir acortando el intervalo interpotencial de acuerdo con la longitud del precedente intervalo entre descargas y calculando la media consecutiva de las descargas en esta nueva frecuencia. El resultado se llama la diferencia media mas corta (mean sorted-data difference o MSD). Si la ratio MCD / MSD es mayor de 1.25, las variaciones en la frecuencia de descarga han contribuido al *jitter* y debería usarse el MSD para representar el valor del *jitter* neuromuscular. Si la ratio es menor de 1.25 el MCD representa el *jitter* neuromuscular^{41,55,87,93}.

Esto no es un problema cuando estudiamos el *jitter* estimulado con la frecuencia de estímulo constante¹⁰⁰ y si además se rechazan los 10 primeros intervalos de cada tren en el cálculo del *jitter* ya que el efecto de la despolarización precedente se hace constante en este punto.

Para la medida del *jitter* se han ideado diversos modelos, desde los primeros que estudiaban la variabilidad de los intervalos entre potenciales por

superposición fotográfica¹⁵, análisis por microprocesador, llamados jitter-meter^{101,102,103} y los análisis por ordenador basados en estos últimos^{104,105}.

Los *criterios de normalidad del jitter* tienen que valorarse en 20 potenciales pares en dos vertientes: su valor medio (*jitter* medio) y el valor individual (*jitter* individual), que nunca debe estar aumentado en más de un 10% de los potenciales dobles estudiados. En individuos mayores de 60 años se consideraran normales valores medios discretamente aumentados, utilizando como criterio mayor el aumento del jitter individual (mas del 10%)⁸⁸. Se han determinado estos valores en numerosos músculos y aunque se aconseja que cada laboratorio determine los suyos propios se han consensuado de manera internacional los valores medios de los músculos utilizados con mayor frecuencia¹⁰⁶, que se van revisando periódicamente¹⁰⁷. Así, por ejemplo, los valores en el músculo extensor común de los dedos son 34 μ seg para el *jitter* medio y 55 μ seg para el *jitter* individual y en el músculo frontal son 30 μ seg para el *jitter* medio y 45 μ seg para el *jitter* individual. La elevación por encima de valores normales indica alteración de la transmisión neuromuscular. Por su sensibilidad es un parámetro de extraordinaria utilidad en el diagnóstico de enfermedades de la placa motora, en particular de la Miastenia Gravis, incluso en estadios subclínicos.

En algunas ocasiones el *jitter* es igual o inferior a 10 μ seg. Estos valores anómalos se encuentran habitualmente en las miopatías⁴¹. Si se trata de los valores de un *jitter* individual aislado no deben incluirse en el análisis de la media.

Bloqueo neuromuscular:

El bloqueo neuromuscular es debido a un fallo completo de la transmisión neuromuscular a una fibra muscular⁸⁷. En los estudios de fibra aislada voluntaria, en los que estudiamos potenciales dobles de la misma unidad motora se traduce por la pérdida de uno de los potenciales y en los estudios con estimulación eléctrica se perdería el potencial de unidad motora, permaneciendo únicamente el estímulo (Figura 21).

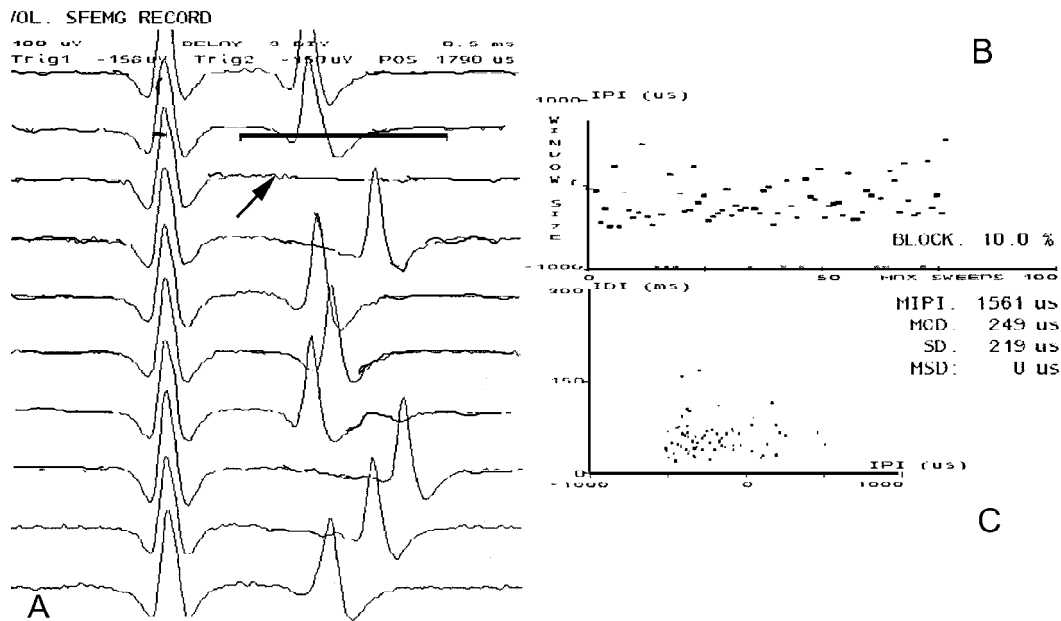


Figura 21. Valoración del jitter neuromuscular durante la contracción muscular voluntaria en músculo extensor del carpo en un sujeto con Miastenia Gravis Generalizada. A: Registro de dos potenciales de acción de dos fibras musculares de una misma unidad motora que muestra un jitter aumentado y bloqueos neuromusculares (flecha); MIP1: Media de los intervalos interpotenciales; MCD: Media consecutiva de las descargas; SD: Desviación estándar; MSD: Media de las desviaciones estándar. B y C: Representación gráfica en forma de línea y en nube de puntos de los 100 intervalos interpotenciales estudiados (Obsérvese la dispersión en comparación con la Figura 20).

El bloqueo representa el grado más extremo de anormalidad del *jitter*⁹⁵. Generalmente aparece en unidades motoras que presentan *jitter* patológico, incluso varias veces por encima del límite normal, que va aumentando progresivamente hasta desaparecer.

El bloqueo neuromuscular ocurre cuando el potencial de placa motora, de manera intermitente, no alcanza el umbral necesario para producir un potencial de acción, traduciendo la alteración de la transmisión neuromuscular⁹⁵ (Figura 22).

Hay que diferenciarlo del bloqueo neurogénico que existe en alteraciones neurógenas en las que existen potenciales complejos que son expresión de fenómenos de reinervación colateral con ramos nerviosos jóvenes, inmaduros, (conocido como “sprouting” en términos anatomopatológicos¹⁰⁸) y que presentan bloqueos de la conducción¹⁰⁹. Este bloqueo no es intermitente y afecta generalmente a dos, o más, componentes de ese potencial neurógeno complejo,

identificándose con absoluta certeza exclusivamente cuando el potencial tiene al menos tres fases^{95,110} (Figura 23).

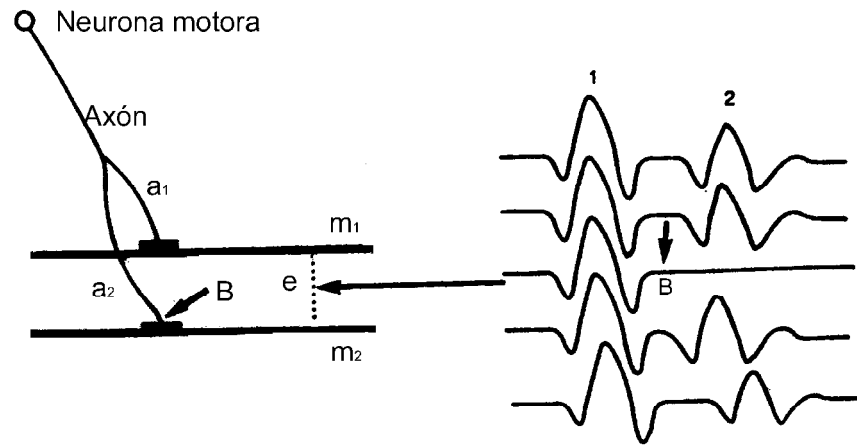


Figura 22. Esquema que muestra las bases anatómicas del bloqueo neuromuscular. El bloqueo neuromuscular (B) resulta de la ausencia del potencial 2 de la rama axonal a_2 . a_1, a_2 : Ramas axonales de la misma neurona motora; m_1, m_2 : Fibras musculares; e: Electrodo de fibra aislada.

Hay otras situaciones que pueden simular falsos bloqueos, como identificar erróneamente un potencial doble. Existen unos potenciales que están seguidos por una fase positiva de pendiente lenta de aspecto triangular generada en la misma fibra muscular, en alguna parte de la membrana muscular dañada mecánicamente (probablemente por la inserción de un electrodo que ha perdido el bisel adecuado), y que no deben ser utilizados para el estudio de fibra aislada voluntaria, aunque pueden confundirse fácilmente con un potencial doble e incluso simular bloqueos⁸⁷.

Las extradescargas (descargas post-potencial) que se ven ocasionalmente en enfermedades de motoneurona, que pueden seguir al primer potencial durante periodos largos de tiempo para luego desaparecer, sobretodo en situaciones en las que la relación de inervación es baja, pueden simular también bloqueos¹¹¹; así como el reclutamiento muscular excesivo que existe en muchas miopatías como las distrofias musculares y la polimiositis¹¹².

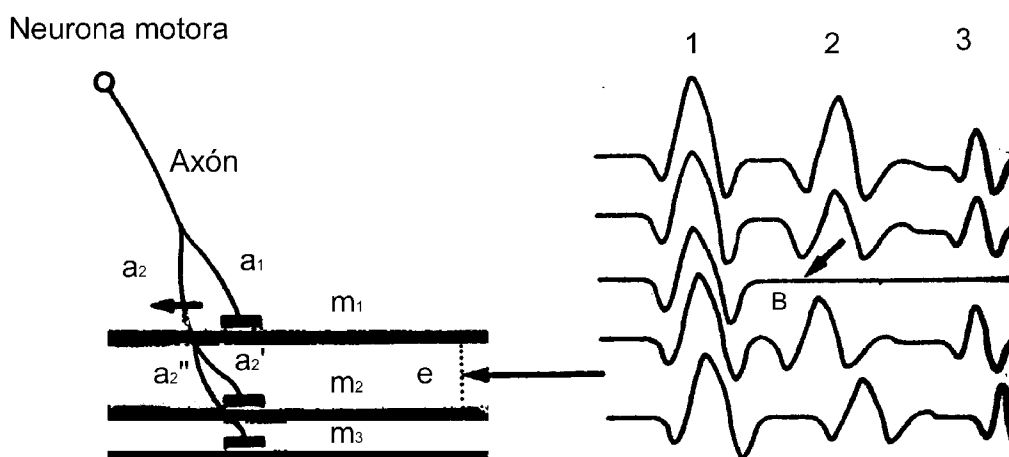


Figura 23. Esquema que muestra las bases anatómicas del bloqueo neurógeno. El bloqueo neurógeno (B) resulta de la ausencia de los potenciales 2 y 3 de los ramillos axonales procedentes de la reinervación colateral a_2' y a_2'' del axón a_2 . a_1, a_2 : Ramas axonales de la misma neurona motora; a_2' y a_2'' : Reinervaciones colaterales terminales de la rama axonal a_2 ; m_1, m_2, m_3 : Fibras musculares; e: Electrodo de fibra aislada.

Densidad de fibras:

La detección de cambios en la estructura de la unidad motora es la segunda indicación fundamental de los estudios de fibra aislada. La *densidad de fibras* es un parámetro que informa de la disposición (arquitectura) de las fibras musculares en una unidad motora.

Se calcula contando el número de potenciales de unidad motora visualizados en la pantalla del electromiógrafo por inserción (utilizando el electrodo de fibra aislada) cuando el paciente moviliza voluntariamente el músculo explorado y modificando la posición del electrodo hasta 20 veces y al menos cuatro inserciones en el músculo distintas y separadas¹¹³. Es decir, se cuenta en cada posición el número de potenciales que batan sincronizados con el potencial de fibra aislada seleccionado. Sólo se valorarán los potenciales de al menos 200 μV de amplitud, pendiente menor de 300 μm y una morfología constante⁸⁷. El valor medio corresponderá a la densidad de fibras media del músculo explorado.

En condiciones normales en el músculo extensor común de los dedos en el 60-70% de los puntos explorados se obtiene el potencial de una fibra muscular, en el 30% aproximadamente dos potenciales de dos fibras musculares y en raras ocasiones tres o cuatro potenciales de otras tantas fibras musculares⁸⁷ (Figura 24-A)

La técnica de la densidad de fibras permite averiguar la disposición de las fibras musculares en la unidad motora tanto en condiciones normales como patológicas. En el músculo normal no hay evidencia de agrupamientos de fibras⁹⁴. Los valores de la densidad de fibras son distintos en los diferentes músculos¹⁰⁷. Por ejemplo en el músculo frontal es de 1,44 y en el extensor común de los dedos de 1,43¹⁰⁶.

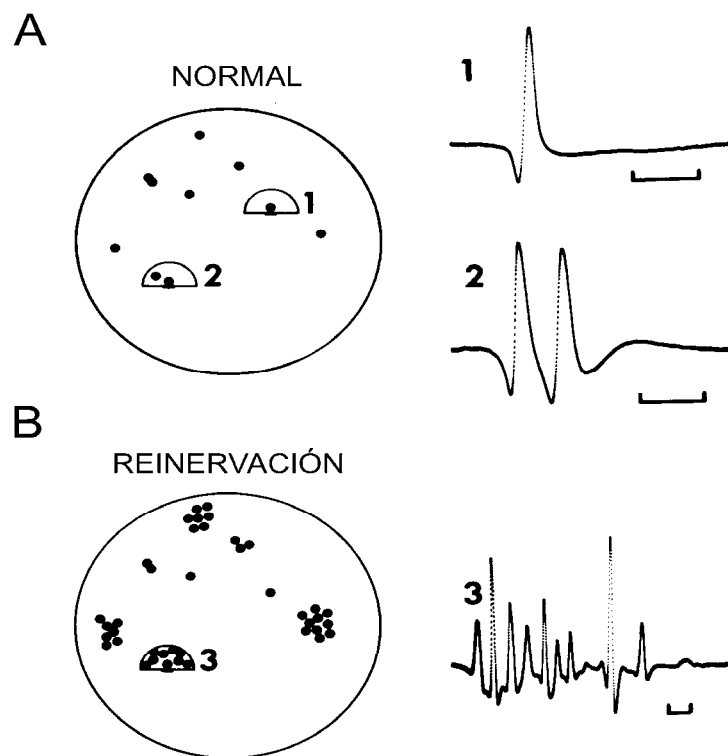


Figura 24. Esquema que muestra los registros de densidad de fibras en músculos normales (A) y en músculos reinervados (B). Los círculos ilustran el número de fibras musculares de una unidad motora. El área de registro del electrodo está representada como medio círculo. En el músculo normal (1 y 2) solo se recogen potenciales de una o dos fibras musculares. En músculos reinervados (3) se recogen numerosos potenciales de acción debido al aumento de la densidad de fibras en la unidad motora.

La densidad de fibras en procesos neurógenos:

El aumento de la densidad de fibras indica reinervación colateral existiendo una buena correlación con el agrupamiento de tipo de fibras observado en los estudios de histoquímica en las biopsias musculares¹¹¹. En un estudio reciente en la polineuropatía diabética se encuentra que el aumento del *jitter* y, sobretodo, de la densidad de fibras son los hallazgos que mejor se relacionan con la neuropatía precoz¹¹⁴.

Por otro lado, el número de fibras musculares que puede mantener una motoneurona del asta anterior puede llegar hasta 20 veces el número normal; esta circunstancia existe casi exclusivamente en la poliomielitis y, después de un tiempo indeterminado, las motoneuronas se deterioran y comienzan a perder sus fibras musculares¹¹⁵. Esta situación produce variaciones en la densidad de fibras, que en ocasiones no son muy llamativas, pero tiene importantes implicaciones pronósticas: hay que aconsejar a los pacientes que reduzcan la demanda física de los músculos afectados para que no se produzca una pérdida prematura de estas unidades motoras saturadas (Figura 24-B).

En la reinervación activa, a los pocos meses de la lesión, se objetiva un aumento de la densidad de fibras y un aumento del *jitter*, con bloqueos neurógenos frecuentes y en etapas tardías en las que no ha existido reinervación activa por lo menos en los 6 meses precedentes, persiste el aumento de la densidad de fibras, pero el *jitter* es normal y no hay bloqueos¹⁰⁹.

La densidad de fibras en procesos miopáticos:

Existe también un aumento de la densidad de fibras en miopatías con mucha fragmentación muscular (*splitting*), sobre todo en las distrofias¹¹⁶. En estas enfermedades la densidad de fibras puede aumentar alrededor de 2 a 2.5 veces el valor normal, aunque en enfermedades muy evolucionadas puede disminuir, pero siempre se mantiene por encima de niveles normales¹¹⁷.

*La densidad de fibras en procesos que afectan la transmisión neuromuscular: es normal*⁸⁷.

3.4.5. CONTROL DE CALIDAD

Para asegurar que las señales están bien adquiridas tiene que supervisarse atentamente la obtención de datos y el sistema de adquisición debe permitir la revisión de todos las ondas^{70,71}. El médico explorador debe poder excluir las señales inaceptables por mala colaboración del paciente, ruido,... antes de que se realice el cálculo matemático. Los estudios de fibra aislada no son nunca procesos completamente automatizados ya que es el médico explorador el que selecciona la señal que se va a analizar y determina la calidad de la misma⁹³. Para asegurar estas condiciones de calidad el médico explorador debe tener una buena formación en neurofisiología y ser experto electromiografista^{41,55}. Hay que prestar especial atención a los siguientes puntos durante el proceso:

Durante la adquisición de la señal:

Hay que seleccionar potenciales bien definidos libres de ruido de fondo siguiendo los criterios definidos para el potencial de fibra aislada^{87,94;95}. El punto de *trigger* debe estar localizado en una posición estable en un potencial estable vigilando si esta situación se altera para rechazar el análisis posterior si esto ocurre. Los bloqueos neuromusculares deben anotarse durante la adquisición.

Durante el análisis:

Las señales tienen que seguir teniendo los criterios de aceptabilidad y el trigger tiene que continuar estable durante el análisis de todas las descargas consecutivas. El sistema debe permitir anular este análisis en caso de pérdida del punto de trigger (originarían falsos bloqueos), otro tipo de actividad muscular (por mayor reclutamiento muscular en el estudio voluntario o falta de relajación en estudio con estimulación eléctrica) o por aumento del ruido de fondo de origen indeterminado. Los bloqueos neuromusculares deben ser confirmados una vez adquiridas todas las descargas consecutivas antes del cálculo matemático.

Durante la presentación de los datos:

La distribución de las descargas consecutivas de los potenciales deben tener una distribución "normal"⁹³ en una curva de Gauss y uniforme, alejada de patrones multimodales, que indicarían la adquisición falseada de los datos⁵⁵.

Durante la interpretación de los datos:

La interpretación de los datos debe enmarcarse en un adecuado contexto clínico, utilizando toda la información clínica disponible y si fuera necesario otros tests neurofisiológicos.

3.5. ELECTROMIOGRAFÍA DE FIBRA AISLADA CON ESTIMULACIÓN AXONAL.

Los estudios de fibra aislada con estimulación eléctrica axonal se están utilizando cada vez más en la práctica diaria¹¹⁸ : se realizan en menos tiempo y requieren menor colaboración del paciente y, además, son fáciles de aprender¹¹⁹. Es una modificación del método ideado por Eksted y Stålberg en los años 60⁸⁷, está basado en la combinación de una activación altamente selectiva y un registro igualmente selectivo. Tiene la ventaja de que se estudia una transmisión neuromuscular aislada y se elimina el efecto de la velocidad de recuperación de la fibra muscular existente en los estudios voluntarios (Figura 19).

3.5.1. ESTIMULACIÓN

Electrodos de estímulo:

Es un electrodo de aguja monopolar aislado con teflón, se inserta en el músculo a estudiar cerca del punto motor⁵⁰. El ánodo puede ser otro electrodo de aguja monopolar subcutáneo o un electrodo de superficie adhesivo situado unos 2-3 cm del electrodo activo siguiendo la dirección de las fibras musculares. Es necesario colocar un electrodo de tierra de placa o de banda, dependiendo del músculo a estudiar.

Intensidad de estímulo:

Generalmente son suficientes intensidades entre 1-20 mA (con pulso rectangular entre 10-50 μ s). La intensidad del estímulo debe ser suficiente para producir una contracción muscular pequeña, pero visible; contracciones musculares grandes no son adecuadas, ya que estimulan muchas unidades motoras y hacen que el registro no sea selectivo⁴⁹. Esto es debido al estímulo simultáneo de axones que están muy cercanos, en los que el estímulo necesario para estudiar una fibra muscular es el umbral de otra, por lo que es mejor cambiar de inserción el electrodo de estímulo.

El estímulo tiene que desencadenar un potencial con amplitud y definición adecuados sin que produzca dolor. Cuando la intensidad está cercana al umbral, la amplitud y el *jitter* son muy variables, se debe subir la intensidad lentamente hasta que estos parámetros se estabilizan. En otras ocasiones aparecen varios potenciales estables con *jitter* diferente y constante en cada uno de ellos, que son estimulados por mecanismos reflejos axonales, en estas ocasiones se mide el primer potencial preferentemente¹²⁰.

Frecuencia de estímulo:

Es aconsejable utilizar diferentes frecuencias, empezando por 2 o 3 Hz, 10 Hz y por último entre 15-20 Hz. Con este rango de frecuencias de estímulo aumentan las diferencias entre los umbrales de distintos axones cercanos, haciendo la activación selectiva más fácil. Las estimulaciones a frecuencias altas mejoran las alteraciones en el *jitter* y los bloqueos en la mayoría de las enfermedades de la transmisión neuromuscular por la facilitación intratétanica (la neurotransmisión mejora con frecuencias altas)¹¹⁹.

En la miastenia se producen mayores alteraciones con frecuencias de estímulo intermedias entre 3 y 10 Hz; con frecuencias altas (15-20 Hz) se han descrito tanto aumento como disminución de las anomalías del *jitter* y los bloqueos. Mientras que en los síndromes miasteniformes las alteraciones mayores se producen a frecuencias más bajas (2Hz), con la esperada mejoría a frecuencias altas¹²¹ (Figura 25).

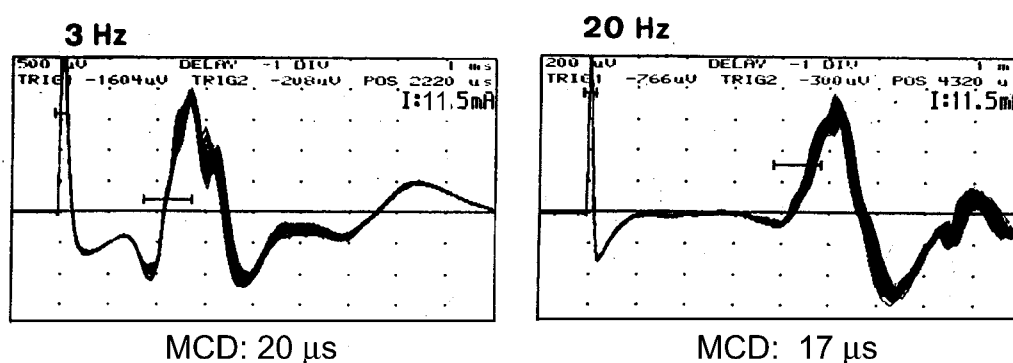


Figura 25. Valoración del jitter neuromuscular durante la estimulación eléctrica axonal en músculo extensor del carpo en un sujeto sano con distintas frecuencias de estímulo. MCD: Media consecutiva de las descargas

3.5.2. REGISTRO

Electrodos de registro:

El electrodo de registro de fibra aislada se inserta en la contracción muscular visible; en los casos en los que esta contracción no sea visible se puede localizar por palpación⁹⁶. La posición del electrodo de registro puede ser proximal o distal al cátodo siguiendo la dirección de las fibras musculares. La posición se ajusta hasta que se obtengan registros adecuados.

Condiciones del registro:

Los filtros deben ir desde 3-2 KHz para la banda alta y 16 KHz para la baja, de esta manera se consigue mayor estabilidad en la línea de base y atenuación de los potenciales de fibras musculares más distantes^{49,87}. Los filtros de la banda baja de frecuencias elevadas también permiten minimizar el artefacto de estímulo¹²². La alta calidad del registro es imprescindible para obtener los resultados más objetivos. Deben evitarse solapamientos de potenciales de distintas unidades motoras voluntarios o estimulados, rechazar los potenciales lentos monofásicos y positivos, que son potenciales alejados. Cuando se obtienen registros continuados con amplitudes muy bajas debe evaluarse las condiciones técnicas del electrodo de registro que probablemente esté estropeado¹¹⁹.

En la evaluación de las condiciones de registro es de bastante ayuda observar en el monitor simultáneamente la representación analógica del potencial de fibra aislada, la presencia de bloqueos y un histograma secuencial de las distintas latencias.

Adquisición de los datos:

Deben estudiarse entre 20 y 40 potenciales de fibra aislada, sin embargo este número puede disminuir si se va a confirmar, más que excluir, una alteración de la transmisión neuromuscular. En un estudio completo y en músculos de extremidades se pueden necesitar 3-4 inserciones diferentes e incluso cambiar de posición los electrodos de registro y/o de estímulo⁵⁰.

El análisis de los datos en condiciones ideales es realizarlo inmediatamente después de la adquisición para poder rechazar los datos erróneos antes de estudiar un nuevo potencial de fibra aislada. A veces en pacientes poco colaboradores o en niños es imprescindible tener un buen sistema de almacenaje de señales, en un disco magnético o digital, para realizar el análisis posteriormente^{104,105}. Otra posibilidad es utilizar la eliminación matemática de todos los valores individuales de las diferencias consecutivas que excedan 4 desviaciones estándar¹²³.

3.5.3. MEDIDA DEL JITTER

El *jitter* se define como la variación de las latencias de las respuestas consecutivas, con esta técnica de estimulación axonal es el tiempo entre el estímulo y el punto seleccionado en el potencial de fibra aislada evocado por el estímulo^{87,88,96}. De esta manera se estudia una unión neuromuscular única cada vez. El punto seleccionado en el potencial de fibra aislada para la medida de la latencia es alguno de la pendiente ascendente del potencial, con una buena ventana¹¹⁹ (Figura 26). El *jitter* se expresa como la media de las diferencias absolutas de las descargas consecutivas (MCD)¹²³.

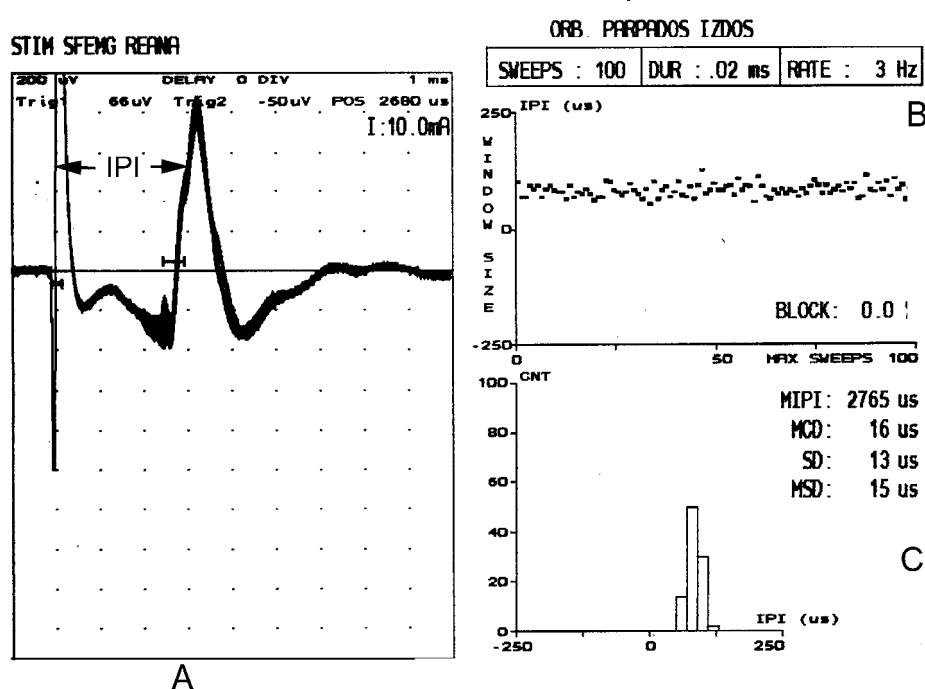


Figura 26. Valoración del jitter neuromuscular durante la estimulación eléctrica axonal en músculo orbicular de los párpados en un sujeto sano. A: El jitter es el tiempo entre el estímulo y el potencial de fibra aislada provocado por el estímulo. IPI: Intervalo interpotencial. B y C: Representación gráfica en forma de línea e histograma de los 100 intervalos interpotenciales estudiados. MIPI: Media de los intervalos interpotenciales; MCD: Media consecutiva de las descargas; SD: Desviación estándar; MSD: Media de las desviaciones estándar.

Valores normales:

Los valores normales están bien documentados en los músculos extensor común de los dedos y frontal con menor utilización en la clínica por el grado de dificultad técnica, en los músculos esternocleidomastoideo y orbicular

de los parpados^{96,119,122,123}. En los músculos esternocleidomastoideo y extensor común de los dedos el límite superior individual es de 40 μ s y el valor medio de 25 μ s. En los músculos faciales el límite individual es de 30 a 35 μ s y el valor medio entre 20 y 23 μ s¹¹⁹.

Comparado los valores del *jitter* en músculos activados voluntariamente, con los valores del *jitter* estimulado, estos son menores. Esta relación se ha comprobado en estudios experimentales: el *jitter* estimulado es menor por un factor de raíz de dos, como promedio^{49,123}. En consecuencia si conocemos el valor del *jitter* con estimulación voluntaria en un músculo dado, los límites del valor del *jitter* estimulado se pueden obtener multiplicando este dato por 0,8; al menos hasta que se adquieran los datos propios¹¹⁹. Como en los estudios de fibra aislada voluntaria un único potencial de todos los estudiados con la media de las descargas consecutivas (MCD) aumentado, no se considera patológico⁴⁹. En contraste no se ha visto que el *jitter* estimulado aumente con la edad como el voluntario. Por encima de los 70 años pueden existir mínimas alteraciones, probablemente debidas a cambios neurógenos^{87,122}.

3.5.4. INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

Jitter aumentado:

Una vez excluidas causas técnicas en el registro, la causa biológica más frecuente en el aumento del *jitter* es el bajo margen de seguridad de la placa motora y en menor medida y mucho más raro, la conducción alterada en los terminales nerviosos inmaduros^{87,88}. Un aumento moderado del *jitter* puede ser la primera alteración de la disminución del margen de seguridad de la placa. Aumentos importantes del *jitter* se asocian a bloqueos intermitentes de la transmisión neuromuscular, es decir, cuanto mayor es el aumento del *jitter* los bloqueos se hacen más frecuentes (Figura 27).

Tanto las alteraciones presinápticas como las postsinápticas pueden originar aumentos del *jitter* y bloqueos neuromusculares. En algunas ocasiones realizar el estudio a diferentes frecuencias de estímulo y después de pausas en la activación puede diferenciar entre unos y otros¹²¹.

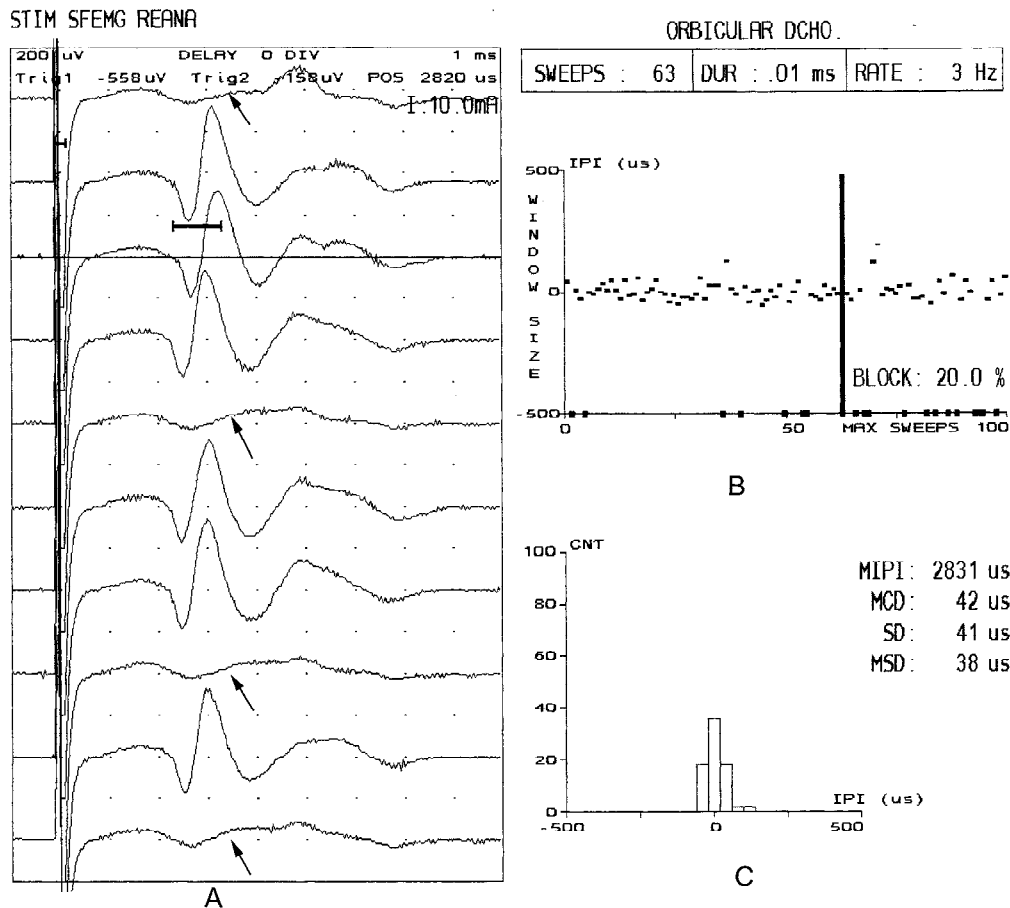


Figura 27. Valoración del jitter neuromuscular durante la estimulación eléctrica axonal en músculo orbicular de los párpados en un sujeto con Miastenia Gravis Ocular. A: Jitter aumentado y presencia de bloqueos (flechas). B y C: Representación gráfica en forma de línea e histograma de los 100 intervalos interpotenciales estudiados. MIPI: Media de los intervalos interpotenciales; MCD: Media consecutiva de las descargas; SD: Desviación estándar; MSD: Media de las desviaciones estándar; BLOCK: Porcentaje de bloqueos.

En algunas ocasiones la presencia de bloqueos puede introducir un *jitter* adicional secundario a la velocidad de propagación de la fibra muscular, ya que produce una alteración de la frecuencia de estímulo. La intensidad de este *jitter* “miógeno” es debido a la longitud del segmento de la fibra muscular entre la placa motora y el electrodo de registro¹²⁴, así como de la velocidad de recuperación funcional de la fibra muscular. Este *jitter* no aparecerá cuanto más cerca se coloque el electrodo de registro de la placa motora¹⁰⁰.

Jitter disminuido:

Una medida del jitter igual o inferior a 4 μ s indica una estimulación directa de las fibras musculares, no por medio de su terminal axónico motor y su

placa motora¹⁰⁰. Esta situación es fácilmente reconocible salvo que las condiciones técnicas del registro no sean las adecuadas. Como medida de precaución se recomienda repetir todos los casos en que la media consecutiva de descargas sea entre 4 y 8 μs ¹²³.

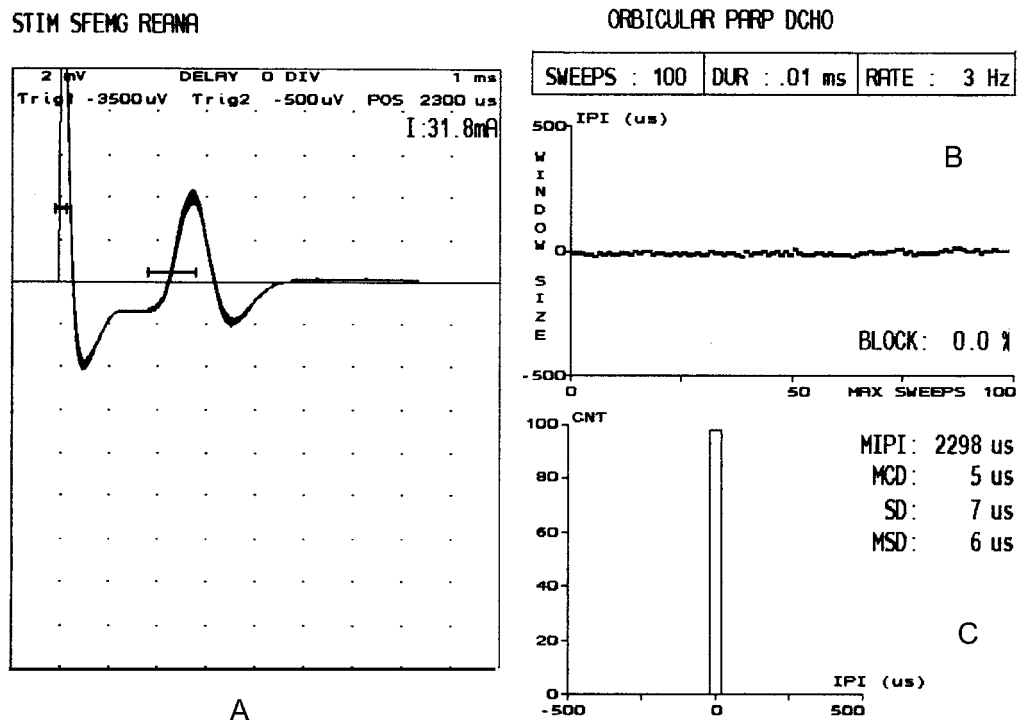


Figura 28. Valoración del jitter neuromuscular durante la estimulación eléctrica axonal en músculo orbicular de los párpados en un sujeto con Miopatía. A: Jitter disminuido. B y C: Representación gráfica en forma de línea e histograma de los 100 intervalos interpotenciales estudiados. MIPI: Media de los intervalos interpotenciales; MCD: Media consecutiva de las descargas; SD: Desviación estándar; MSD: Media de las desviaciones estándar; BLOCK: Porcentaje de bloqueos.

Otra situación en la que el *jitter* puede estar disminuido es en los casos de enfermedades miopáticas¹¹⁷ con mucho “splitting”, pero esto es más frecuente que ocurra cuando estudiamos el *jitter* entre dos partes de la fibra muscular (“potenciales dobles”)¹¹² que cuando estudiamos el *jitter* entre el estímulo y su potencial de acción evocado, aunque también puede ocurrir con menor frecuencia¹¹⁹ (Figura 28).

4. MIASTENIA GRAVIS

Las enfermedades más frecuentes que provocan la alteración de la transmisión neuromuscular son las de tipo autoinmune: Miastenia Gravis (alteración autoinmune en la membrana postsináptica) y Síndrome Miasteniforme de Lambert-Eaton (alteración autoinmune en la membrana presináptica).

Sin embargo, existen otras situaciones¹²⁵ que interfieren la transmisión neuromuscular; generalmente secundarias a la acción de agentes externos como algunos *fármacos* (antibióticos aminoglucósidos y los bloqueantes de los canales del calcio), *toxinas* (el veneno de algunas arañas y de algunos insectos actúan tanto a nivel presináptico como postsináptico en la placa motora o la toxina botulínica que interfiere la liberación de acetilcolina) o *tóxicos* (los insecticidas organofosforados bloquean la metabolización de la acetilcolina en la placa motora).

Además, existen defectos congénitos de la transmisión neuromuscular¹²⁶. Estos síndromes miasténicos congénitos son trastornos hereditarios de la transmisión neuromuscular en los que el margen de seguridad de la placa motora se altera por uno o varios de los siguientes mecanismos^{127,128}: alteración de la liberación cuántica, del tamaño de los cuantos y / o de la eficacia cuántica.

La miastenia gravis es una enfermedad neuromuscular autoinmune dependiente de linfocitos T y mediada por linfocitos B con producción de anticuerpos circulantes contra los receptores de acetilcolina. En la miastenia gravis, los responsables del fallo de la transmisión neuromuscular son los anticuerpos dirigidos contra los receptores nicotínicos de acetilcolina de la membrana postsináptica de la unión neuromuscular¹²⁹, que hacen que disminuya el número de estos receptores en la placa motora, originando las alteraciones clínicas y neurofisiológicas de la enfermedad.

En la patogénia de la Miastenia Gravis intervienen trastornos funcionales de los canales iónicos¹³⁰, sobretodo del ión calcio, ya que la liberación de acetilcolina es calciodependiente.

4.1. EPIDEMIOLOGÍA

La Miastenia Gravis se encuentra en el grupo de enfermedades neurológicas menos comunes, aunque es el trastorno más frecuente de la unión neuromuscular¹⁶, con una incidencia de 0,4 / 100.000 y una prevalencia que

varia entre 1/10.000 y 1/50.000^{131,132,133}. La incidencia en Europa es menor que la de Estados Unidos y la incidencia encontrada en los países del norte europeo es más baja que la encontrada en los países europeos del sur; existe una incidencia muy similar en el norte de Italia y Croacia¹³⁴. En la isla de la Palma, en España, se ha encontrado una prevalencia alta¹³⁵ (8,58/100.000 habitantes); que es mayor que la Europea aunque menor que la estadounidense¹³³.

La enfermedad es más frecuente en la mujer que en el hombre¹³⁶ (2: 1 a 3: 2 en la relación mujer / hombre). La incidencia máxima se da en la mujer en la tercera década de la vida (30-34 años), en el hombre entre la cuarta y la sexta y se iguala en la presentación tardía, por encima de la séptima década (70-74 años)¹³⁷.

Tiene una mortalidad de alrededor del 5% aunque en la mayoría de los casos hay una remisión clínica¹³⁸, sobre todo si la edad en el momento del diagnóstico es menor de 50 años y si se realiza una timectomía precoz¹³⁹, aunque tanto la técnica empleada para la timectomía como el momento adecuado para realizarla está en discusión permanente en la actualidad¹⁴⁰. La enfermedad es más grave en pacientes con edad avanzada porque, a mayor edad mayor asociación a timomas y enfermedades relacionadas con el envejecimiento, por lo tanto con mal pronóstico y aumento de la mortalidad¹⁴¹.

A pesar de la mejoría en el tratamiento de la enfermedad la tasa de mortalidad no ha variado en los últimos 50 años¹⁴². Aunque no existen estudios comparativos de los diferentes tratamientos en los distintos grados de la enfermedad, por ejemplo entre miastenia gravis ocular y generalizada.

Hay algunos autores que encuentran un aumento de la prevalencia de esta enfermedad que, sin embargo, parece deberse a un aumento de la vida media de la población y un diagnóstico más acertado en el anciano^{132,143}.

El sexo, la raza, la edad de comienzo y la localización geográfica de los pacientes son variables muy importantes en la respuesta al tratamiento y es imprescindible en la evaluación sistematizada de un tratamiento^{144,145}.

4.2. RASGO CLÍNICO CARACTERÍSTICO: DEBILIDAD MUSCULAR MIASTÉNICA.

El rasgo característico que define a la enfermedad es el desencadenamiento o aumento de la debilidad muscular al realizar un ejercicio repetido o al mantener una contracción de forma sostenida. Este fenómeno se le denomina "fatigabilidad" para diferenciarlo de la fatiga¹³⁶. Esta fatigabilidad

precoz, que aparece en los músculos esqueléticos voluntarios sometidos a esfuerzos repetitivos y/o mantenidos, se recupera tras el cese del ejercicio total o parcialmente y tras un periodo de reposo mas o menos largo.

La variabilidad de la fuerza en el tiempo es otra característica de la fatigabilidad¹⁴⁶, pueden producirse variaciones de día a día e incluso de hora en hora, aunque la mayoría de los pacientes tiene un empeoramiento a lo largo del día (vespertino).

Hay que destacar la ausencia de sistematización neurológica (central o periférica) y de otros signos neurológicos acompañantes en la debilidad muscular miasténica¹⁴⁷.

La enfermedad se inicia de forma gradual y el momento del inicio puede ser difícil de precisar¹⁶. En la fase inicial de la enfermedad los síntomas oculares extrínsecos son los más frecuentes (50–64%). Les siguen en frecuencia los síntomas orofaríngeo (12–30 %), los síntomas de extremidades (9 –20%) y los cervicales (3%)¹⁴⁸.

Durante el curso de la enfermedad la sintomatología clínica específica en cada paciente y en cada momento evolutivo puede tener un patrón de distribución diferente relacionado con los músculos que estén involucrados y el grado de fatigabilidad que presenten.

Los síntomas debidos a la afectación de la musculatura ocular extrínseca (ptosis palpebral uni o bilateral, diplopía y oftalmoplejía) llegan a aparecer en un 80-92% de los casos a lo largo de la evolución¹⁴⁶ (Figura 29). En las diferentes series publicadas los síntomas orofaríngeos^{136,138,148,149} se han observado como afectación facial en un 70-80%, masticatoria en un 52–90%, fonatoria en un 61–90%, y deglutoria en un 63–90%; la afectación de la musculatura cervical se ha observado hasta en un 90% de los pacientes. La afectación de músculos proximales de extremidades superiores se ha detectado entre un 80–90% de los pacientes, la de los músculos distales de las extremidades superiores entre un 60 – 70%, la de los músculos proximales de extremidades inferiores en un 70–80% y la de los músculos distales de extremidades inferiores en un 50–60%.

La debilidad de los músculos respiratorios origina disnea inspiratoria si afecta exclusivamente al diafragma y espiratoria si afecta mayormente a músculos intercostales y abdominales y se ha observado en un 33% de los pacientes a lo largo de su evolución clínica. La incontinencia esfinteriana puede presentarse como manifestación inicial de la enfermedad o asociada a crisis miasténica, aunque esta alteración es extremadamente rara¹⁵⁰.

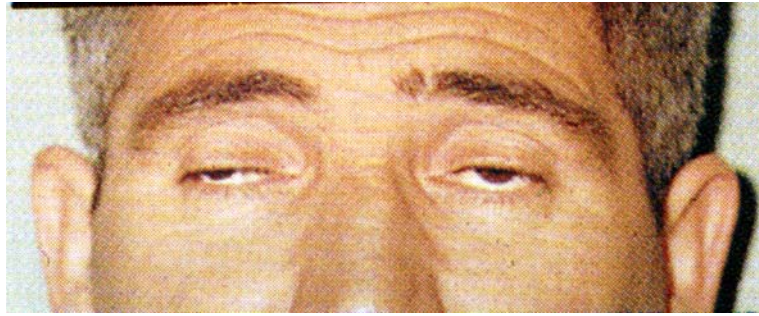


Figura 29. Paciente con Miastenia Gravis Ocular, que presenta ptosis palpebral bilateral de predominio derecho y un discreto estrabismo divergente.

Las fluctuaciones de la enfermedad y la variabilidad de los grupos musculares afectados hacen extremadamente difícil la clasificación de estos pacientes. La *clasificación clínica* propuesta por Osserman^{151,149} sigue siendo mayoritariamente aceptada y es básicamente la siguiente:

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

- Grupo I: Miastenia Ocular. Es una forma localizada de la enfermedad, que se caracteriza fundamentalmente por ptosis y diplopía (15–20 % de los pacientes miasténicos).
- Grupo IIA: Miastenia Generalizada Leve. De comienzo lento, a menudo ocular, que se extiende gradualmente a musculatura bulbar y esquelética, respetando los músculos respiratorios (30% de los pacientes).
- Grupo IIB: Miastenia Generalizada Moderada. Con mayor afectación de la musculatura esquelética y bulbar que la anterior, respetando los músculos respiratorios (25% de los pacientes).
- Grupo III: Miastenia Aguda Fulminante. Comienzo rápido y con afectación precoz e intensa de la musculatura bulbar, esquelética y respiratoria (15% de los pacientes).

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

B. Miastenia Infantil ¹⁵² (10% de los pacientes miasténicos)

- Miastenia Neonatal: Es autolimitada y desaparece alrededor de las 6 semanas de vida y se presenta en el 12% de los niños nacidos de madres con miastenia autoinmune.
- Miastenia Congénita: Grupo de Síndromes genéticamente determinados ^{126,127,128}.

La mayoría de las clasificaciones clínicas vigentes son modificaciones de la clasificación de Osserman, que incluye términos que pueden interpretarse de diferente forma por neurólogos clínicos experimentados, como son “ miastenia aguda fulminante” o “ miastenia grave tardía”. En general, cualquier clasificación tiene una utilización subjetiva por parte del médico, lo que para unos puede tener una intensidad moderada para otros puede ser severa. Recientemente la “Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America” ha elaborado una nueva clasificación¹⁴⁰, que recomienda utilizar internacionalmente con el fin de que los diferentes grupos de pacientes sean uniformes y se pueda evaluar, así mismo, la respuesta a los diferentes tratamientos.

Esta clasificación es la siguiente:

A. Tipo I

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

B. Tipo II

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

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

C. Tipo III

- Debilidad moderada que afecta a otros músculos además de los oculares
- Puede existir debilidad de cualquier severidad en los músculos oculares.
- IIIa: Afecta predominantemente a musculatura axial o de extremidades o a ambas. Puede existir afectación menor de la musculatura orofaríngea.
- IIIb: Afectación predominante de musculatura orofaríngea, respiratoria o ambas. Puede existir menor o igual afectación de musculatura axial, de extremidades o ambas.

D. Tipo IV

- Debilidad severa que afecta a otros músculos además de los oculares
- Puede existir debilidad de cualquier severidad en los músculos oculares.
- IVa: Afecta predominantemente a musculatura axial o de extremidades o ambas. Puede existir afectación menor de la musculatura orofaríngea.
- IVb: Afectación predominante de musculatura orofaríngea, respiratoria o ambas. Puede existir menor o igual afectación de musculatura axial, de extremidades o ambas.

E. Tipo V

- Definida por la intubación con o sin ventilación mecánica, excepto empleada de rutina en el manejo postoperatorio.
- El uso de tubo nutricio para alimentación coloca al paciente en el tipo IVb

4. 3. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

El diagnóstico de la enfermedad¹⁵³ se fundamenta en la sintomatología clínica, y la presentación de, al menos, una de estas características: mejoría

tras el test de tensilon (cloruro de edrofonio), presencia en el suero de anticuerpos anti-receptor de acetilcolina (AcR-Ach) y alteraciones neurofisiológicas de la transmisión neuromuscular. Algunos autores consideran los estudios neurofisiológicos opcionales en aquellos pacientes que presenten una sintomatología y una evolución característica. La Miastenia Gravis es diagnosticada en estadios más precoces y es mejor reconocida cuando el paciente acude en la primera visita a un médico especialista en neurología que a médicos de otras especialidades¹⁵⁴.

4.3.1. HISTORIA CLÍNICA Y EXPLORACIÓN FÍSICA.

Como en otras enfermedades neurológicas la historia clínica, la exploración del paciente y la observación de la evolución de los distintos signos neurológicos es el mejor test diagnóstico¹⁵⁵. El examen físico excluirá otros síntomas sugerentes de otras enfermedades neurológicas. Siempre debe incluir tests de fatigabilidad clínica.

4.3.2. PRUEBAS FARMACOLÓGICAS.

La primera prueba diagnóstica se realiza con el cloruro de edrofonio endovenoso: *test de Tensilon* (Figura 30). La dosis inicial es de 1mgr, seguida de 2, 3 y 5 mgr. en intervalos de 3 a 5 minutos. Se aconseja realizar la prueba en condiciones de doble ciego con la administración de una solución fisiológica como placebo¹³¹. Es conveniente que el test lo realicen dos personas conjuntamente: una que inyecte y otra que observe¹⁴⁶. Se debe disponer de una jeringa con atropina para poder contrarrestar los posibles efectos secundarios no deseados, como los gastrointestinales o menos frecuentes como la bradicardia o la hipotensión.

La prueba de tensilon debe realizarse con mucho cuidado en pacientes con asma o arritmias cardíacas. La valoración de la respuesta debe realizarse en músculos suficientemente afectados y deben valorarse respuestas objetivas, medibles, no mejorías subjetivas por parte del paciente¹⁵⁵. Tiene una sensibilidad entre un 80-90% de los casos¹⁵⁶; aunque se han detectado falsos positivos en pacientes con enfermedad de motoneurona, síndrome de Guillain-Barré, síndrome miasténico, botulismo, tumores de hipófisis y neuropatías oculares diabéticas^{131,146,157}.



Figura 30. El mismo paciente con Miastenia Gravis Ocular de la Fig. 29 tras el test de Tensilon, en el que se aprecia disminución de la ptosis.

4.3.3. ESTUDIOS INMUNOLÓGICOS.

La presencia de *anticuerpos contra receptores de acetilcolina* en pacientes con clínica compatible confirma el diagnóstico. Los anticuerpos interfieren con la transmisión sináptica, disminuyendo el número de receptores de acetilcolina y/o impidiendo la interacción entre la acetilcolina y el receptor. Como consecuencia se produce una alteración de la transmisión entre la motoneurona colinérgica y el músculo esquelético, que se traduce en debilidad y fatigabilidad muscular¹⁵⁸.

El nivel de anticuerpos no se relaciona con la intensidad del cuadro clínico, aunque una disminución de anticuerpos circulantes produce una mejoría clínica en un paciente determinado.

Los anticuerpos están presentes en un 73-85% de los pacientes con miastenia gravis generalizada¹⁵⁹. No todos los pacientes tienen anticuerpos circulantes en sangre periférica (los resultados son negativos entre un 15–25 % de los pacientes) presumiblemente por su localización preferente en las uniones neuromusculares¹⁵⁵.

En estos casos la enfermedad no suele ser generalizada y en el curso de la enfermedad pueden detectarse. Se han encontrado falsos positivos en raros pacientes con lupus eritematoso y en algunos pacientes con enfermedades hepáticas autoinmunes, neuropatías inflamatorias, esclerosis lateral amiotrófica,

artritis reumatoide, en artritis que han recibido tratamiento con penicilamina y en pacientes con timoma sin miastenia gravis^{41,155}. Se han descrito también falsos positivos en pacientes que han recibido bloqueantes neuromusculares como parte de un proceso quirúrgico 48 horas antes de la determinación⁴¹.

Es posible transferir la enfermedad a animales experimentales, administrándoles suero de pacientes con miastenia gravis cuando tienen títulos elevados de anticuerpos¹⁶⁰. En la miastenia gravis experimental se ha comprobado que la respuesta patogénica de los anticuerpos contra el receptor de acetilcolina es dependiente de células T^{161,162}.

La respuesta autoinmune humoral, en estos pacientes, es policlonal y heterogénea. La disminución de los receptores se produce por tres tipos diferentes de anticuerpos^{129,163,164,165}.

1. *De ligadura*: Los anticuerpos disminuyen el número de receptores de acetilcolina. Se produce una mayor *degradación de los receptores* por la unión bivalente de inmunoglobulina G (cross-linking) en el área inmunogénica principal, localizada en los aminoácidos 67-70. Cada inmunoglobulina G se une a dos receptores diferentes, produciéndose una redistribución de los receptores, que conlleva un aumento de la endocitosis y la lisis de los mismos.
2. *Bloqueantes*: La unión de la inmunoglobulina G con los receptores en la zona inmunogénica principal cambia la configuración de la cadena alfa y oculta la zona de los aminoácidos 192-193, que ya no pueden unirse a la acetilcolina que hay en el espacio sináptico.
3. *Moduladores*: provocan la fijación del complemento (C5-9b) en la membrana muscular, con aplanamiento y simplificación de la placa muscular.

El conocimiento de los mecanismos básicos inmunitarios en la patogénia de la miastenia gravis permite el tratamiento de esta enfermedad produciendo una inmunosupresión generalizada (inhibición global del sistema inmune) o selectiva (inhibición de los mecanismos intrínsecos inmunológicos) e incluso se está ensayando el tratamiento mediante administración oral de autoantígenos (inmunoterapia antígeno específica) en la miastenia gravis experimental^{163,165}.

Estos anticuerpos no se encuentran elevados en formas congénitas de miastenia gravis y muy raramente en el síndrome de Lambert-Eaton^{41,166}.

El método de elección para la determinación de los anticuerpos antireceptor de acetilcolina es el radioinmunoanálisis¹⁶⁴.

El 10 % de los pacientes diagnosticados de miastenia gravis tienen asociada otra enfermedad autoinmune¹⁶⁵. La más frecuente es la enfermedad tiroidea, sobre todo la tirotoxicosis (5 %). Otras son: lupus eritematoso, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren, enfermedad mixta del colágeno, polimiositis, anemia perniciosa, pancitopenia o trombopenia; más raramente una neoplasia no tímica¹⁶⁷. Un 30% de los pacientes diagnosticados de miastenia gravis tienen un familiar materno con alguna enfermedad autoinmune.

Se han descrito en pacientes con miastenia gravis adquirida (aproximadamente en un 30%)⁴¹, anticuerpos anticardiolipina y anticuerpos anti-fibra muscular estriada. En estos últimos se asocia en un 84% a la presencia de timoma y en un 50% de pacientes sin timoma pero con inicio anterior a los 40 años.

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

4.3.4. OTROS ESTUDIOS.

Se recomienda la realización de estudios de imagen (CT, RMN, Tomografías, etc.) de la región mediastínica para la evaluación de alteraciones tímicas¹³¹. Hay que realizar analítica general, hormonas tiroideas, pruebas funcionales respiratorias y estudios inmunológicos adecuados para descartar otras enfermedades autoinmunes.

4.3.5. ESTUDIOS NEUROFISIOLÓGICOS: RESUMEN DE LOS HALLAZGOS

Los estudios de **estimulación repetitiva** están mas alterados cuando se exploran músculos proximales^{8,61} o se realizan test de activación en músculos distales^{27,66}. Los hallazgos más característicos son: disminución de la amplitud del tercero, cuarto o quinto potencial a frecuencias bajas (2-5 Hz) y aumento del decremento en la fase de agotamiento posterior a la activación⁵², menos característico es el aumento de la primera respuesta con menor decremento en

el periodo de facilitación post-tetánica que siempre se relaciona con la amplitud del potencial basal. En la miastenia gravis generalizada las alteraciones encontradas en los estudios de estimulación repetitiva pueden llegar hasta un 70-77%^{15,41,55,131,159,168}, sobretodo si se realizan estudios en músculos proximales, con técnicas de activación como la isquemia y se mantiene la temperatura constante durante la realización del test.

Es evidente que el estudio "in situ" de las placas motoras, mediante los **estudios de fibra aislada**, mejora el rendimiento diagnóstico en la miastenia gravis^{15,20,29,41,55,87,88}, ya que para que la amplitud del potencial evocado sufra una reducción valorable en estímulos sucesivos (test de estimulación repetitiva), es necesario que se produzca un bloqueo del impulso en más del 15% de las placas motoras⁵⁶.

La superioridad de los estudios de fibra aislada sobre las otras técnicas neurofisiológicas es incuestionable en formas leves de la enfermedad^{168,169}, incluso en detectar trastornos subclínicos o en determinar, que la extensión de la enfermedad es mayor que lo que la exploración clínica sugiere. Esta mayor sensibilidad esta limitada por una menor especificidad⁸⁷, ya que se han encontrado alteraciones de los estudios de fibra aislada en enfermedades nerviosas^{109,110} y musculares¹¹⁷. Siempre que se sospeche una de estas enfermedades habrá que realizar otros estudios neurofisiológicos para descartarlas mientras que un estudio de fibra aislada normal descarta la alteración de la transmisión neuromuscular como causa en una enfermedad que curse con debilidad⁸⁸.

Además las medidas seriadas del *jitter* son útiles como constatación y apoyo de la progresión de la enfermedad o de la mejoría clínica. Variaciones iguales o superiores al 10% del *jitter* medio se correlacionan con mejoría o empeoramiento de la enfermedad en el 60-80% de los pacientes⁹³. También se ha constatado muy buena correlación entre la debilidad clínica y la incidencia de placas musculares con bloqueos neuromusculares⁶⁰ en los estudios de fibra aislada.

Según las distintas series publicadas el rendimiento diagnóstico de los estudios de fibra aislada en la miastenia gravis generalizada, tanto en sus formas leves como en las graves, es muy alto; varia 60-99%^{15,41,55,131,159,168}. Incluso algunas series objetivan estudios de fibra aislada patológicos en el 97% de pacientes con anticuerpos antireceptor de acetilcolina negativos y en el 89% de los pacientes con estudios de estimulación repetitiva negativos¹⁵⁹.

Hay pocos trabajos que comparen el rendimiento diagnóstico de los estudios de fibra aislada con activación voluntaria y con activación eléctrica y en la practica ambas técnicas se utilizan para el diagnóstico de Miastenia Gravis con buenos resultados. Es evidente que los estudios de fibra aislada con estimulación eléctrica presentan ventajas en la adquisición de los datos (más rápida) y en la escasa colaboración del paciente necesaria para realizar el estudio^{119,123}. Además, se estudia una transmisión neuromuscular aislada y se elimina el efecto de la velocidad de recuperación de la fibra muscular existente en los estudios voluntarios^{49,87}.

Cuando se compara la sensibilidad de ambas técnicas no se encuentran datos estadísticamente significativos¹⁷⁰, sin embargo el porcentaje de alteración por encima de los valores normales, es mayor en los estudios con activación voluntaria que se atribuyen a una sobreestimación secundaria al estudio del jitter en dos placas motoras¹⁷¹. Esta diferencia entre las dos técnicas también puede explicarse por la diferente población de unidades motoras estimuladas por cada método. La activación eléctrica estimula unidades motoras grandes y pequeñas y la activación voluntaria es más selectiva para unidades pequeñas^{87,123}, es posible que las unidades motoras grandes tengan un factor de seguridad más alto con mayor concentración de receptores postsinápticos¹⁷⁰.

Algunos autores consideran los estudios neurofisiológicos opcionales en pacientes con sintomatología clínica muy clara y estudios inmunológicos positivos pero imprescindibles cuando la sintomatología clínica no lo es tanto y los estudios inmunológicos son negativos¹⁵⁵; aunque siempre valorando la clínica, la evolución y la respuesta al tratamiento de manera prioritaria.

4.4. MIASTENIA GRAVIS OCULAR: DIFICULTADES DIAGNÓSTICAS

En la Miastenia Gravis ocular (tipo I de la clasificación de Osserman¹⁴⁹) y en las fases tempranas de las formas generalizadas leves de miastenia gravis (tipos IIA y IIB de la clasificación de Osserman¹⁴⁹) la debilidad muscular puede estar limitada a la musculatura extrínseca ocular¹⁷². La Miastenia Gravis ocular puede aparecer localizada en un 50% de los casos aproximadamente para generalizarse, en el resto de los casos, en los dos años posteriores al comienzo de los síntomas iniciales¹⁷³.

La sintomatología característica, en un 75% de los pacientes, resulta de la afectación de los músculos extraoculares y esta constituida por ptosis y/o diplopia fluctuantes, que empeoran tras el ejercicio^{88,172}. La patogénia por la que

existe una afectación selectiva de la musculatura extraocular en la miastenia gravis no es conocida, se especula que es secundaria a la peculiar anatomía y fisiología de estos músculos, que al ser músculos de precisión tienen pocas fibras musculares en cada unidad motora¹⁷⁴.

Las unidades motoras del músculo orbicular de los párpados son pequeñas, aproximadamente 25 fibras musculares por unidad y con un predominio de las fibras tipo II y IIb (baja resistencia a la fatiga), sobretodo en la porción pretarsal (la parte más cercana a los márgenes de los párpados inferior y superior)¹⁷⁵. Histológicamente, sin embargo, la composición de fibras del músculo elevador del párpado superior¹⁷⁶ es semejante a la del resto de los músculos extraoculares en los que abundan las fibras musculares resistentes a la fatiga. En los músculos extraoculares de pacientes con miastenia gravis las fibras tónicas, que pertenecen a unidades motoras pequeñas, están más afectadas¹⁷⁷.

En los casos típicos la *historia clínica y la exploración* del paciente, asociadas, pueden ser diagnósticas por sí mismas. La historia clínica y la exploración no pueden utilizarse para la identificación de los pacientes con miastenia gravis ocular que pueden desarrollar una disfunción grave y que requerirán una terapia más agresiva desde el inicio¹⁷⁸. Generalmente el diagnóstico clínico de certeza de la enfermedad resulta complejo¹⁷⁹ por las siguientes razones:

- La alteración puede ser mínima o dudosa, como la ptosis fluctuante.
- La debilidad muscular de la musculatura ocular extrínseca puede ser muy pequeña, difícil de detectar o incluso no existir.
- Los síntomas pueden estar ausentes en el momento de la exploración, con lo que el diagnóstico se realizaría exclusivamente con la información obtenida de la historia clínica.

Algunos autores sostienen que, a pesar de todo lo expuesto, el diagnóstico clínico y la respuesta al tratamiento (siempre evaluados por un neurólogo experimentado) confirman el diagnóstico de sospecha^{155,156}, incluso en la miastenia gravis ocular.

En la mayoría de los casos el diagnóstico de certeza es muy dificultoso ya que no hay ningún test diagnóstico definitivo ("gold standard" o patrón oro) en los exámenes complementarios disponibles^{20,155,166,168}. Los tests para confirmar el diagnóstico clínico, que incluyen el test de tensilon, los anticuerpos antireceptor de acetilcolina, la estimulación repetitiva, los estudios de fibra

aislada (incluidos los realizados en músculo frontal), tienen una sensibilidad menor en la miastenia gravis ocular que en la miastenia gravis generalizada¹⁸⁰.

Un 20% de los pacientes con miastenia gravis ocular obtienen en el *test de tensilon* una respuesta negativa¹³¹. Aunque el test del edrofonio tiene una sensibilidad alta¹⁸¹, no es específico de la miastenia gravis^{146,155,156,157}. La valoración en pacientes con miastenia ocular cuyo síntoma principal es la ptosis resulta más objetivo; la mejoría está fundamentada en la disminución de la ptosis, que puede incluso ser medida. Mientras que la evaluación de la respuesta de este test en pacientes con diplopía o paresia de los movimientos oculares es más difícil y en muchas ocasiones esta respuesta es equívoca¹⁴⁶ debido a la subjetividad de la respuesta¹⁵⁶, basada en la mejoría referida por el paciente fundamentalmente. Las respuestas dudosas deben considerarse negativas.

En la miastenia gravis ocular los *anticuerpos anti-receptor de acetilcolina* son positivos en un 50-60%^{41,55} de los pacientes, de manera que si la prueba resulta positiva, el paciente sufre miastenia^{160,164,165,173}. Algunos autores sostienen que este test tiene una sensibilidad baja (25%), y con mucha variabilidad, aunque con una especificidad alta^{172, 179,182}.

En la miastenia gravis ocular la *estimulación repetitiva* es positiva en un 24-48%^{15,41,42,55,131,168,179} de los pacientes, que presentan una respuesta con patrón decreciente, siempre que se realice en musculatura proximal y/o tras isquemia. La realización de estos tests neurofisiológicos en músculos faciales, afectos clínicamente, aumenta la sensibilidad¹⁷³. Pero la estimulación del nervio facial resulta dolorosa, los músculos de la cara son prácticamente imposibles de inmovilizar, por lo tanto la colaboración del paciente es escasa^{15,41,55} y la evaluación resulta generalmente difícil por los artefactos que producen los movimientos del paciente que interfieren con la respuesta provocada por el estímulo eléctrico. Algunos autores aconsejan, para minimizar estos problemas, la estimulación del nervio accesorio y registro en la porción superior del músculo trapecio^{63,64}, se tolera mejor que la estimulación facial aunque también es difícil de inmovilizar. Algunos autores recomiendan realizar el test con el paciente sentado y agarrado a una mesa con los brazos extendidos para inmovilizar mejor el músculo trapecio^{41,55}.

El *estudio de fibra aislada* es el mejor método para la evaluación de las enfermedades que cursan con alteración de la transmisión neuromuscular^{15,20,29,87,88}. En la miastenia gravis ocular los *estudios de fibra aislada* son positivos en un 58%¹⁶⁴, cuando se estudian músculos de

extremidades. Para mejorar el rendimiento diagnóstico se realizan estudios de fibra aislada en musculatura facial (en músculos orbiculares de los párpados¹²² y de los labios¹⁷⁹, en músculo frontal^{168,169,183}, en el recto superior o en el músculo elevador del párpado¹⁷²) con activación voluntaria o eléctrica, que requiere menor colaboración por parte del paciente^{118,119}. Estos estudios aportan valiosa información aunque son técnicamente complejos.

La sensibilidad y la especificidad de los estudios de fibra aislada con activación voluntaria en el músculo frontal en pacientes con sospecha de Miastenia Gravis Ocular pueden mejorar cuando se utiliza como criterio de anomalía considerar patológico 8/20 pares con jitter aumentado¹⁶⁹.

También se aconsejan métodos que permitan el reanálisis posterior de los hallazgos en los estudios de fibra aislada para una correcta evaluación^{104,105,123,184}.

Entre un 50 y un 70% de los pacientes con miastenia gravis ocular pueden desarrollar distintos grados de generalización miasténica¹⁸⁰. Se ha tratado de identificar a los pacientes con miastenia gravis ocular que pueden desarrollar una generalización de la enfermedad, con una disfunción grave posterior, mediante estudios de fibra aislada en músculos de extremidades clínicamente no afectados. Sin embargo se ha constatado que un estudio de fibra aislada anómalo en estos músculos no tiene valor predictivo de una generalización grave posterior, pero un estudio de fibra aislado normal en músculos de extremidades está asociado con miastenia gravis ocular sin generalización posterior¹⁸⁵.

La ausencia de un verdadero “ gold standard “ o patrón oro en el diagnóstico de la miastenia gravis ocular se pone de manifiesto por la heterogeneidad de los distintos criterios diagnósticos en la literatura médica. Incluso en algunos trabajos publicados no aparecen especificados claramente estos criterios diagnósticos ni la metodología seguida. Hay pocos estudios en los que se comparen los parámetros utilizados para el diagnóstico de la miastenia gravis ocular: Algunos comparan los distintos test neurofisiológicos^{56,168}, otros los procedimientos diagnósticos (de laboratorio y neurofisiológico)^{20,41,55,179} y otros hacen estudios observacionales de casos y controles normales^{122,183}. Sin embargo estos trabajos ponen de manifiesto que los estudios de fibra aislada en musculatura facial tienen una sensibilidad alta en el diagnóstico de la miastenia gravis.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS

La exploración neurofisiológica con estudios de fibra aislada con estimulación eléctrica axonal en el músculo orbicular de los párpados en pacientes con Miastenia Gravis Ocular mejora el diagnóstico, puede predecir la evolución de la enfermedad, tiene un elevado valor pronóstico, mejorando los resultados de otras técnicas neurofisiológicas solas o asociadas con otros medios diagnósticos.

OBJETIVOS

I.- OBJETIVO GENERAL

Evaluar la efectividad diagnóstica de los estudios de fibra aislada con estimulación eléctrica axonal en el músculo orbicular de los párpados en pacientes con diagnóstico de sospecha de Miastenia Gravis Ocular utilizando como criterio de referencia (patrón de oro o “gold standard”) el diagnóstico neurológico de alta o final del paciente.

II.- OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Establecer la existencia de una correlación clínico-electromiográfica de fibra aislada (con estimulación eléctrica axonal).
2. Evaluar la necesidad de colaboración del paciente en una exploración mínimamente invasiva en uno de los músculos que se afecta precoz y frecuentemente en la Miastenia Gravis.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. DISEÑO: estudio transversal.

2. POBLACIÓN A ESTUDIO:

Muestra de 142 pacientes remitidos correlativamente en los últimos cinco años con sintomatología clínica exclusiva, o principalmente ocular (ptosis, diplopía, oftalmoplejía, etc.), a la sección de electromiografía del Servicio de Neurofisiología Clínica del Hospital Clínico San Carlos de Madrid, con la sospecha diagnóstica de Miastenia Gravis Ocular. No se incluyeron aquellos pacientes que presentaban sintomatología clara de Miastenia Gravis Generalizada o de otras patologías neurológicas concomitantes, incluyéndose sólo los pacientes que, además de la sintomatología ocular, presentaban fatiga muscular extrafacial subclínica (hallazgo en la exploración física) y/o sintomatología orofaríngea. Estos pacientes^{149,151} corresponderían a los grupos I y IIA de la clasificación de Osserman.

3. VARIABLES Y MÉTODO DE RECOGIDA DE VARIABLES

Las variables se han recogido mediante la información obtenida de la Historia Clínica, los hallazgos de la Exploración Física, los datos obtenidos de la Exploración Electromiográfica de fibra aislada, de los otros estudios neurofisiológicos y del diagnóstico final del paciente contenido en el informe de alta médica. Este diagnóstico era desconocido en el momento de la realización del estudio de fibra aislada y fue realizado por otro médico distinto al explorador.

3.1. FILIACIÓN

Sexo y edad en años.

3.2. HISTORIA CLÍNICA Y ANAMNESIS

Sintomatología ocular: ptosis palpebral (blefaroptosis o caída del párpado superior) y/o diplopía (visión doble de los objetos). Sintomatología orofaríngea: disfonía (trastorno de la fonación), disfagia (deglución difícil). Sintomatología esquelética: fatiga muscular (debilidad de un músculo o de un grupo muscular después de un ejercicio repetido) ocular o extrafacial subclínica. Antecedentes de enfermedad tiroidea (hipo o hipertiroidismo), enfermedad autoinmune o neoplásica.

3.3. EXPLORACIÓN FÍSICA

Comprobando la presencia de: ptosis palpebral (unilateral, bilateral o no objetivada), diplopía (horizontal, vertical o no objetivada), oftalmoplejía (parálisis de los músculos del ojo), blefaroespasmos (espasmo de los párpados, uni o bilateral), exoftalmos (exoftalmía o protrusión o proyección anormal del globo ocular), disfonía o disfagia. Si existen signos de fatiga muscular y si es exclusivamente ocular, generalizada subclínica o no se objetiva. Se realiza una exploración neurológica completa para el despistaje de otros signos sugestivos de otras patologías neurológicas concomitantes, que supondría la exclusión del paciente en esta serie.

3.4. EXPLORACIÓN ELECTROMIOGRÁFICA DE FIBRA AISLADA^{87,122}:

- Estudios de fibra aislada con estimulación eléctrica axonal en el músculo orbicular de los párpados, evaluando: El **MCD medio** (Media Consecutiva de las Diferencias absolutas de los intervalos inerpotencial en 100 estímulos realizados expresado en microsegundos (μs) del total de las fibras musculares estudiadas por músculo), considerando criterio de anormalidad un MCD medio superior a 20 μs . La presencia de **MCD individual aumentado**, en cada fibra muscular estudiada, (expresado en tanto por cien del total de las fibras musculares estudiadas), considerando como criterio de anormalidad un MCD individual superior a 30 μs y una frecuencia de presentación superior al 10% del total de las fibras musculares estudiadas. La presencia de **Bloqueos**, que se producen cuando el estímulo no alcanza el nivel crítico en alguna unión neuromuscular y la fibra muscular falla en descargar el potencial, con lo que desaparece el potencial evocado por el estímulo (expresado en tanto por cien del total de las fibras musculares estudiadas), utilizando como criterio de anormalidad la presencia de bloqueos, cualquiera que sea su número.
- Estudio de fibra aislada con estimulación eléctrica axonal en el músculo extensor del dedo índice, realizado sólo cuando el estudio de fibra aislada en el músculo orbicular de los párpados resultó patológico, valorando: el **MCD medio**, utilizando como criterio de anormalidad un MCD medio superior a 25 μs y la presencia de **MCD**

individual aumentado, utilizando como criterio de anormalidad un MCD individual superior a 40 μ sg con una frecuencia de presentación superior al 10% de las fibras musculares estudiadas y la presencia de **Bloqueos** (expresado en tanto por cien del total de las fibras musculares estudiadas), utilizando como criterio de anormalidad la presencia de bloqueos, cualquiera que sea su número.

- Elaboración del *diagnóstico del estudio de fibra aislada*, clasificándolos en cuatro grupos: Miastenia Gravis Ocular (MGO, tipo I de Osserman), Miastenia Gravis Generalizada subclínica (MGG, tipo IIA de Osserman), Normal o Alteraciones no concluyentes.

3.5. EXPLORACIÓN NEUROFISIOLÓGICA

Adecuada a cada caso, que incluiría electromiografía de aguja cuantificada en musculatura proximal y distal, análisis automatizado del patrón interferencial, electroneurografía convencional, estimulación repetitiva o estudios del reflejo de parpadeo para establecer *el diagnóstico neurofisiológico*, clasificándolos en cuatro grupos: MGO, MGG, Normales y patología no miasténica.

3.6. INFORME DEL ALTA DEL PACIENTE

El diagnóstico clínico neurológico final (gold standard), una vez realizadas todas las exploraciones complementarias adecuadas a cada caso, estudios de neuropatología, resonancia magnética, arteriografía, etc., clasificándolos en cuatro grupos: Miastenia Gravis Ocular (grupo I de la clasificación de Osserman), Miastenia Gravis Generalizada (grupo IIA de la clasificación de Osserman), Normales y patología no miasténica. Los criterios diagnósticos de la enfermedad miasténica se fundamentan en la sintomatología clínica, y la presentación de, al menos, una de estas características: mejoría tras el test de tensilon (cloruro de edrofonio), presencia en el suero de anticuerpos antireceptor de acetilcolina (AcR-Ach) y alteraciones neurofisiológicas de la transmisión neuromuscular.

4. PROTOCOLO PARA LA REALIZACIÓN DEL ESTUDIO DE FIBRA AISLADA ESTIMULADA EN EL MÚSCULO ORBICULAR DE LOS PÁRPADOS

Se ha utilizado un Electromiografo: Nicolet Viking, con electrodos de registro muscular de aguja de fibra aislada Bionic B-04 de 25 mmm, electrodos de estímulo (ánodo y cátodo) desechables de aguja monopulares 902-DMF25 de Oxford de 25 mm de longitud y 0,38 mm de diámetro y electrodo de tierra de banda CM-3 de 25 cm de Caesar, colocado en el brazo del paciente. En algunos casos electrodo de superficie adhesivo desechable Neuroline 720 10K colocado en región frontal como tierra cefálica supletoria (o exclusiva).

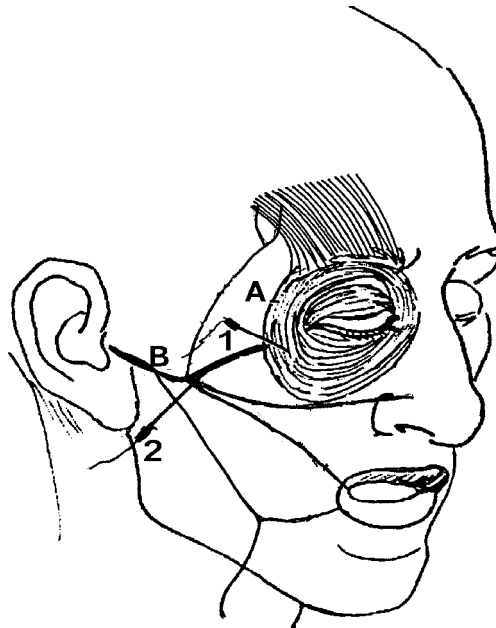


Figura 31. Esquema que muestra la colocación del electrodo de registro (1) en la porción orbital del músculo orbicular de los párpados (A) y del electrodo de estímulo (2) próximo a la rama superior del nervio facial (B).

4.1. PROCEDIMIENTO

La posición del paciente es en decúbito supino, manteniendo los ojos en posición neutra con la mirada al frente, instruyendo al paciente que debe estar relajado sin realizar contracciones voluntarias de los ojos durante la estimulación. Se coloca el electrodo de tierra de banda en el antebrazo del paciente o en su defecto un electrodo de tierra cefálico.

El electrodo de estímulo se coloca cercano a la rama motora superior del nervio facial ¹⁸⁶ (rama temporofacial) o en la rama palpebral, pero siempre antes

de la entrada en el músculo orbicular, para evitar la estimulación intramuscular, que alteraría los resultados (Figura 31).

Para la colocación del electrodo de estímulo se traza una línea imaginaria que una la región del trago con el extremo del reborde orbitario, a dos cm de éste y en dirección al trago, se inserta el electrodo activo (cátodo) y el electrodo indiferente (ánodo) a dos cm. de éste, comenzando a estimular a intensidades bajas (1–2 mA) hasta obtener contracciones musculares pequeñas en el músculo orbicular de los párpados (cuadrante lateral de la porción orbital), señal de que se ha encontrado la rama nerviosa facial para este músculo (Figura 32).

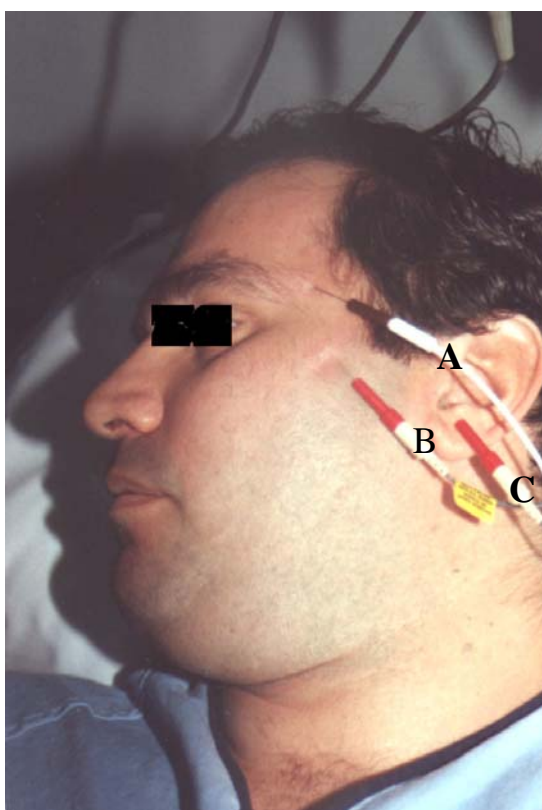


Figura 32. Colocación de los electrodos para la realización del estudio de fibra aislada estimulada en el músculo orbicular de los párpados. A: Electrodo de registro de fibra aislada en la porción orbital del músculo orbicular de los párpados. B: Electrodo de estímulo de aguja monopolar (cátodo) C: Electrodo indiferente de aguja monopolar (ánodo).

Para la colocación del electrodo de registro se localiza, mediante palpación del reborde orbitario, el músculo orbicular de los párpados (porción orbital), fijándonos en las contracciones musculares provocadas por la estimulación, insertando el electrodo de fibra aislada en esa zona. La punta del electrodo debe formar un ángulo entre 25-30 grados con la piel, en dirección

medial y hacia abajo¹⁸⁷. Se comprueba la correcta localización pidiéndole al paciente que cierre los ojos, con lo que veremos en la pantalla del electromiógrafo un aumento del reclutamiento muscular.

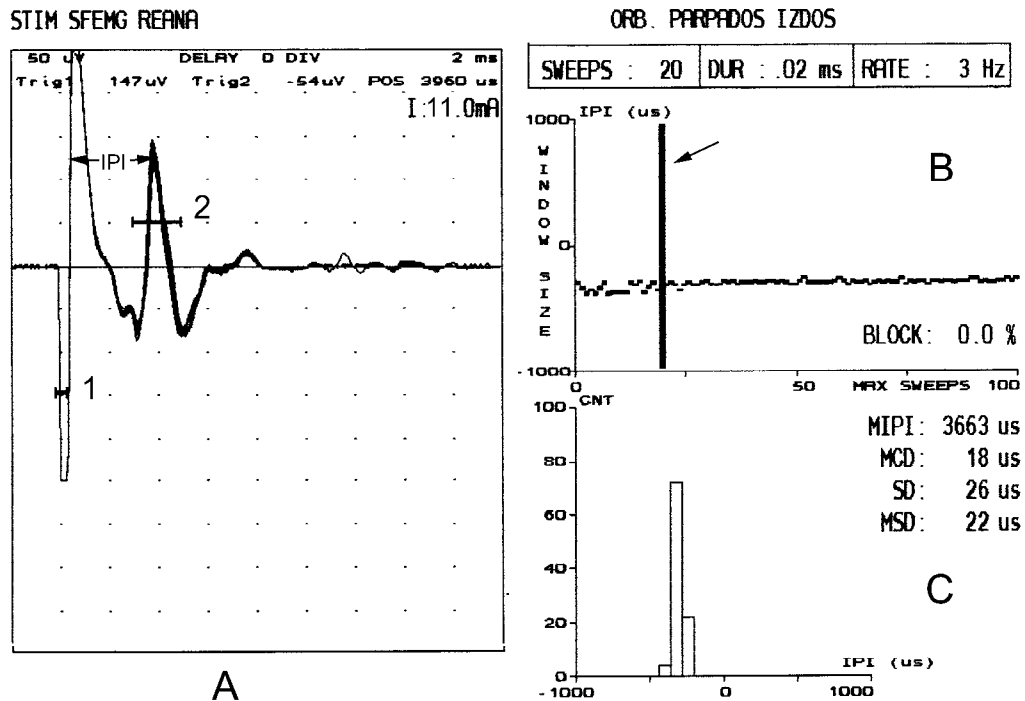


Figura 33. Estudio de fibra aislada con estimulación eléctrica axonal en el músculo orbicular de los párpados. A: Artefacto de estímulo con su correspondiente “trigger” (1) ajustado a la pendiente ascendente del mismo y potencial de fibra aislada con su correspondiente “trigger” (2); IPI: Intervalo interpotencial; I: Intensidad de estímulo. B: Representación gráfica en línea de puntos de las 100 descargas consecutivas. La barra vertical marcada con la flecha, indica el potencial de fibra aislada que se está analizando; C: Histograma de barras que muestra la distribución de los IPI. MIPI: Media de los intervalos interpotenciales; MCD: Media consecutiva de las descargas; SD: Desviación estándar; MSD: Media de las desviaciones estándar.

Se comienza a estimular y a continuación se ajusta el “trigger” del estímulo a la pendiente ascendente del mismo para fijarlo en pantalla (indica el inicio del tiempo a medir); cuando aparezca el potencial de fibra aislada se coloca su correspondiente “trigger” en la pendiente ascendente (indica el final del tiempo a medir), adecuando el tamaño de la “ventana” a las oscilaciones del potencial. Si no se ajusta correctamente el programa puede detectar falsos

bloqueos (Figura 33). Estos marcadores indican el inicio y el final del intervalo interpotencial (IPI).

Se comienza con el análisis de las cien descargas consecutivas. El sistema genera un histograma en puntos de los cien intervalos interpotencial y calcula automáticamente el MCD (media consecutiva de las descargas) y el tanto por cien de presencia de bloqueos. A continuación se realiza un reanálisis manual por el explorador para comprobar que la adquisición ha sido la correcta, comprobando la veracidad de los bloqueos, la adecuada disposición de la "ventana" y la ausencia de contracciones musculares voluntarias que pudieran artefactar la medida del MCD. El programa permite la evaluación individualizada de cada descarga pudiendo excluirse o incluirse en el análisis final de cada inserción. Si la adquisición no ha sido correcta, el sistema permite rechazar o excluir del análisis final toda la época completa o una época aislada.

Se mueve discretamente el electrodo de registro para obtener un nuevo potencial y se repiten los pasos anteriores. Estas operaciones se realizan entre 15 y 20 veces por músculo estudiado.

4.2. CONDICIONES DEL REGISTRO

- Filtros: 500 Hz–10 KHz
- Sensibilidad: 100 μ V (el programa permite modificaciones de la sensibilidad desde 1 μ V a 10 mV por división en pantalla).
- Base de tiempo: 0,5 ms (el programa permite modificaciones entre 0,2 a 5 ms por división en pantalla).
- "Delay" (tiempo de retraso en la aparición del artefacto de estímulo en pantalla): 3 divisiones (el programa permite modificaciones de 0 a 10 divisiones).
- Parámetros de los "Trigger" del estímulo y del potencial evocado: nivel de -100μ V y siempre en la pendiente ascendente.
- Duración de la "ventana" para la valoración de las oscilaciones del potencial de fibra aislada (jitter): 500 μ sg, (el programa permite variaciones de 50 a 5000 μ sg).
- Parámetros del estímulo: Duración: 0,01-0,02 msg; frecuencia: 3 Hz; descargas consecutivas: 100; intensidad de estímulo:

variable, entre 10-15 mA debe ser suficiente para obtener contracción muscular sin dolor.

5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO^{188,189}

Las variables cualitativas se presentan con su distribución de frecuencias. Las variables cuantitativas se resumen en su media, desviación estándar (DE), rango e intervalo de confianza al 95%. En todos los casos se comprobó la distribución de la variable frente a los modelos teóricos.

Se evaluó la asociación entre variables cualitativas con el test de χ^2 o prueba exacta de Fisher, en el caso de que más de un 25% de los esperados fueran menores de 5. En el caso de variables ordinales se contrastó la hipótesis de tendencia ordinal de proporciones. Se estimó la odds ratio junto a su intervalo de confianza al 95% según el método de Cornfield.

Se estimaron las curvas de rendimiento diagnóstico (COR) para determinar el punto discriminativo (máxima sensibilidad y máxima especificidad) de miastenia gravis ocular y la obtención de una prueba positiva. Se calcularon los índices de validez: sensibilidad, especificidad y cocientes de probabilidad positivo y negativo. Se compararon las curvas COR por métodos no paramétricos. En todos los casos se calcula el intervalo de confianza al 95%. Se estratificó por grupos de sujetos. La asociación se evaluó por el test de McNemar para datos apareados.

Se analizó el comportamiento de las variables cuantitativas por cada una de las variables independientes categorizadas mediante el test de la t de Student (en comparaciones de una variable con dos categorías, caso-referente) y/o el análisis de la variancia (ANOVA). Mediante esta técnica se han evaluado las diferencias de medias debido al efecto individual, o principal de cada factor y/o al efecto de sus interacciones.

Se ajustó un modelo de regresión logística, con el objeto de evaluar cual método diagnóstico era más predictor de miastenia gravis ocular. Este modelo permite identificar y evaluar la relación entre un conjunto de variables explicativas y la ocurrencia de un evento (mejoría de la recuperación funcional segmentaria).

Se evaluó la existencia de interacciones, introduciendo las variables independientes multiplicativas con pruebas de significación estadística y se mantienen en el modelo los términos de interacción estadísticamente significativos. Se presentan los "odds ratios" ajustados junto a sus intervalos de

confianza al 95%. En todos los casos se comprobó la distribución de la variable frente a los modelos teóricos y se contrastó la hipótesis de homogeneidad de variancias.

En todos los contrastes de hipótesis se rechazó la hipótesis nula con un error de tipo I o error α menor a 0.05.

El paquete informático utilizado para el análisis fue SPSS para Windows versión 9.0.

Los datos bibliográficos se han ordenado siguiendo las directrices revisadas del grupo de Vancouver ampliado, que actualmente forma el Comité Internacional de Revistas Médicas (ICMJE)¹⁹⁰.

RESULTADOS

1. DESCRIPCIÓN GENERAL DE LA MUESTRA

La muestra consta de 142 pacientes, distribuidos según el diagnóstico neurológico final (Gold Standard) en los siguientes grupos (Figura 34): Miastenia Gravis Ocular (tipo I de Osserman): 20 pacientes (14%), Miastenia Gravis Generalizada (tipo IIA de Osserman): 38 pacientes (27%) y no presentaron patología miasténica: 84 pacientes (59%), en este último grupo 20 pacientes (14%) no presentaron patología alguna (grupo de normales) y 64 pacientes (45%) patología no miasténica.

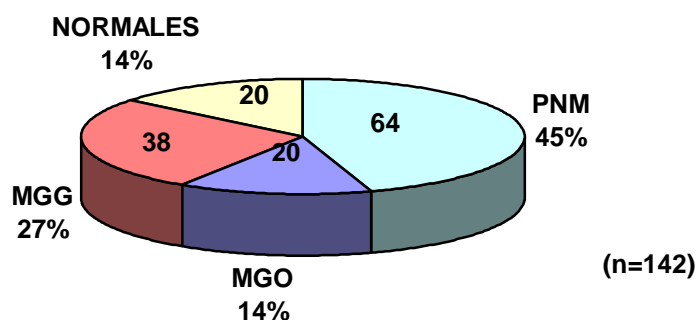


Figura 34: Distribución de pacientes según el diagnóstico. MGO: Miastenia Gravis Ocular. MGG: Miastenia Gravis Generalizada. PNM: Patología No Miasténica.

En el grupo de 64 pacientes (45%) con *patología no miasténica* (Figura 35-A) el diagnóstico de patología neurológica no miasténica se realizó en 51 pacientes (80%). El resto de los diagnósticos se distribuye como sigue: a 8 pacientes (12 %) se les diagnosticó de patología intrínseca ocular (estrabismo, miopía magna, etc.), a 3 pacientes (5%) un hipertiroidismo con exoftalmos, a un paciente (1,5%) se diagnosticó de un Síndrome de Romberg-Parry y a un paciente (1,5%) se diagnosticó de depresión.

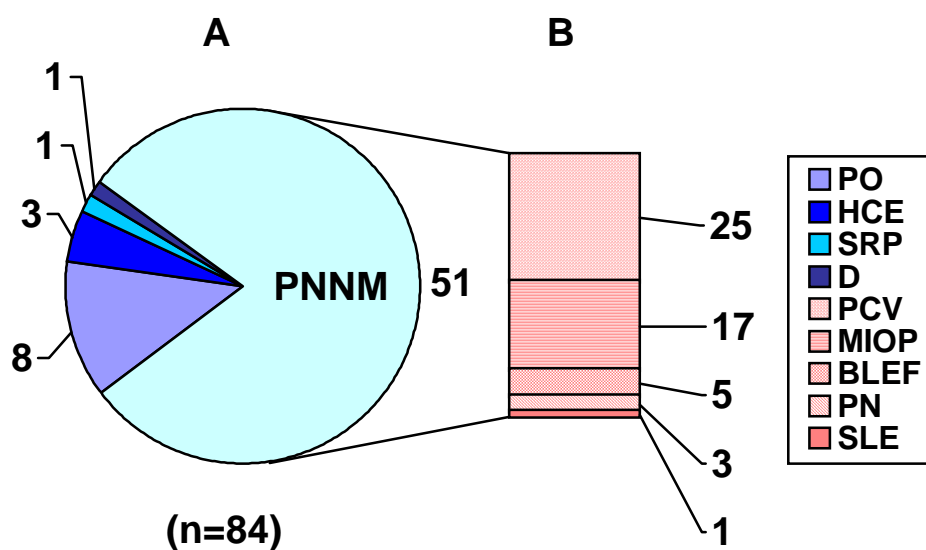


Figura 35: A : Distribución absoluta de pacientes por el diagnóstico en el grupo de pacientes con patología no miasténica. PO: Patología ocular. HCE: Hipertiroidismo con exoftalmos. SRP: Síndrome de Romberg-Parry. D: Depresión. **B:** PNNM: Patología Neurológica No Miasténica. PCV: Patología Cerebrovascular. MIOP: Miopatías. BLEF: Blefaroespasmos. PN: Patología Neurógena. SLE: Síndrome de Lambert-Eaton.

En el grupo de 51 pacientes con *patología neurológica no miasténica* (Figura 35-B) el diagnóstico más frecuente fue el de patología Cerebrovascular, realizado a 25 pacientes (49%), seguido por el de Miopatías realizado a 17 pacientes (33%), 12 de las cuales eran miopatías mitocondriales (que representa el 70% de todas las miopatías y el 23% de los pacientes con patología neurológica no miasténica), 5 pacientes (10%) presentaron un blefaroespasmos, 3 pacientes (6%) patología Neurógena (2 pacientes neuropatía periférica y 1 paciente con enfermedad de motoneurona). El diagnóstico de Síndrome de Lambert-Eaton se realizó en un paciente (2%).

La distribución de los 142 pacientes por el sexo es como sigue: 96 (68%) son mujeres y 46 (32%) son hombres (Figura 36).

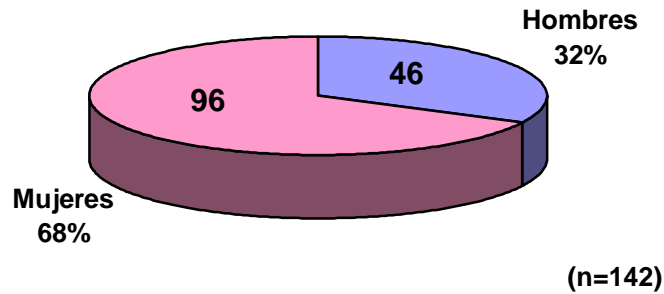


Figura 36: Distribución de pacientes según el sexo.

Existe un predominio de mujeres (Figura 37) en todos los grupos de pacientes: Miastenia Gravis Ocular (55%), Miastenia Gravis Generalizada (68%) y en el grupo de patologías no miasténicas (72%).

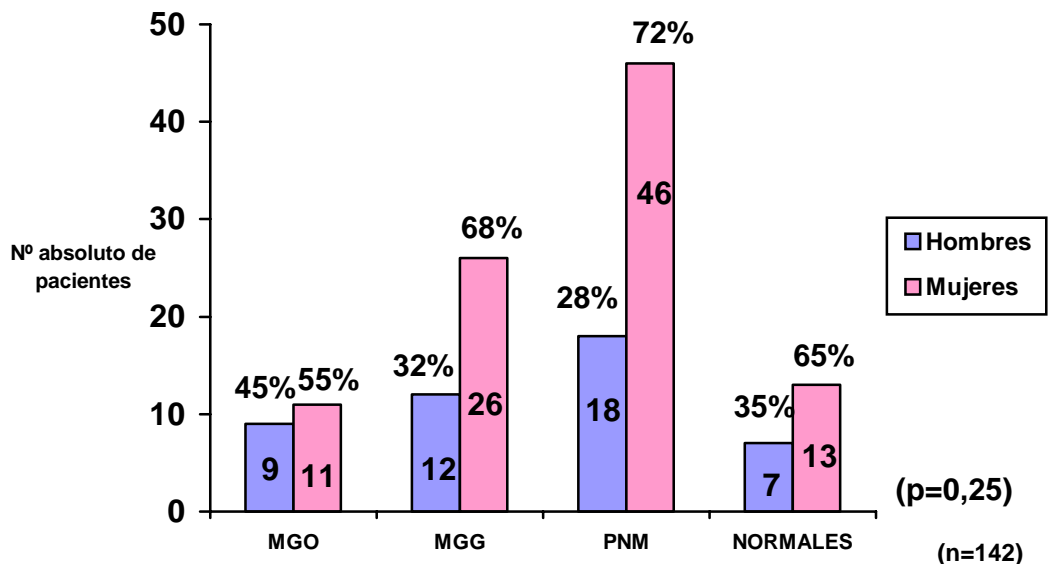


Figura 37: Distribución de pacientes según el sexo y el diagnóstico. MGO: Miastenia Gravis Ocular. MGG: Miastenia Gravis Generalizada. PNM: Patología No Miasténica.

La edad media es de 52 años con una edad mínima de 10 años y una edad máxima de 87 años (Tabla 3).

Tabla 3: Descripción de la edad

Edad	años
Edad mínima	10
Edad máxima	87
Edad media	52
Desviación típica	18,94

Ninguno de los pacientes tenía enfermedad autoinmune o neoplásica conocida en el momento de su inclusión en la muestra a estudio. Cuatro pacientes (2,8%) tenían antecedentes de hipertiroidismo y cuatro pacientes (2,8%) tenían antecedentes de hipotiroidismo.

2. RESULTADOS DE LA INFORMACIÓN OBTENIDA EN LA ANAMNESIS

El **síntoma ocular** (Figura 38) más frecuente fue la diplopía, que la referían 90 pacientes (63% del total de pacientes), distribuidos como sigue: Miastenia Gravis Ocular: 15 pacientes (17%); Miastenia Gravis Generalizada: 26 pacientes (29%); Normales: 13 pacientes (14%) y en el grupo de otras patologías: 36 pacientes (40%). El segundo síntoma en frecuencia fue la Ptosis, referida por 86 pacientes (61% del total), distribuidos como sigue: Miastenia Gravis Generalizada: 28 pacientes (33%); Miastenia Gravis Ocular: 9 pacientes (10%); Normales: 6 pacientes (7%) y en el grupo de otras patologías: 43 pacientes (50%), con una correlación positiva ($p = 0,003$).

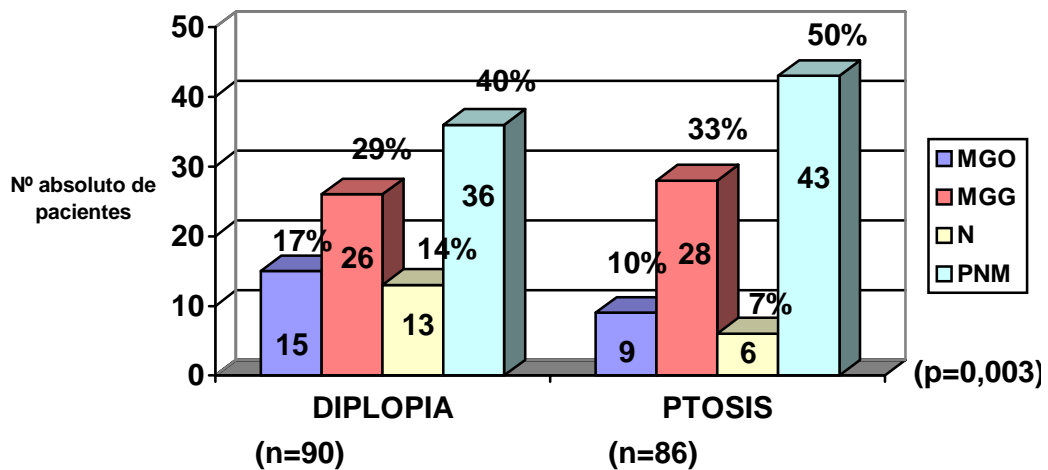


Figura 38: Sintomatología Ocular: MGO: Miastenia Gravis Ocular. MGG: Miastenia Gravis Generalizada. N: Normales. PNM: Patología No Miasténica.

El **síntoma orofaríngeo** (Figura 39) más frecuente fue la Disfonía, que la referían 24 pacientes (17% del total de pacientes); 17 (71%) de estos pacientes tenían Miastenia Gravis Generalizada. Los otros 7 pacientes (29%) el diagnóstico de salida fue normal en 3 pacientes (12,5%) y de otra patología no miasténica en 4 pacientes (16,5). Ningún paciente con Miastenia Gravis Ocular presentó disfonía ($p < 0,001$).

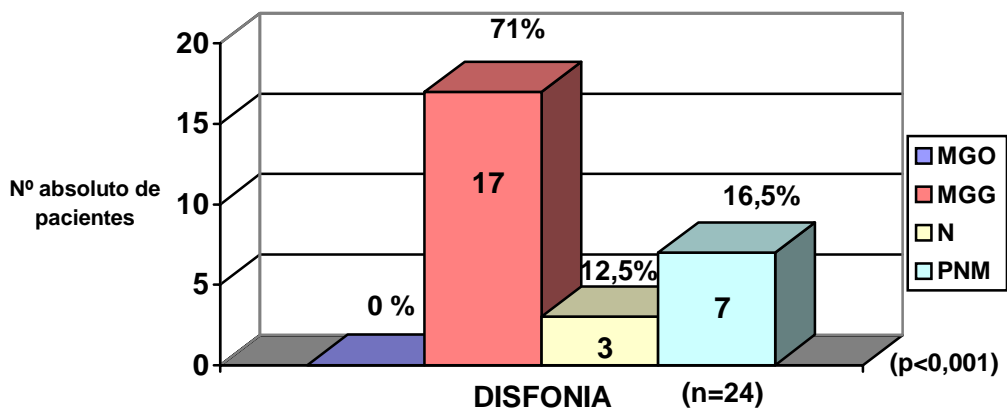


Figura 39: Sintomatología Orofaringea: Disfonía. MGO: Miastenia Gravis Ocular. MGG: Miastenia Gravis Generalizada. N: Normales. PNM: Patología No Miasténica.

El **síntoma esquelético** más frecuente fue la fatigabilidad miasténica ocular (Figura 40) que la referían 49 pacientes (34,5% del total de pacientes), distribuidos como sigue: Miastenia Gravis Ocular: 8 pacientes (16%); Miastenia Gravis Generalizada: 28 pacientes (57%); Normales: 4 pacientes (8%) y en el grupo de otras patologías: 9 pacientes (18%), con una correlación positiva ($p < 0,001$). Ningún paciente refería fatigabilidad generalizada (criterio de exclusión).

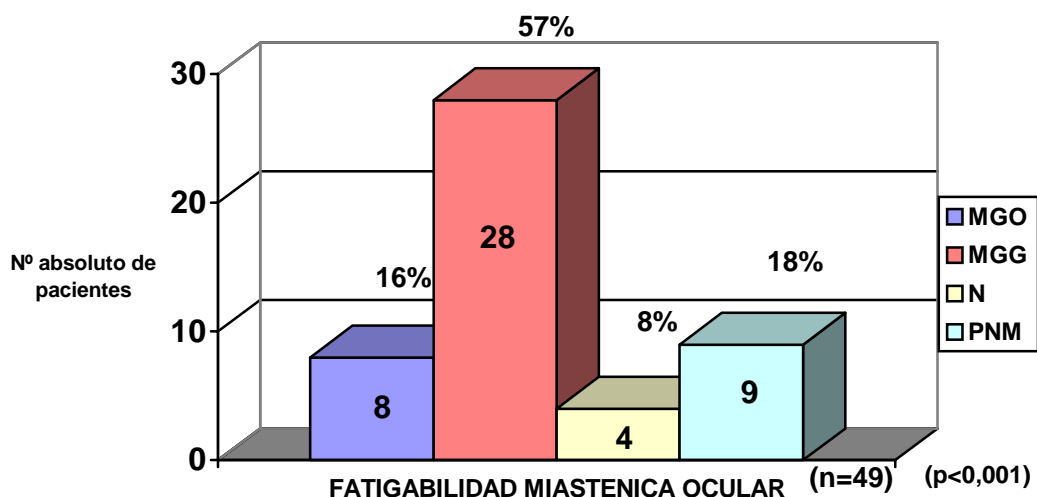


Figura 40: Fatigabilidad Miasténica Ocular. MGO: Miastenia Gravis Ocular. MGG: Miastenia Gravis Generalizada. N: Normales. PNM: Patología No Miasténica

3. RESULTADOS OBTENIDOS DE LA EXPLORACIÓN FÍSICA

En la **exploración ocular** se encontró ptosis en 69 pacientes, la distribución de la **ptosis** (Figura 41) es como sigue: Bilateral en 33 pacientes (23%), Unilateral en 36 pacientes (25%) y no se objetivó en 73 pacientes (51%).

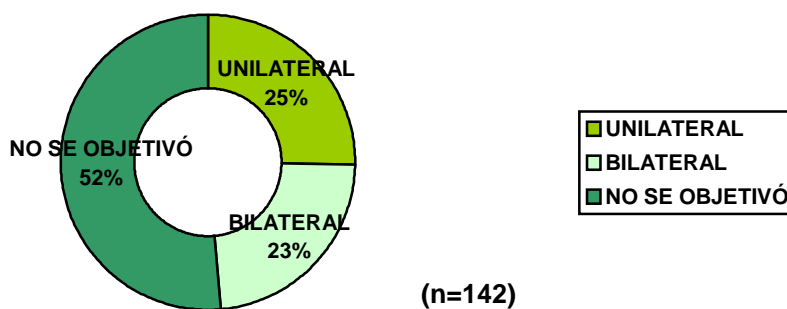


Figura 41: Exploración Ocular: Ptosis

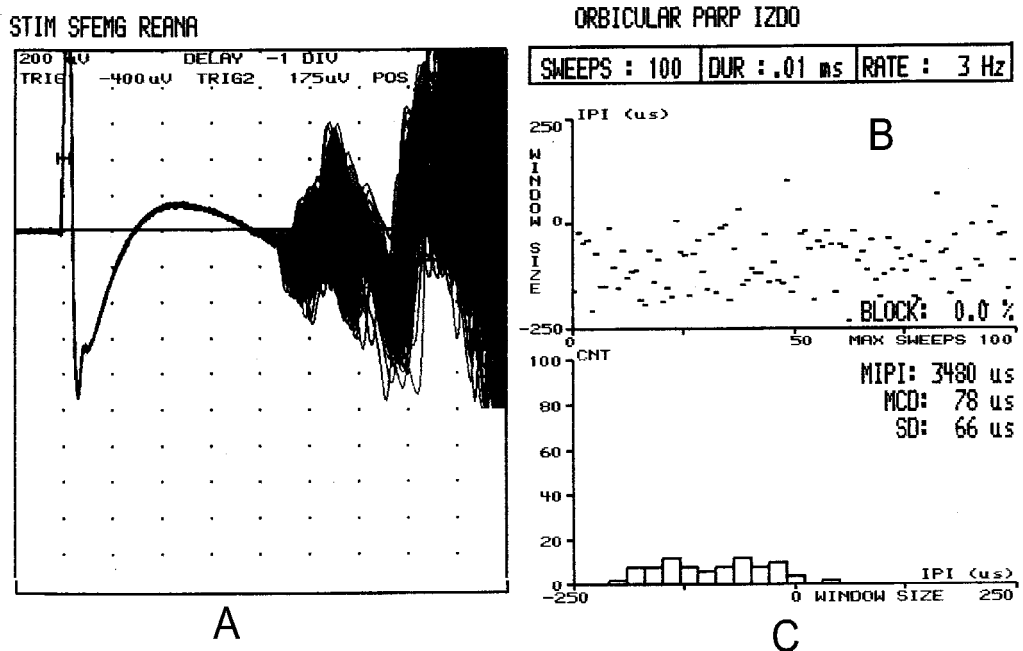


Figura 42. Estudio de fibra aislada con estimulación eléctrica axonal en el músculo orbicular de los párpados en el paciente número 70, mujer de 76 años con historia de 15 días de evolución de ptosis palpebral bilateral, dificultad para la deglución y disartria vespertina con fatigabilidad palpebral y sin fatigabilidad de extremidades. En la resonancia magnética nuclear mediastínica (posterior al estudio de fibra aislada) se objetivó la presencia de un timoma A: Sobreimposición de las 100 descargas consecutivas con sus correspondientes potenciales de fibra aislada. B: Representación gráfica de las 100 descargas consecutivas en forma de puntos en la que se observa una gran dispersión. C: Histograma de barras que muestra la distribución de los IPI. MIPI: Media de los intervalos interpotenciales; MCD: Media consecutiva de las descargas; SD: Desviación estándar. El MCD medio del músculo fue de 76 μ s (patológico) con el 100% de las inserciones estudiadas patológicas y un 27 % de bloqueos.

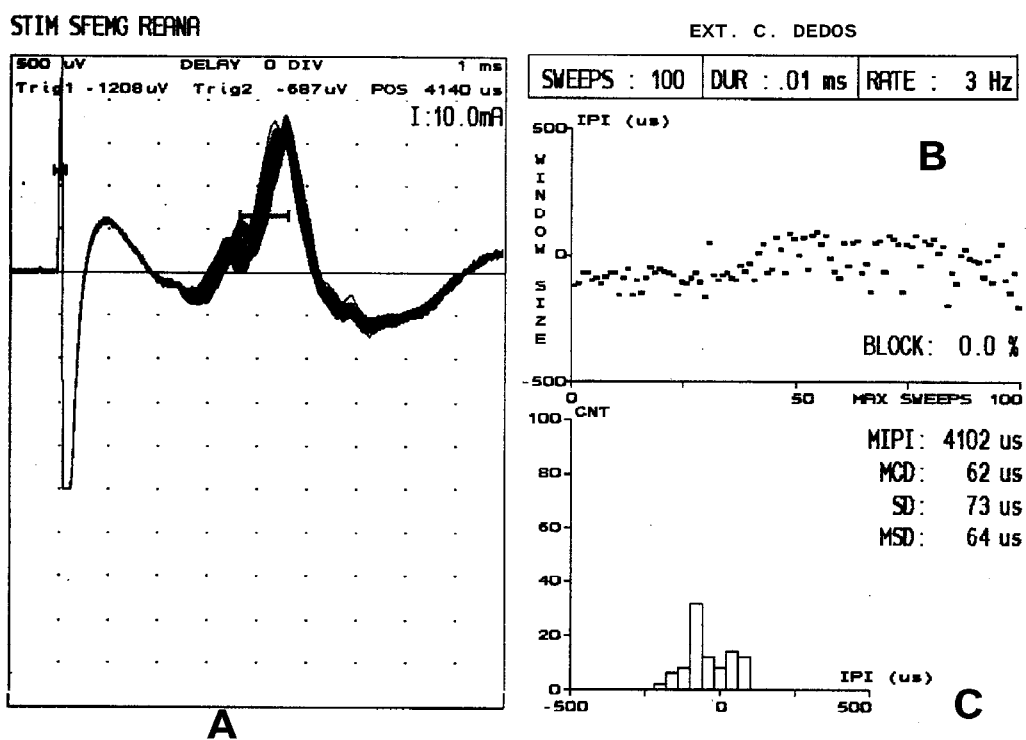


Figura 43. Estudio de fibra aislada con estimulación eléctrica axonal en el músculo extensor común de los dedos de la misma paciente que la Fig. 1 que demostró una generalización miasténica subclínica. A: Sobreimposición de las 100 descargas consecutivas con sus correspondientes potenciales de fibra aislada. B: Representación gráfica de las 100 descargas consecutivas en forma de puntos en la que se observa una gran dispersión. C: Histograma de barras que muestra la distribución de los IPI. MIPI: Media de los intervalos interpotenciales; MCD: Media consecutiva de las descargas; SD: Desviación estándar; MSD: Media de las desviaciones estándar. El MCD medio del músculo fue de $40,5 \mu\text{s}$ (patológico) con el 27% de las inserciones estudiadas patológicas y sin presencia de bloqueos.

La ptosis bilateral (Tabla 4) se asocia con la Miastenia Gravis Generalizada (Figuras 42 y 43) y la ptosis unilateral con el grupo de patologías no miasténicas ($p < 0,001$).

Tabla 4: Resultados de la exploración de la ptosis.

		GRUPOS DE DIAGNÓSTICO FINAL				
		MGO	MGG	NORMAL	PNM	TOTAL
PTOSIS BILATERAL	nº pacientes	3	16		14	33
	%ptosis	9,1%	48,5%		42,4%	100%
	%diagnóstico	15%	42,1%			23,2%
PTOSIS UNILATERAL	nº pacientes	6	11		19	36
	%ptosis	16,7%	30,6%		52,8%	100%
	%diagnóstico	30,0%	28,9%		29,7%	25,4%
NO PTOSIS	nº pacientes	11	11	20	31	73
	%ptosis	15,1%	15,1%	27,4%	42,5%	100%
	%diagnóstico	55%	28,9%	100%	48,4%	51,4%
TOTAL (p < 0.001)	nº pacientes	20	38	20	64	142
	%ptosis	14,1%	26,8%	14,1%	45,1%	100%
	%diagnóstico	100%	100%	100%	100%	100%

MGO: Miastenia Gravis Ocular. MGG: Miastenia Gravis Generalizada. PNM: Otras Patologías No Miasténicas.

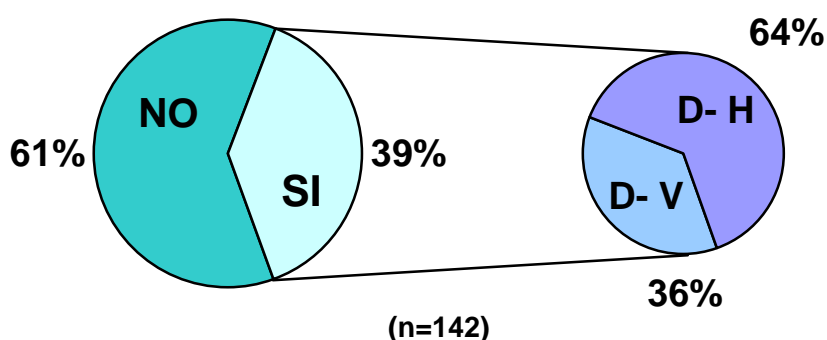


Figura 44: Exploración ocular: Diplopía. NO: pacientes sin diplopía. SI: pacientes con diplopía. D-H: pacientes con diplopía horizontal. D-V: pacientes con diplopía vertical.

Se objetivó **Diplopía** en 55 pacientes (39%) y en 87 pacientes (61%) no se encontró en la exploración física. En 35 pacientes (25%) la diplopía era horizontal y en 20 era vertical (Figura 44). La distribución de los pacientes con diplopía (Figura 45) según el diagnóstico final fue: de los pacientes con diplopía horizontal, 10 pacientes (29%) fueron diagnosticados de miastenia gravis ocular (Figura 46), 13 pacientes (37%) miastenia gravis generalizada, 2 pacientes (5%) normales y 10 pacientes (29%) presentaron patología no miasténica y de los pacientes con diplopía vertical, el 55% de los pacientes (11 pacientes) tenían otras patologías no miasténicas ($p < 0,001$).

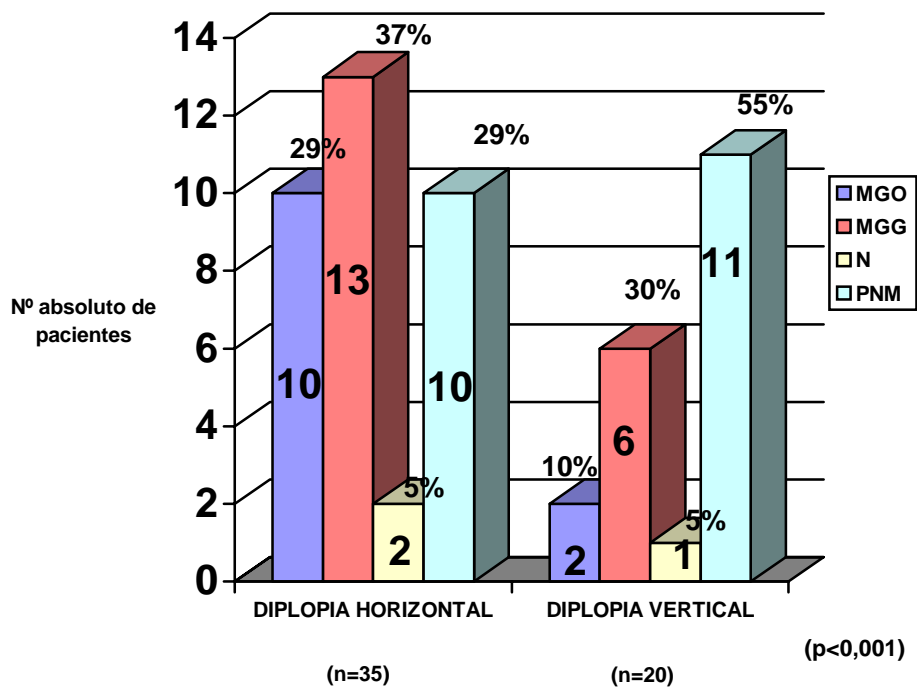


Figura 45: Exploración ocular: distribución de los pacientes con diplopía. MGO: Miastenia Gravis Ocular. MGG: Miastenia Gravis Generalizada. N: Normales. PNM: Patología No Miasténica.

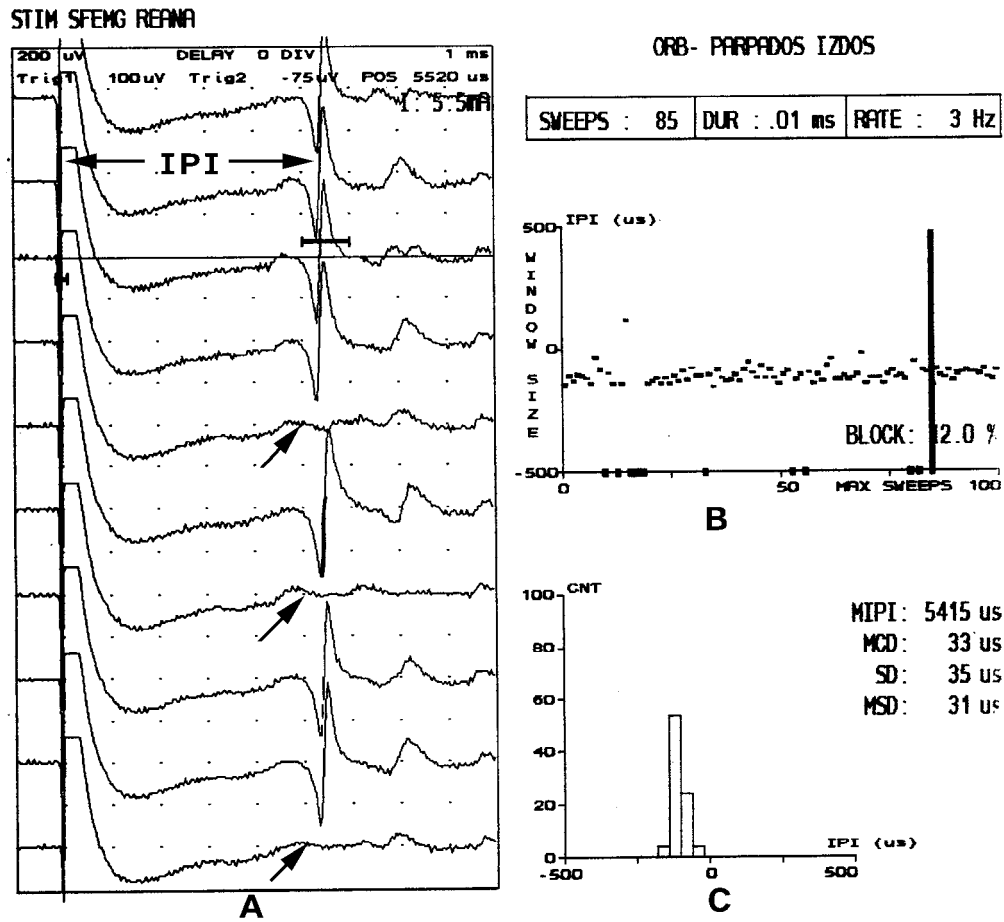


Figura 46: Estudio de fibra aislada con estimulación eléctrica axonal en el músculo orbicular de los párpados en el paciente número 87, mujer de 37 años con historia de 4-5 años de evolución de diplopía fluctuante con exploración normal en el momento de realizar el estudio de fibra aislada A: 10 descargas consecutivas con sus correspondientes potenciales de fibra aislada, que muestra la variabilidad de los intervalos interpotencial (IPI) y la presencia de bloqueos (flechas). B: Representación gráfica de las 100 descargas consecutivas en forma de línea de puntos; la barra vertical señala los bloqueos marcados en A. C: Histograma de barras que muestra la distribución de los IPI. MIPI: Media de los intervalos interpotenciales; MCD: Media consecutiva de las descargas; SD: Desviación estándar; MSD: Media de las desviaciones estándar. El MCD medio del músculo fue de 99 μ s (patológico) con el 35% de las inserciones estudiadas patológicas y un 29 % de bloqueos. El estudio de fibra muscular aislada del músculo extensor común de los dedos fue normal excepto por la presencia de un 20% de bloqueos.

Se halló una **oftalmoplejía** (Figura 47) en 18 pacientes (13%). De los pacientes con oftalmoplejía, 5 pacientes (28%) fueron diagnosticados finalmente de Miastenia Gravis Generalizada, 2 pacientes (11%) de Miastenia Gravis Ocular y 11 pacientes (61%) de patología no miasténica (Figura 48).

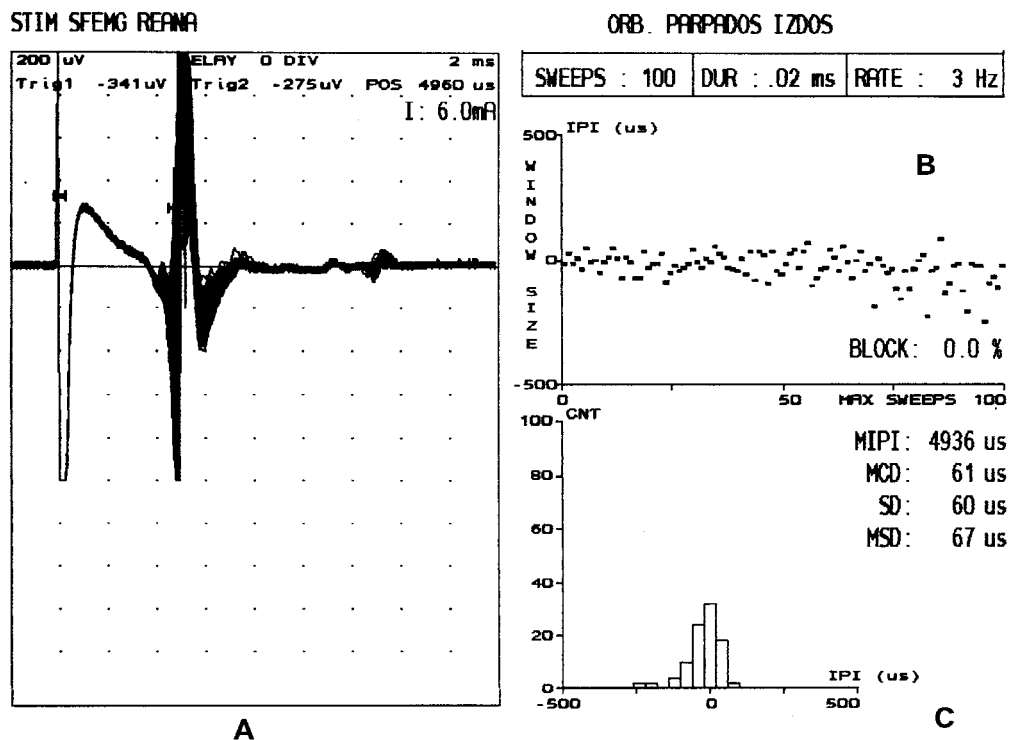


Figura 47. Estudio de fibra aislada con estimulación eléctrica axonal en el músculo orbicular de los párpados en el paciente número 112, varón de 70 años con historia de 1 mes de evolución de ptosis palpebral izquierda, diplopía y desconjugación de la mirada superior sin cambios a lo largo del día pero que aumenta con maniobras de fatigabilidad. A: Sobreimposición de las 100 descargas consecutivas con sus correspondientes potenciales de fibra aislada. B: Representación gráfica de las 100 descargas consecutivas en forma de puntos en la que se observa una moderada dispersión. C: Histograma de barras que muestra la distribución de los IPI. MIPI: Media de los intervalos interpotenciales; MCD: Media consecutiva de las descargas; SD: Desviación estándar; MSD: Media de las desviaciones estándar. El MCD medio del músculo fue de 49 μ s (patológico) con el 70% de las inserciones estudiadas patológicas y sin bloqueos. El estudio de fibra muscular aislada del músculo extensor común de los dedos fue normal.

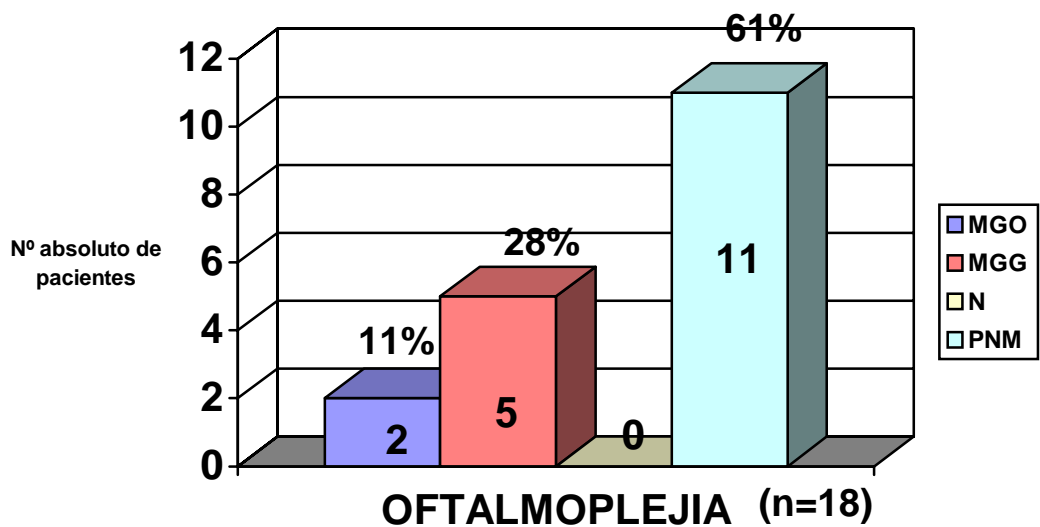


Figura 48: Exploración ocular: Oftalmoplejía. MGO: Miastenia Gravis Ocular. MGG: Miastenia Gravis Generalizada. N: Normales. PNM: Patología No Miasténica

En la **exploración bulbar** el hallazgo más frecuente fue la **Disfonía** (Figura 49) que se encontró en 11 pacientes (8%), 9 de ellos (82%) tenían una Miastenia Gravis Generalizada y 3 pacientes (18%) fueron diagnosticados de otras patologías no miasténicas.

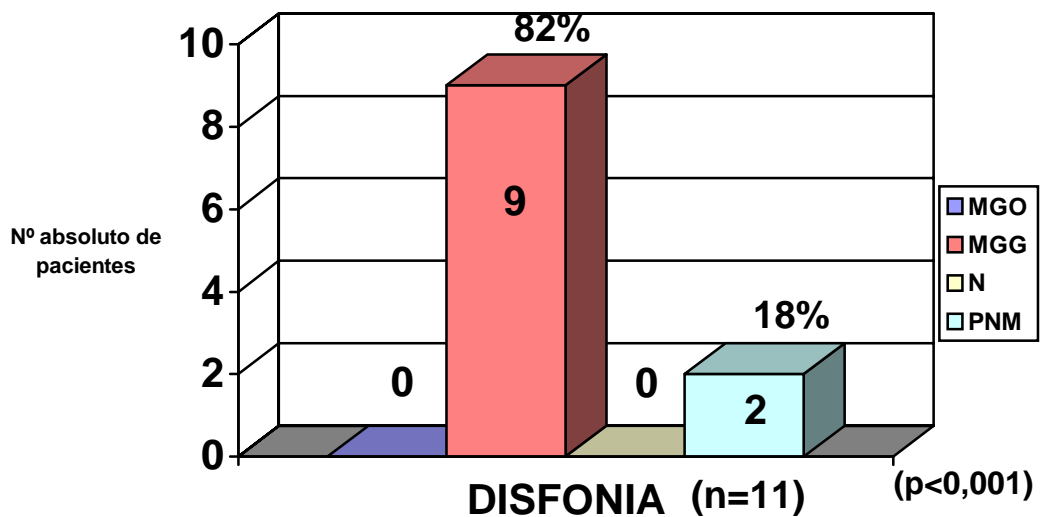


Figura 49: Exploración orofaríngea: Disfonía. MGO: Miastenia Gravis Ocular. MGG: Miastenia Gravis Generalizada. N: Normales. PNM: Patología No Miasténica

La **fatigabilidad miasténica** (Figura 50) exclusivamente ocular fue encontrada en 20 pacientes (14%) y generalizada subclínica proximal de extremidades superiores en 17 pacientes (12%).

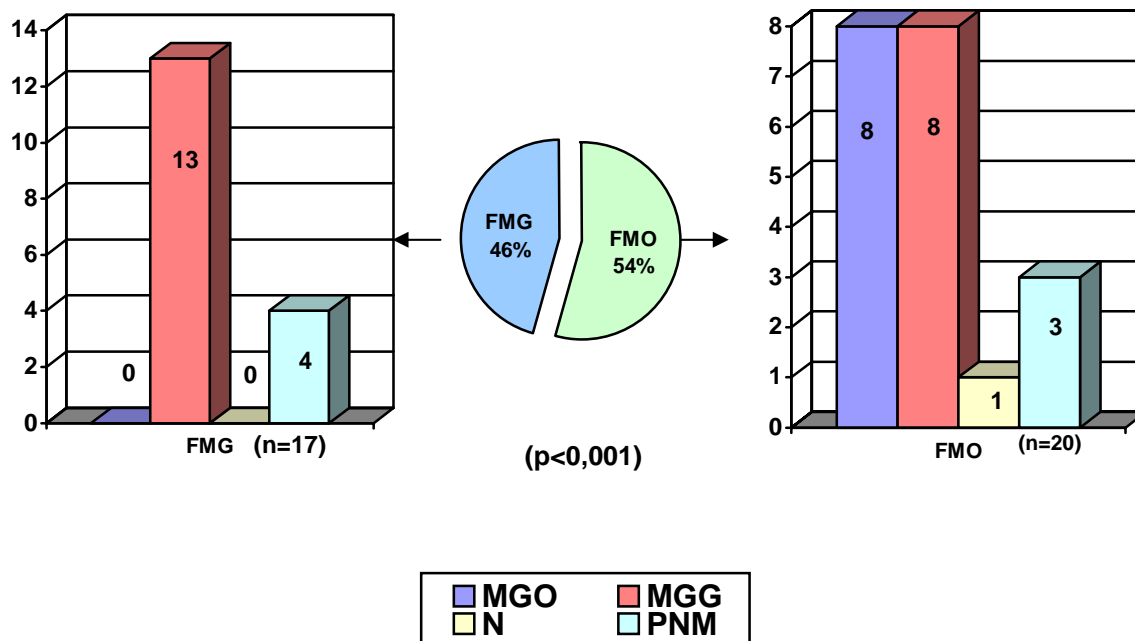


Figura 50: Distribución absoluta de pacientes con fatigabilidad muscular miasténica objetivada en la exploración física. FMO: fatigabilidad miasténica exclusivamente ocular. FMG: Fatigabilidad miasténica generalizada subclínica. MGO: Miastenia Gravis Ocular. MGG: Miastenia Gravis Generalizada. N: Normales. PNM: Patología No Miasténica.

4. RESULTADOS OBTENIDOS DE LOS DATOS DE LA EXPLORACIÓN ELECTROMIOGRÁFICA DE FIBRA AISLADA ESTIMULADA

De los 62 pacientes que tenían el estudio de fibra aislada patológico (44% del total de la muestra) el diagnóstico neurofisiológico final (Figura 51) fue de Miastenia Gravis Ocular en 18 pacientes (30%), Miastenia Gravis Generalizada en 34 pacientes (54%), de Síndrome de Lambert-Eaton en 1 pacientes (2%) y en 9 pacientes (14%) de patología no miasténica: 6 pacientes (9%) se les diagnosticó de miopatía y 3 pacientes (5%) de patología neurógena

(1 paciente de enfermedad de asta motora y 2 pacientes de neuropatía periférica).

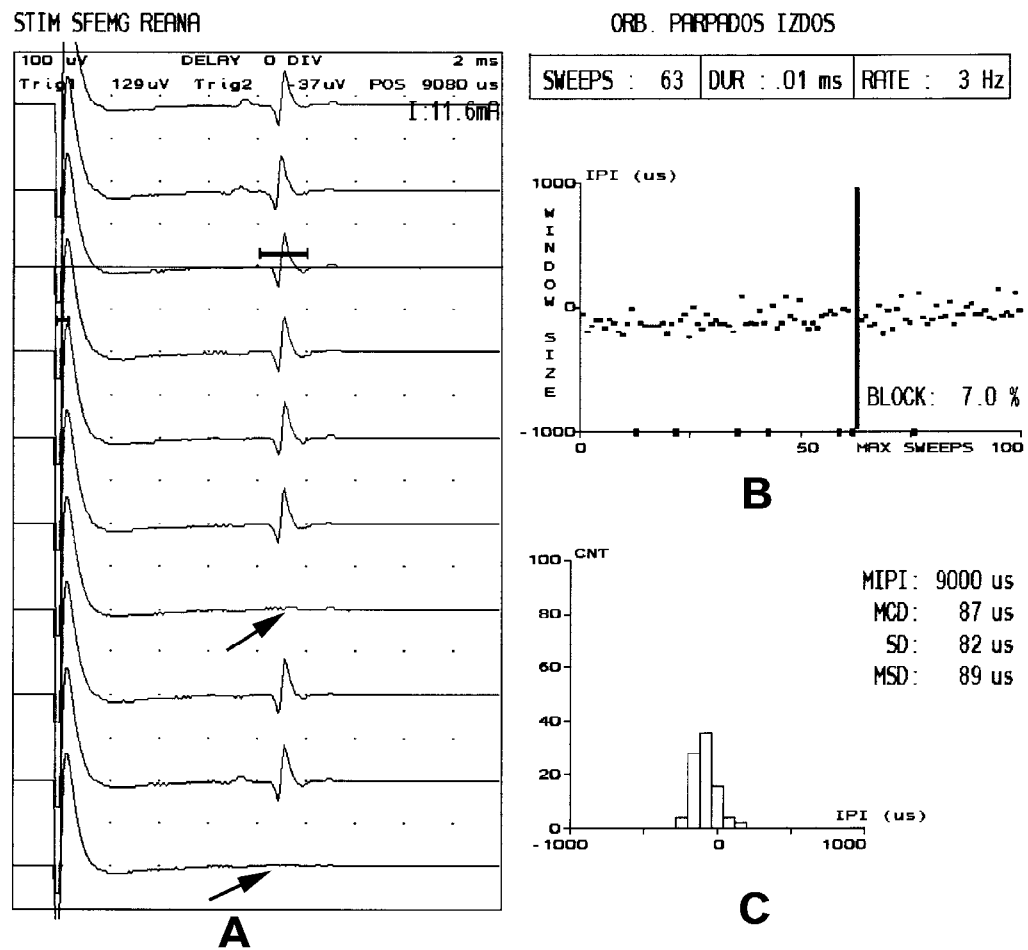


Figura 51. Estudio de fibra aislada con estimulación eléctrica axonal en el músculo orbicular de los párpados en el paciente número 32, varón de 16 años con historia de episodios de diplopía vespertina en los últimos dos años con exploración normal en el momento de realizar el estudio de fibra aislada A: 10 descargas consecutivas con sus correspondientes potenciales de fibra aislada y la presencia de bloqueos (flechas). B: Representación gráfica de las 100 descargas consecutivas en forma de línea de puntos; la barra vertical señala el bloqueo marcado en A. C: Histograma de barras que muestra la distribución de los IPI. MIPI: Media de los intervalos interpotenciales; MCD: Media consecutiva de las descargas; SD: Desviación estándar; MSD: Media de las desviaciones estándar. El MCD medio del músculo fue de 47,8 μ s (patológico) con el 64% de las inserciones estudiadas patológicas y un 11 % de bloqueos. El estudio de fibra muscular aislada del músculo extensor común de los dedos fue normal.

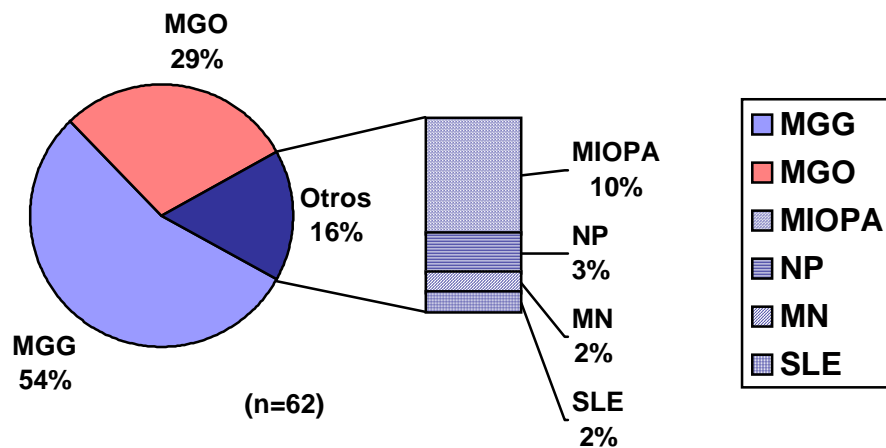


Figura 52: Distribución de los pacientes con el estudio de fibra aislada patológico, según el diagnóstico neurofisiológico. MGO: Miastenia Gravis Ocular. MGG: Miastenia Gravis Generalizada. MIOPA: Miopatías. NP: Neuropatía periférica. MN: Enfermedad de Motoneurona. SLE: Síndrome de Lambert-Eaton.

4.1. ESTUDIO DE FIBRA AISLADA CON ESTIMULACIÓN ELÉCTRICA AXONAL EN EL **MÚSCULO ORBICULAR DE LOS PÁRPADOS** (Figuras 42, 46, 47 y 52):

Se les realizó a todos los pacientes. El MCD medio (Figura 53) fue normal en el 56% de los pacientes (80 pacientes) y patológico en el 44% de los pacientes (62 pacientes).

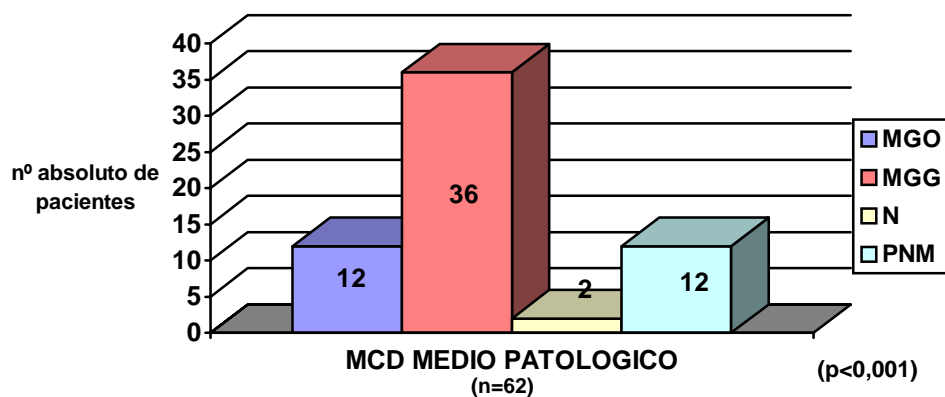


Figura 53: Distribución de los pacientes con MCD medio patológico en el m. Orbicular de los párpados. MGO: Miastenia Gravis Ocular. MGG: Miastenia Gravis Generalizada. N: Normales. PNM: Patología No Miasténica

Presentaron un MCD medio patológico: El 60% de los pacientes con Miastenia Gravis Ocular y el 95% de los pacientes con Miastenia Gravis Generalizada (tabla 5).

Tabla 5: Resultados de los valores del MCD medio (MCDm) en el músculo orbicular de los párpados.

MCD medio		GRUPOS DE DIAGNÓSTICO FINAL				Total
		MGO	MGG	NORMAL	PNM	
NORMAL (menor de 20 µsg)	nº pacientes	8	2	18	52	80
	%MCDm	10%	2,5%	22,5%	65%	100%
	%diagnóstico	40%	5%	90%	81%	56%
	o					
Patológico (mayor de 20 µsg)	nº pacientes	12	36	2	12	62
	%MCDm	19%	58%	3%	19%	100%
	%diagnóstico	60%	95%	10%	19%	44%
	o					
TOTAL (p<0,001)	nº pacientes	20	38	20	64	142
	%MCDm	14%	27%	14%	45%	100%
	%diagnóstico	100%	100%	100%	100%	100%
	o					

MGO: Miastenia Gravis Ocular. MGG: Miastenia Gravis Generalizada. PNM: Patologías No Miasténicas.

El MCD individual (Figura 54) fue normal en el 63% de los pacientes (90 pacientes) y estaba aumentado en un 37% de los pacientes (52 pacientes).

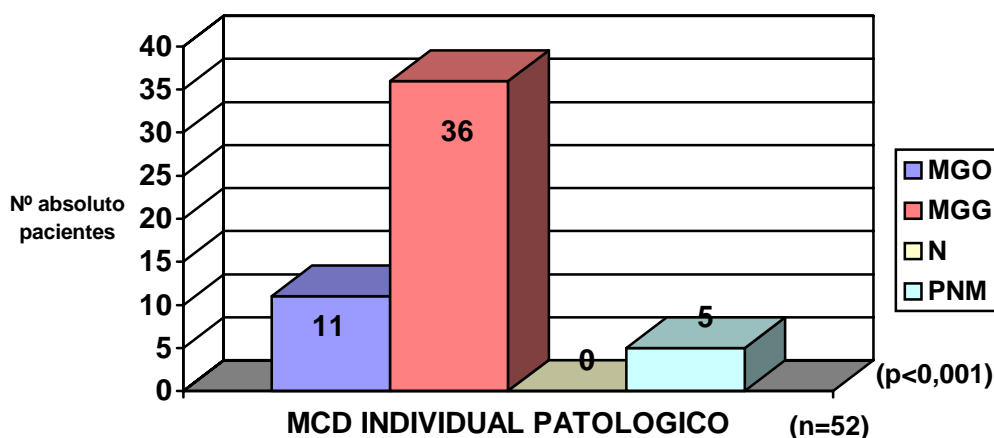


Figura 54: Distribución de los pacientes con MCD individual patológico en el m. Orbicular de los párpados. MGO: Miastenia Gravis Ocular. MGG: Miastenia Gravis Generalizada. N: Normales. PNM: Patología No Miasténica

Presentaron un MCD individual patológico el 55% de los pacientes con Miastenia Gravis Ocular y el 95% de los pacientes con Miastenia Gravis Generalizada (tabla 6).

Tabla 6: Resultados de los valores del MCD individual en el músculo orbicular de los párpados.

MCD individual		GRUPOS DE DIAGNÓSTICO FINAL				
		MGO	MGG	NORMAL	PNM	Total
NORMAL (menor de 30 μ sg y frecuencia menor del 10%)	nº pacientes	9	2	20	59	90
	% MCD	10%	2,5%	22%	66%	100%
	%diagnóstico	45%	5%	100%	92%	63%
	o					
Patológico (mayor de 30 μ sg frecuencia mayor del 10%)	nº pacientes	11	36		5	52
	% MCD	21%	69%		10%	100%
	%diagnóstico	55%	95%		8%	37%
	o					
Total (p<0,001)	nº pacientes	20	38	20	64	142
	% MCD	14%	27%	14%	45%	100%
	%diagnóstico	100%	100%	100%	100%	100%
	o					

MGO: Miastenia Gravis Ocular. MGG: Miastenia Gravis Generalizada. PNM: Patologías No Miasténicas.

En 44 pacientes (31% del total de pacientes) se observaron bloqueos (Figura 55), siendo el 55% de los pacientes con Miastenia Gravis Ocular y el 79% de los pacientes con Miastenia Gravis Generalizada (tabla 7).

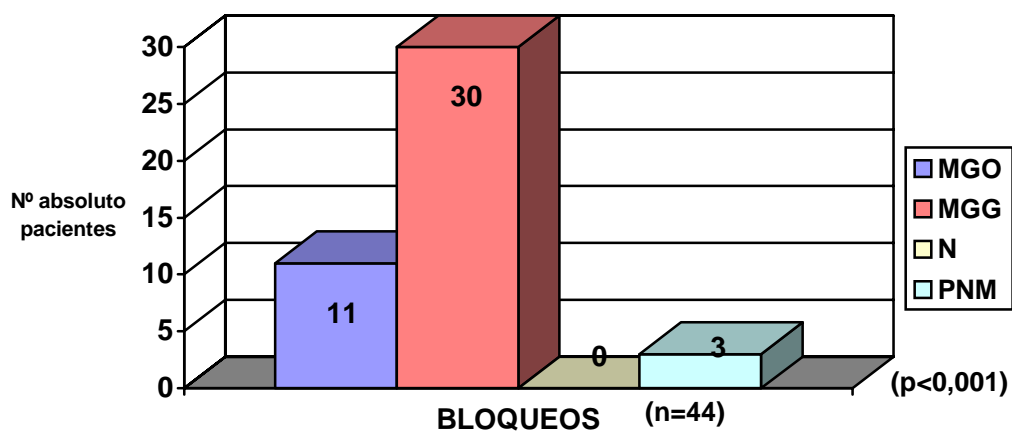


Figura 55: Distribución de los pacientes con bloqueos en el m. Orbicular de los párpados. MGO: Miastenia Gravis Ocular. MGG: Miastenia Gravis Generalizada. N: Normales. PNM: Patología No Miasténica

Tabla 7: Resultados de la incidencia de Bloqueos en el músculo orbicular de los párpados.

		GRUPOS DE DIAGNÓSTICO FINAL				
Bloqueos		MGO	MGG	NORMAL	PNM	Total
Normal (Ausencia bloqueos)	nº pacientes	9	8	20	61	98
	% Bloqueos	9%	8%	20%	62%	100%
	%diagnóstico	45%	21%	100%	95%	69%
Patológico (presencia de bloqueos)	nº pacientes	11	30		3	44
	% Bloqueos	25%	68%		7%	100%
	%diagnóstico	55%	79%		5%	31%
Total ($p < 0,0001$)	nº pacientes	20	38	20	64	142
	% Bloqueos	14%	27%	14%	45%	100%
	%diagnóstico	100%	100%	100%	100%	100%

MGO: Miastenia Gravis Ocular. MGG: Miastenia Gravis Generalizada. PNM: Patologías No Miasténicas.

4.2. ESTUDIO DE FIBRA AISLADA CON ESTIMULACIÓN ELÉCTRICA AXONAL EN EL MÚSCULO EXTENSOR COMÚN DE LOS DEDOS (Figura 43):

Se les realizó a 58 pacientes que presentaban patológico el estudio de fibra aislada con estimulación eléctrica axonal en el músculo orbicular de los párpados.

El MCD medio fue normal en el 43% de los pacientes (25 pacientes) y patológico en un 57% de los pacientes (33 pacientes), que son los que tenían una generalización subclínica de la enfermedad miasténica. (Figura 56).

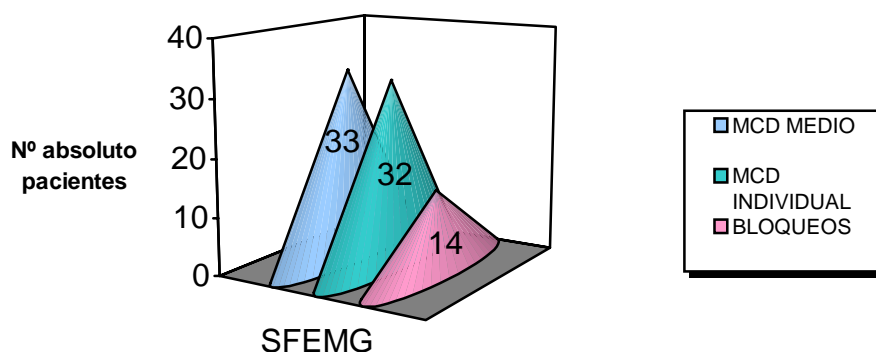


Figura 56: Alteraciones encontradas en el estudio de fibra aislada (SFEMG) en el músculo extensor común de los dedos.

El 91% de los pacientes (30 pacientes) fueron diagnosticados de Miastenia Gravis Generalizada, el 3% de los pacientes (1 paciente) de Miastenia Gravis Ocular y el 6% (2 pacientes) de Patología No Miasténica, uno de ellos con un Síndrome de Lambert-Eaton ($p < 0,001$).

El MCD individual estaba alterado en un 57% de los pacientes (32 pacientes). El 96% de los pacientes (30 pacientes) fueron diagnosticados de Miastenia Gravis Generalizada y el 4% (2 pacientes) de Patología No Miasténica, uno de ellos con un Síndrome de Lambert-Eaton ($p < 0,001$).

El 25% de los pacientes (14 pacientes) que tenían alteraciones en el estudio de fibra aislada presentaron Bloqueos; 12 de estos pacientes (86%) estaban en el grupo de Miastenia Gravis Generalizada, 1 paciente (7%) en el grupo de Miastenia Gravis Ocular y 1 paciente (7%) en el grupo de Patología no miasténica.

Ningún paciente con alteraciones en el estudio de fibra aislada en el músculo extensor común de los dedos estaba en el grupo de normales.

5. CORRELACION CLÍNICO - SFEMG CON ESTIMULACIÓN AXONAL EN EL MÚSCULO ORBICULAR DE LOS PÁRPADOS

En 1 paciente diagnosticado de Hipotiroidismo (25%) tenía alterado el estudio de fibra aislada, con el diagnóstico de Miastenia Gravis Generalizada ($p = 0,395$).

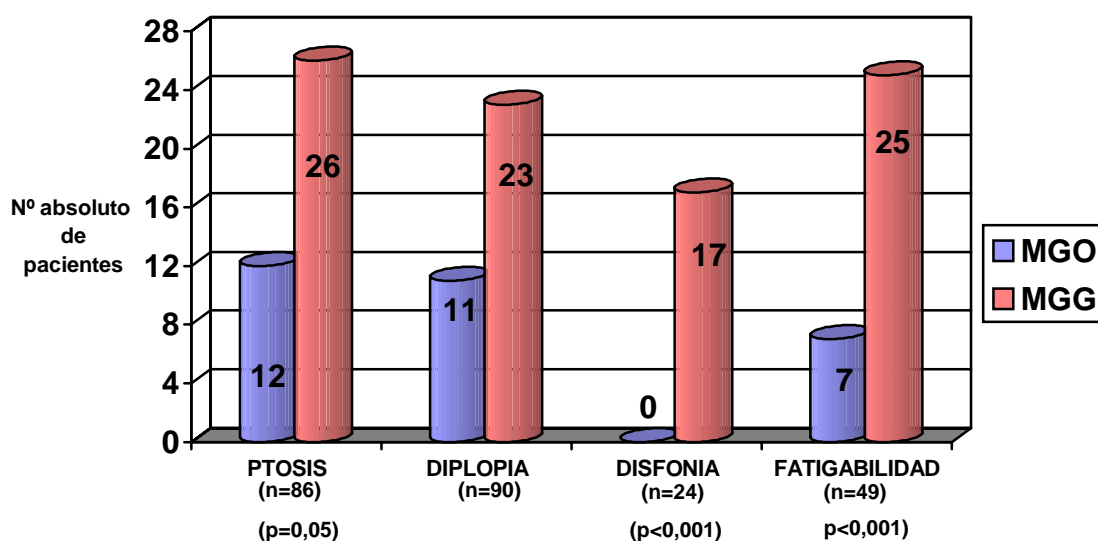


Figura 57: Pacientes con Miastenia Gravis Ocular (MGO) y Miastenia Gravis Generalizada (MGG) con alteraciones en el estudio de fibra aislada en el músculo Orbicular de los párpados según su sintomatología.

En 2 pacientes (50%) diagnosticados de Hipertiroidismo se encontraron alteraciones en el estudio de fibra aislada, con el diagnóstico de Miastenia Gravis Generalizada ($p = 0,396$).

De los 86 pacientes (61% del total de pacientes) que referían ptosis (Figura 57) en su historia clínica, 38 pacientes (34%) tenían alteraciones en el estudio de fibra aislada en el músculo orbicular de los párpados, 12 pacientes con el diagnóstico de Miastenia Gravis Ocular y 26 pacientes con el diagnóstico de Miastenia Gravis Generalizada ($p=0,05$).

De los 90 pacientes (64% del total de pacientes) que referían diplopía (Figura 57) en su historia clínica, 34 pacientes (38%) tenían alteraciones en el estudio de fibra aislada, 11 pacientes con el diagnóstico de Miastenia Gravis Ocular y 23 pacientes con el diagnóstico de Miastenia Gravis Generalizada.

De los 24 pacientes (17% del total de pacientes) que referían Disfonía (Figura 57), 17 pacientes (71%) tenían alteraciones en el estudio de fibra aislada, con el diagnóstico de Miastenia Gravis Generalizada ($p<0,001$). Ningún paciente con Miastenia Gravis Ocular presentó disfonía.

De los 49 pacientes (61% del total de pacientes) que referían fatigabilidad ocular (Figura 57) en su historia clínica, 32 pacientes (51%) tenían alteraciones en el estudio de fibra aislada, 7 pacientes con el diagnóstico de Miastenia Gravis Ocular y 25 pacientes con el diagnóstico de Miastenia Gravis Generalizada ($p<0,001$).

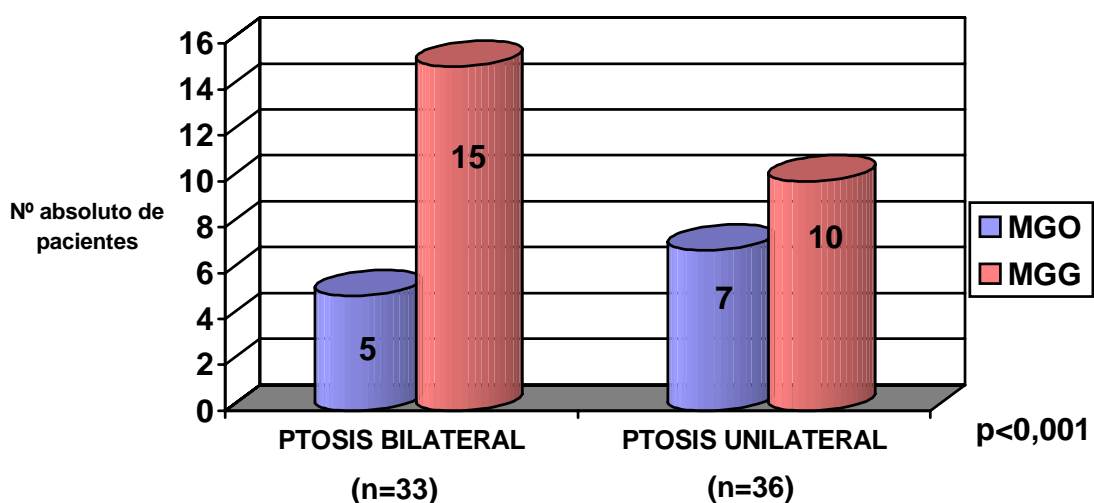


Figura 58: Pacientes con Miastenia Gravis Ocular (MGO) y Miastenia Gravis Generalizada (MGG) con alteraciones en el estudio de fibra aislada en el músculo Orbicular de los párpados según su exploración física: Ptosis.

En la exploración ocular se objetivó ptosis (Figura 58) en 69 pacientes (49% del total de pacientes); 33 pacientes(48%) tenían ptosis bilateral y 36 pacientes ptosis unilateral. El 46% de los pacientes con ptosis bilateral con alteraciones en los estudios de fibra aislada estaban en el grupo de pacientes con Miastenia Gravis Generalizada ($p<0,001$). La ptosis unilateral se asoció con otras patologías no miasténicas. De los 73 pacientes (51%) en los que no se encontró ptosis en la exploración física, el 76% presentaron un estudio de fibra aislada normal, el 43% fue diagnosticado de otras patologías no miasténicas y en el 27% el diagnóstico final no se encontró patología ($p<0,001$).

Se objetivó diplopía (Figura 59) en 55 pacientes (38% del total de pacientes). De ellos, 35 pacientes (25% del total de pacientes) con diplopía horizontal; el 46% tenían alteraciones en el estudio de fibra aislada (16 pacientes: 8 pacientes Miastenia Gravis Ocular y 8 pacientes Miastenia Gravis Generalizada) y de los 20 pacientes con diplopía vertical el 40% (8 pacientes: 1 paciente Miastenia Gravis Ocular y 7 pacientes Miastenia Gravis Generalizada). El 55% de los pacientes (11 pacientes) con diplopía vertical tenían otras patologías no miasténicas.

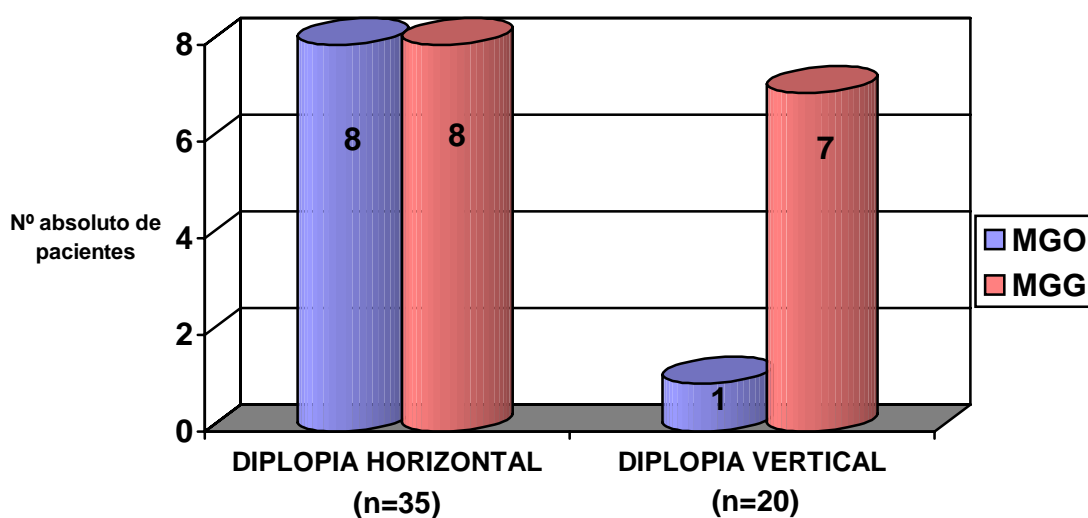


Figura 59: Pacientes con Miastenia Gravis Ocular (MGO) y Miastenia Gravis Generalizada (MGG) con alteraciones en el estudio de fibra aislada en el músculo Orbicular de los párpados según su exploración física: Diplopía.

Únicamente 4 pacientes con oftalmoplejía (22% de los 18 diagnosticados) tenían alteración en los estudios de fibra aislada generalizada.

Ninguno de los 5 pacientes (3,5% del total de pacientes) que tenían un blefaroespasmó en la exploración física tenía alteración en los estudios de fibra aislada y el diagnóstico final fue de patología no miasténica ($p < 0,001$).

En 3 pacientes (2% del total de pacientes) se encontró un exoftalmos, ninguno de ellos tuvo alteraciones en los estudios de fibra aislada y el diagnóstico final fue de otras patologías no miasténicas.

En la exploración orofaríngea el hallazgo más frecuente fue la Disfonía (Figura 60) que se encontró en 11 pacientes (8% del total de pacientes) y 9 de ellos (82%) tenían alteraciones en generalizadas en el estudio de fibra aislada, con el diagnóstico Miastenia Gravis Generalizada y el 20% restante tenían el estudio de fibra aislada normal y fueron diagnosticados de otras patologías no miasténicas. Ninguno tuvo alteraciones restringida a la musculatura ocular (Miastenia Gravis Ocular) en el estudio de fibra aislada ($p < 0,001$).

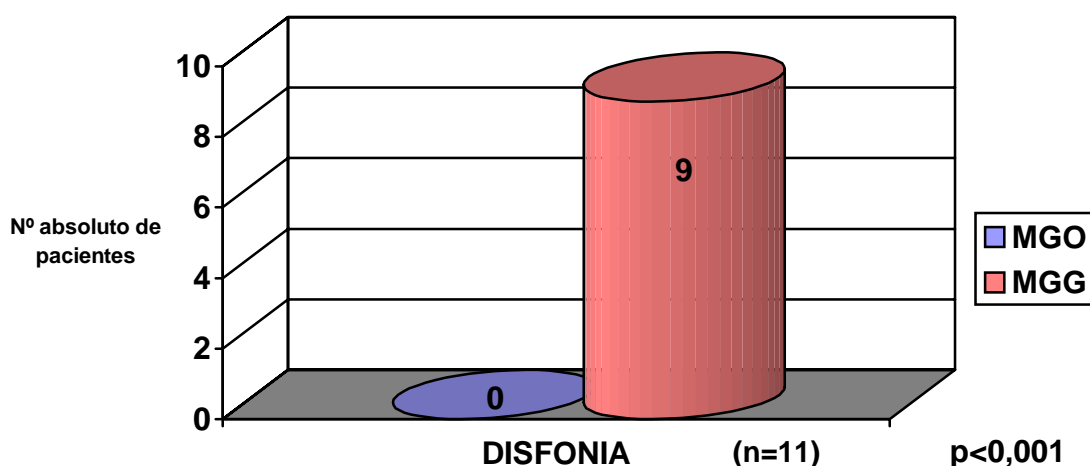


Figura 60: Pacientes con Miastenia Gravis Ocular (MGO) y Miastenia Gravis Generalizada (MGG) con alteraciones en el estudio de fibra aislada en el músculo Orbicular de los párpados según su exploración física: Disfonía.

Se objetivó fatigabilidad miasténica en 47 pacientes (33% del total de pacientes). Se encontró fatigabilidad exclusivamente ocular en 20 pacientes (14% del total de pacientes) y 17 pacientes (12% del total de pacientes) tenían, además, fatigabilidad generalizada subclínica, con afectación preferente de musculatura proximal de extremidades superiores. De los pacientes que tenían fatigabilidad ocular exclusivamente, se encontraron alteraciones en los estudios de fibra aislada ocular en el músculo orbicular de los párpados en el 40% (8 pacientes) y el 35% más (7 pacientes) tenían alteraciones en el estudio de fibra aislada de extremidades, en el músculo extensor de los dedos (generalización subclínica). El 83% (14 pacientes) de los pacientes con fatigabilidad generalizada subclínica tenían alteración generalizada en los estudios de fibra aislada y ninguno de estos pacientes tenía alteraciones en los estudios de fibra aislada restringidos a la musculatura ocular ($p < 0,001$).

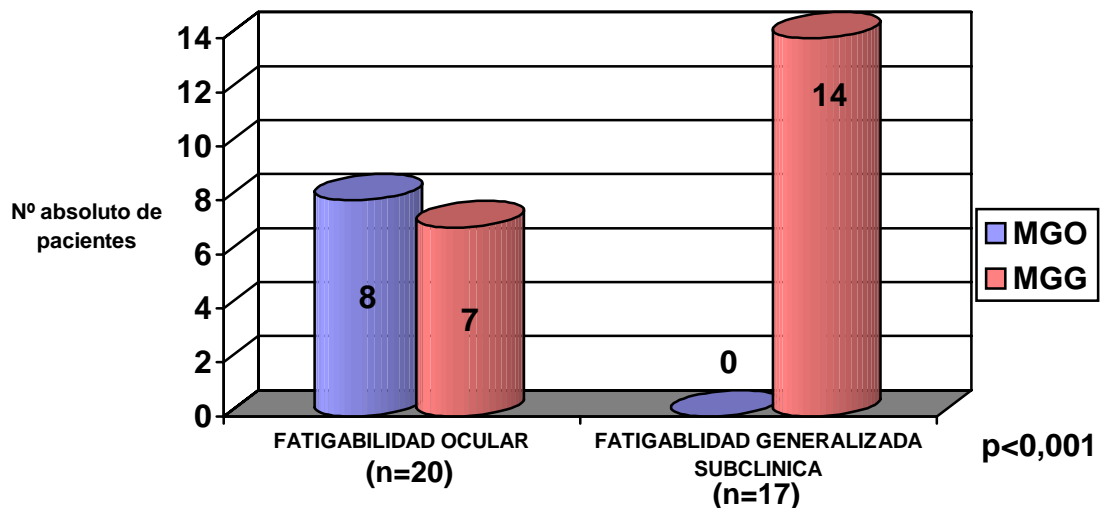


Figura 61: Pacientes con Miastenia Gravis Ocular (MGO) y Miastenia Gravis Generalizada (MGG) con alteraciones en el estudio de fibra aislada en el músculo Orbicular de los párpados según su exploración física: Fatigabilidad.

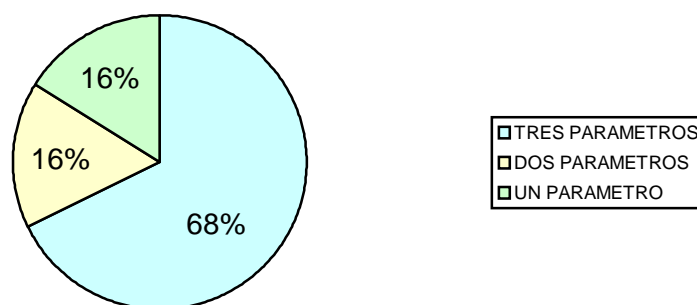


Figura 62: Porcentaje de alteraciones de los parámetros valorados en el estudio de fibra aislada en el músculo orbicular de los párpados.

De los 62 pacientes con el estudio de fibra aislada en el músculo orbicular de los párpados patológico (Figura 62), 42 pacientes (68%) tenían alterados los tres parámetros valorados: MCD medio (Media consecutiva de las descargas de todas las placas motoras estudiadas en el músculo orbicular de los párpados en su valor medio), MCD individual (número de placas motoras con la Media consecutiva de las descargas alteradas de forma individual) y presencia de bloqueos; 10 pacientes (16%) tenían dos parámetros alterados y 10 pacientes (16%) tenían un parámetro alterado.

Se han correlacionado los síntomas referidos en la historia clínica (Tabla 8) y los hallazgos de la exploración física (Tabla 9) con los distintos parámetros (MCD medio, MCD individual y presencia de Bloqueos) valorados en el estudio de fibra aislada con estimulación eléctrica axonal en el músculo orbicular de los párpados, sin que se objetive ningún dato significativo.

Tabla 8: Correlación de la sintomatología clínica con los distintos parámetros del estudio de fibra aislada con estimulación axonal (SFEMG)

SÍNTOMAS SFEMG	PTOSIS	DIPLOPÍA	DISFONÍA	FATIGABILIDAD
MCD medio >20 µsg	6	7	2	0
MCD individual >10 %	1	1	0	0
Presencia de BLOQUEOS	1	1	1	0
MCDm+BLOQUEOS	1	1	1	1
MCDm+MCDi	7	9	1	5
BLOQUEOS+ MCDi	0	0	0	0
MCDm+MCDi+ BLOQUEOS	31	25	26	26

Coefficiente de correlación 0,26 (p=0,86)

La sintomatología ocular: ptosis y la diplopia se asocia con alteraciones del MCD medio (MCDm) como dato aislado o bien combinado con alteraciones del MCD individual (MCDi).

La Fatigabilidad clínica se asocia mayoritariamente a alteraciones combinadas del MCD medio y del MCD individual.

El dato más llamativo de esta correlación clínico-electromiográfica de fibra aislada es la tendencia a agruparse la alteración de los tres parámetros valorados con los síntomas representativos, sobre todo con la ptosis.

En la correlación de los hallazgos obtenidos en la exploración física con los distintos parámetros evaluados de los estudios de fibra aislada con estimulación eléctrica axonal en el músculo orbicular de los párpados (Tabla 9) los resultados son similares a los descritos con la sintomatología referida en la anamnesis.

Tabla 9: Correlación de la exploración física con los distintos parámetros del estudio de fibra aislada con estimulación axonal (SFEMG)

SIGNOS SFEMG	PTOSIS- BILAT	PTOSIS UNILAT	DIPLOPÍA HORIZON	DIPLOPÍA VERTICAL	DISFONÍA	FATIG OCULAR	FATIGABILIDAD GEN.SUB
MCD medio >20 μsg	2	2	4	1	1	0	1
MCD individual >10 %	0	1	0	1	1	0	0
Presencia de BLOQUEOS	0	1	1	0	1	1	0
MCDm+BLOQUEOS	1	0	0	1	1	1	0
MCDm+MCDi	2	5	5	2	9	3	1
BLOQUEOS+ MCDi	0	0	0	0	0	0	0
MCDm+MCDi+ BLOQUEOS	17	13	13	6	9	11	13

Coefficiente de correlación 0,36 ($p=0,99$)

Existe una asociación de los signos característicos de la Miastenia Gravis con la alteración del MCD medio como dato aislado o asociado a alteraciones del MCD individual.

Cuando encontramos en la exploración física de estos pacientes ptosis bilateral, diplopía horizontal, disfonía, fatigabilidad ocular o generalizada proximal es de esperar que en los estudios de fibra aislada se objetiven alteraciones de los tres parámetros evaluados.

La ptosis bilateral es el hallazgo en la exploración física que más se encuentra asociado a la alteración de los tres parámetros evaluados en el estudio de fibra aislada.

La presencia de bloqueos como único hallazgo patológico o asociado a alteraciones en el MCD medio o individual tiene una correlación mínima con los síntomas o signos característicos de la Miastenia.

6. EVALUACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE FIBRA AISLADA COMO PRUEBA DIAGNÓSTICA EN LA MIASTENIA GRAVIS

Los resultados de los estudios de fibra aislada con estimulación eléctrica axonal en el músculo orbicular de los párpados en la Miastenia Gravis Ocular son los descritos en la Tabla 10 con una **sensibilidad del 65% y una especificidad del 98%**.

Tabla 10: Sensibilidad y especificidad para los estudios de fibra aislada con estimulación axonal (SFEMG) en el músculo orbicular de los párpados en la Miastenia Gravis Ocular. MCD medio: Media consecutiva de las descargas. MCDi: Número de placas con la Media Consecutiva de las descargas alterada.

	SFEMG (Global)	MCDm alterado	MCDi alterado	Presencia BLOQUEOS
SENSIBILIDAD	65,0 40,9-83,7	60 36,4-80,0	55 32,0-76,1	55 32,0-76,1
ESPECIFICIDAD	97,5 90,7-99,6	83,3 73,2-90,2	94,0 86,0-97,7	96,4 89,1-99,0
VP+	86,6 58,3-97,6	46,1 27,1-66,2	68,7 41,4-87,8	78,5 48,8-94,3
VP-	92,0 83,7-96,5	89,7 80,2-95,1	89,7 81,0-94,9	90,0 81,4-95,0
VALOR GLOBAL	91,2 83,6-95,7	78,8 69,5-85,9	86,5 78,1-92,1	88,4 80,3-93,6
CP+	26,97 66-110,1	3,60 1,9-6,5	9,2 3,6-23,6	15,4 4,7-50,1

CP-	0,359 0,20-0,65	0.48 0,28-0,83	0,48 0,29-0,78	0,46 0,28-0,75
------------	---------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

VP: valor predictivo; CP: cociente de probabilidad.

Los datos se presentan en % y su IC 95% (intervalo de confianza al 95%)

Los resultados de los estudios de fibra aislada con estimulación eléctrica axonal en el músculo orbicular de los párpados en la Miastenia Gravis Generalizada son los descritos en la Tabla con una **sensibilidad del 94% y una especificidad del 99%**.

Tabla 11: Sensibilidad y especificidad para los estudios de fibra aislada con estimulación axonal en el músculo orbicular de los párpados en la Miastenia Gravis Generalizada. MCD medio: Media consecutiva de las descargas. MCDi: Número de placas con la Media Consecutiva de las descargas alterada.

	SFEMG (Global)	MCDm alterado	MCDi alterado	Presencia BLOQUEOS
SENSIBILIDAD	94,3 79,5-99	94,7 80,9-99,0	94,7 80,9-99,0	78,9 62,2-89,8
ESPECIFICIDAD	98,7 92,5-99,9	83,3 73,2-90,2	94,0 86,0-97,7	94,1 86,3-97,8
VP+	97,0 82,9-99,8	72,0 57,2-83,3	87,8 72,9-95,4	85,7 68,9-94,6
VP-	97,5 90,7-99,5	97,2 89,4-99,5	97,5 90,5-99,5	91,0 82,5-95,7
VALOR GLOBAL	97,4 92,1-99,3	86,8 79,2-92,0	94,2 88,1-97,4	89,5 82,4-94,0
CP+	77,3 10,9-54,3	5,68 3,5-9,22	15,9 6,7-37,3	13,5 5,7-32,3
CP-	0,06 0,01-0,22	0,06 0,01-0,24	0,06 0,01-0,21	0,22 0,12-0,41

VP: valor predictivo; CP :cociente de probabilidad.

Los datos se presentan en % y su IC 95% (intervalo de confianza al 95%)

Se han realizado las curvas de Rendimiento diagnóstico COR o ROC (Receiver Operating Characteristics) que son la representación gráfica de la sensibilidad frente a la expresión 1-especificidad, o lo que es igual la proporción de verdaderos positivos frente a la de los falsos positivos de los diferentes valores para el MCD medio, MCD individual y la presencia de bloqueos. Presentan todos los pares sensibilidad / especificidad resultante de la variación continua de los puntos de corte en todo el rango de los resultados observados, calculándose el mejor punto de corte para cada uno de los parámetros evaluados en la Miastenia Gravis Ocular (tipo I de Osserman) y la Miastenia Gravis Generalizada leve (tipo IIA de Osserman).

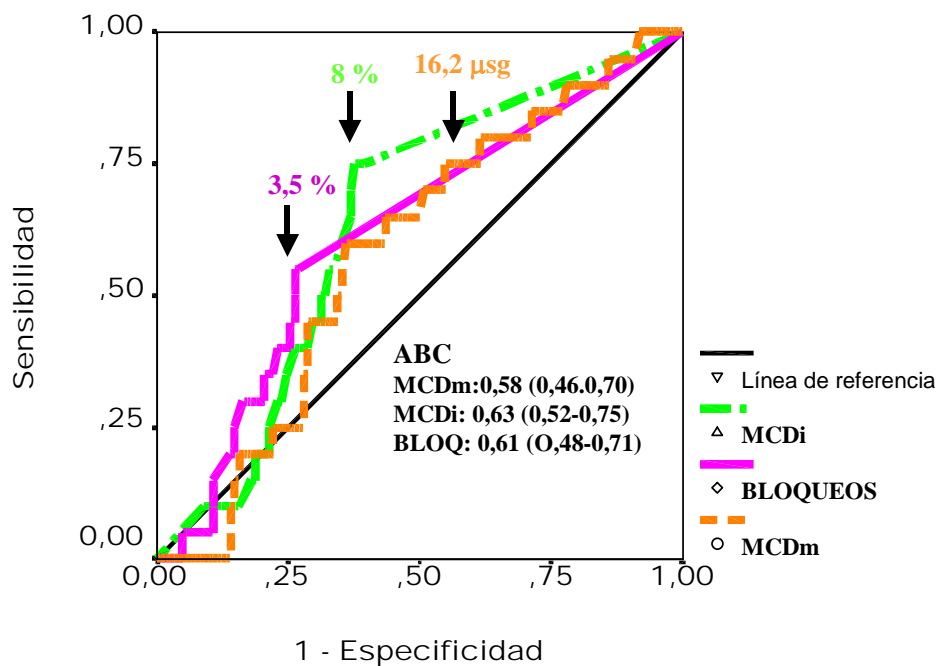


Figura 63: Curva COR para los valores del MCDi (número de placas motoras con la Media Consecutiva de las Descargas individuales alteradas expresadas en %), MCDm (Media Consecutiva de las Descargas medio del total de las placas motoras estudiadas)

y presencia de Bloqueos en la Miastenia Gravis Ocular (tipo I de Osserman). ABC: Área bajo la curva.

En la Miastenia Gravis Ocular (Figura 64) el punto de corte para el MCD medio es de 16,2 msg, para el MCD individual que representa el número de unidades con el MDC alterado es del 8% y para la presencia de Bloqueos es del 3,5%.

En la Miastenia Gravis Generalizada leve (Figura 65) el punto de corte para el MCD medio es de 23,6 μ sg, para el MCD individual que representa el número de unidades con el MDC alterado es del 14% y para la presencia de Bloqueos es del 0,5%.

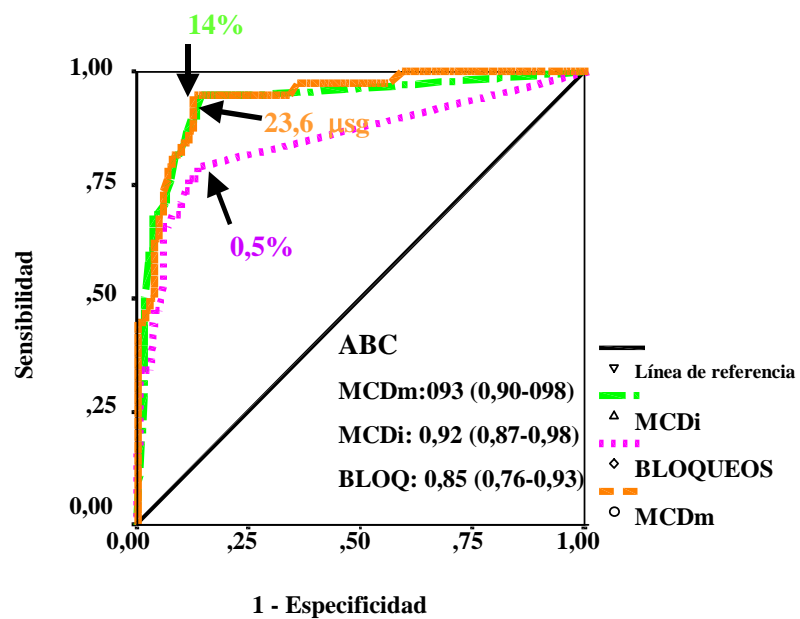


Figura 64: Curva COR para los valores del MCDi (número de placas motoras con la Media Consecutiva de las Descargas individuales alteradas expresadas en %), MCDm (Media Consecutiva de las Descargas medio del total de las placas motoras estudiadas) y presencia de Bloqueos en la Miastenia Gravis Generalizada leve (tipo IIA de Osserman). ABC: Área bajo la curva.

DISCUSIÓN

La medida del *jitter* de las uniones neuromusculares se realiza habitualmente con los estudios de electromiografía de fibra aislada mediante estimulación voluntaria. En este texto se describen las pautas esenciales para la realización de estudios de electromiografía de fibra aislada con estimulación eléctrica axonal. La electromiografía de fibra aislada estimulada se fundamenta en la combinación de un registro altamente selectivo con una estimulación igualmente selectiva, desarrollada por Stålberg y Trontelj^{49,87,96,109}, basada en los trabajos previos de Ekstedt y Stålberg⁴⁶.

Los estudios de fibra aislada se utilizan principalmente en el diagnóstico de las enfermedades de la unión neuromuscular. Los estudios de fibra aislada con estimulación eléctrica axonal tienen las siguientes ventajas en la medida del *jitter* sobre otros estudios neurofisiológicos:

1. Tiene un control perfecto en la frecuencia de descarga, incluyendo pausas en la activación. Permite estimar la potenciación presináptica y la depresión^{50,121}. En los estudios en alteraciones post-sinápticas, tipo miastenia gravis, el *jitter* mejora (disminuye) estimulando a frecuencias altas de 20 Hz como resultado de la potenciación tetánica. En los estudios en alteraciones presinápticas, tipo síndrome de Lambert- Eaton, el *jitter* disminuye con frecuencias intermedias 10-20 Hz y empeora a frecuencias bajas de 0,5-1 Hz.
2. El tiempo necesario para la obtención de los potenciales de fibra aislada es mas corto, ya que se evita la necesidad de buscar potenciales de fibras musculares pares, con lo que el tiempo total de exploración disminuye.
3. Requiere una mínima cooperación por parte del paciente. Puede utilizarse en niños, en adultos con perturbaciones psicológicas, en pacientes inconscientes e incluso en animales de experimentación o en medicina veterinaria.
4. Puede utilizarse en enfermedades que cursen con pérdida del control voluntario y en enfermedades del sistema nervioso periférico que cursan con debilidad extrema. Esta debilidad severa dificulta en muchos pacientes con miastenia o síndrome de Lambert-Eaton los estudios de fibra aislada voluntaria, ante la dificultad de mantener un esfuerzo continuado.
5. Elimina el error de sobrevaloración del *jitter* debido a cambios en la velocidad de propagación del impulso en las fibras musculares^{87,99}; por

este motivo es más útil en el diagnóstico de afecciones leves. Como no influye la velocidad de propagación del impulso en las fibras musculares, los valores normales del jitter en estudios con activación estimulada son menores que los valores normales del jitter con activación voluntaria^{49,88,119,123}.

6. Permite identificar el jitter extremadamente bajo de los procesos miopáticos que cursan con variabilidad en el tamaño y fragmentación de las fibras musculares^{117,123}. Los estudios con activación voluntaria enmascaran los procesos miopáticos, ya que el intervalo interpotencial entre la fibra muscular gatillo y la fragmentada es mayor, pudiendo tener valores normales o incluso aumentados.

Sin embargo los estudios de fibra aislada con estimulación eléctrica axonal tienen dos inconvenientes^{49,120} que pueden ocasionar errores diagnósticos importantes si se desconocen. Estas desventajas son: en primer lugar que en algunas ocasiones es difícil estudiar fibras musculares aisladas unas de otras por la activación sincrónica de varias fibras musculares con umbral y latencia similares, aunque provenientes de unidades motoras diferentes y en segundo lugar la identificación errónea del umbral de estimulación de la fibra muscular, ya que estimulaciones cercanas o subumbrales pueden simular bloqueos musculares o incluso presentar jitter significativamente aumentado. Evidentemente estos errores no se producen si se realizan los estudios de fibra aislada con intensidades de estímulo adecuadas y reconociendo las estimulaciones subumbrales (variando la intensidad de estímulo).

La aplicación de esta técnica de electromiografía de fibra aislada con estimulación eléctrica axonal en el músculo orbicular de los párpados tiene como ventajas añadidas a las anteriormente enunciadas: que es un músculo que está afectado en un 80-92% de los pacientes con miastenia gravis a lo largo de la enfermedad y que la afectación de los músculos oculares extrínsecos como síntoma inicial de la enfermedad es de un 64%^{136,138,146,148}.

El músculo orbicular de los párpados está constituido por unidades motoras pequeñas, con pocas fibras musculares (aproximadamente 25 por unidad) y mayoritariamente por fibras tipo 2, sobretudo la porción pretarsal (la más cercana al margen del párpado) que está compuesta casi por completo de fibras tipo 2. Las fibras tipo 2 son fásicas y participan en las contracciones rápidas de corta duración durante el parpadeo y se fatigan rápidamente^{174,175}. Estas condiciones fisiológicas del músculo orbicular de los párpados son,

probablemente, el motivo por el que se afecta precozmente en la Miastenia Gravis.

Las fibras nerviosas de la rama superior del nervio facial se estimulan por fuera del músculo orbicular de los párpados^{122,186}, evitando de esta manera el riesgo de realizar una estimulación intramuscular de la que resultaría un jitter extremadamente bajo, que alterarían los valores medios e incluso podrían confundirse con una Miopatía.

En nuestra experiencia los pacientes toleran perfectamente estos estudios, encontrándolos incluso más fáciles que los estudios con activación voluntaria en músculo frontal o extensor común de los dedos. En algún paciente que encontraba dolorosa la estimulación se interpretó como estimulación del nervio trigémino y se evitó modificando la posición del electrodo de estímulo. No hemos observado complicaciones importantes durante ni después de la realización de estos tests; salvo la aparición de algún hematoma, sobre todo en pacientes de edad avanzada o pacientes que tenían alguna alteración de la coagulación, que se reabsorbió espontáneamente.

En la Miastenia Gravis Ocular (tipo I de la clasificación Osserman) y en las fases tempranas de las formas generalizadas leves de la miastenia gravis (tipos IIA y IIB de la clasificación de Osserman) la debilidad muscular está limitada a la musculatura extrínseca ocular^{149,173}.

En la mayoría de los casos el diagnóstico de certeza es muy dificultoso¹⁷⁹ ya que no hay ningún test diagnóstico definitivo (“gold standard”, patrón oro o criterio de referencia)^{20,155,166,168}. La ausencia de un verdadero patrón oro se pone de manifiesto por los distintos criterios diagnósticos en la literatura médica^{41,55,56,122,179,183}.

La calidad de una prueba diagnóstica se mide en términos de validez y seguridad. La validez de un test es el grado en que mide lo que se supone que debe medir y para determinarla se debe comparar con otro test de probada eficacia en la enfermedad de estudio o con el verdadero resultado (en el caso de que pueda ser conocido)^{188,191,192}.

En nuestro estudio se han comparado, por los motivos anteriormente expuestos, los estudios de fibra aislada con estimulación eléctrica axonal en el músculo orbicular de los párpados con el diagnóstico neurológico final, utilizando este último como criterio de referencia, en una población de pacientes con sintomatología exclusivamente ocular correspondientes a la clasificación clínica de Osserman tipo I o fases tempranas de los tipos IIA y IIB.

El período de seguimiento de los pacientes ha sido largo (en algunos casos hasta cinco años), excluyéndose cuidadosamente otros diagnósticos alternativos. En los casos de pacientes en los que se ha utilizado como diagnóstico la mejoría clínica posterior al tratamiento con anticolinesterásicos se ha esperado, como mínimo, tres meses para confirmar esta mejoría.

La validez de una prueba diagnóstica se mide a través de la sensibilidad y especificidad del test^{188,189}. La **sensibilidad**, en nuestra serie, de los estudios de fibra aislada en el músculo orbicular de los párpados en *la miastenia gravis ocular*, que es la probabilidad de que un sujeto con la enfermedad sea clasificado correctamente como positivo, es del 65% mientras que en la *miastenia gravis generalizada* es del 94%. Las formas de miastenia gravis generalizada de nuestra serie, son formas con una generalización subclínica de la enfermedad constatada únicamente por el hallazgo de fatigabilidad miasténica proximal de extremidades superiores y/o alteraciones en el estudio de fibra aislada de extremidades (músculo extensor común de los dedos), correspondientes al grupo IIA de la clasificación clínica de Osserman^{149,151}.

Estos hallazgos confirman a los estudios de fibra aislada como el mejor método diagnóstico para la evaluación de las enfermedades que cursan con alteración de la transmisión neuromuscular como es la miastenia gravis^{15,20,29,87,88}, sobretodo en las formas generalizadas de la enfermedad.

La sensibilidad del 94% encontrada en nuestra serie en pacientes con formas leves de generalización miasténica se equipara a las encontradas en la literatura médica consultada, que varía entre un 60-99%^{15,41,55,131,159,168}, aunque en la mayoría de los casos no se especifica si se trata de formas leves, moderadas o graves de generalización.

La sensibilidad del 65% en pacientes con miastenia gravis ocular mejora el rendimiento diagnóstico de los estudios de fibra aislada en músculos de extremidades, que es del 58%¹⁶⁴, aunque no se pueden comparar con otras series publicadas que no presentan datos específicos de la sensibilidad.

Los estudios de fibra aislada con estimulación eléctrica axonal en el músculo orbicular de los párpados mejoran el rendimiento diagnóstico probablemente porque la estimulación eléctrica activa unidades motoras grandes y pequeñas y el músculo orbicular de los párpados, al ser un músculo de precisión, tiene pocas fibras en cada unidad motora^{87,123,174,175}, con lo que se tendría una muestra muy representativa.

En cuanto a nuestros resultados en la **especificidad** de los estudios de fibra aislada en el músculo orbicular de los párpados en *la miastenia gravis*

ocular, que es la probabilidad de que un sujeto sano tenga un resultado negativo en la prueba, es del 98% y en la *miastenia gravis generalizada* es del 99%.

Es muy interesante la especificidad tan alta que se obtiene tanto en las formas oculares como en las generalizadas de la miastenia gravis ya que un resultado falso positivo, es decir, un individuo sano en los que la prueba fuera positiva, sería perjudicial para el supuesto paciente, no sólo por el tratamiento aplicado, sino también por las connotaciones que lleva el diagnóstico de una enfermedad crónica. No hay datos claramente contrastados en la literatura médica que valoren la especificidad de los estudios de fibra aislada.

Se ha calculado la sensibilidad y especificidad de los distintos parámetros evaluados para considerar patológico el estudio de fibra aislada con estimulación eléctrica axonal en el músculo orbicular de los párpados: MCD medio (considerando criterio de anormalidad un MCD medio superior a 20 μ sg), MCD individual aumentado (considerando como criterio de anormalidad un MCD individual superior a 30 μ sg y una frecuencia de presentación superior al 10% del total de las fibras musculares estudiadas) y la presencia de bloqueos (utilizando como criterio de anormalidad la presencia de bloqueos, cualquiera que sea) tanto para la Miastenia Gravis Ocular como para la Miastenia Gravis Generalizada (Tablas 10 y 11).

En la Miastenia Gravis Ocular no mejora la sensibilidad ni la especificidad cuando se evalúan los distintos parámetros de manera aislada. En la Miastenia Gravis Generalizada leve mejora discretamente la sensibilidad evaluando aisladamente el MCD medio y el MCD individual pero disminuyendo la especificidad, sobre todo en el primero de ellos. Por estos motivos es más razonable valorar los tres parámetros especificados para aumentar el rendimiento diagnóstico del test.

Las alteraciones del MCD medio e individual se relacionan mejor con la enfermedad miasténica exclusivamente ocular o generalizada leve que la presencia de bloqueos; probablemente por ser fases tempranas de la enfermedad. La presencia de bloqueos, además, nunca se ha detectado de manera aislada, sino siempre asociada a alteraciones del MCD medio o individual. Estos hallazgos son razonables ya que la presencia de bloqueos representa el grado más extremo de anormalidad del estudio de fibra aislada (*jitter*)⁹⁵. El bloqueo neuromuscular ocurre cuando el potencial de placa motora, de manera intermitente, no alcanza el umbral necesario para producir un potencial de acción, traduciendo la alteración más grave de la transmisión neuromuscular

Se han realizado las curvas COR o ROC (Receiver Operating Characteristics) desarrolladas a partir de los años 50^{188,189}. Estas curvas son la representación gráfica de la proporción de verdaderos positivos frente a la de los falsos positivos de los diferentes valores para el MCD medio, MCD individual y la presencia de bloqueos.

Presentan todos los pares sensibilidad / especificidad resultantes de la variación continua de los puntos de corte en todo el rango de los resultados observados, calculándose el mejor punto de corte para cada uno de los parámetros evaluados en la Miastenia Gravis Ocular (tipo I de Osserman) y la Miastenia Gravis Generalizada leve (tipo IIA de Osserman).

Los mejores puntos de corte en pacientes con *Miastenia Gravis Ocular* fueron para el MCD medio 16,2 μ sg, presencia igual o mayor al 8% de las unidades estudiadas con un MCD individual aumentado y el 3,5% de presencia de bloqueos. Estos datos difieren discretamente con los aceptados internacionalmente^{49,96,119,122,123} que consideran patológicos los valores de MCD medio iguales o superiores a 20 μ sg, la presencia de unidades con un MCD individual alterado igual o superior al 10% y la presencia de bloqueos cualquiera que sea. De lo que se deduce que modificando discretamente estos valores, los resultados diagnósticos de esta prueba en pacientes con sospecha clínica de miastenia gravis ocular aumentarían.

Los mejores puntos de corte en pacientes con *Miastenia Gravis Generalizada leve* fueron para el MCD medio 23,6 μ sg, presencia igual o mayor al 14% de las unidades estudiadas con un MCD individual aumentado y el 0,5% de presencia de bloqueos, ligeramente superiores a los aceptados internacionalmente; quizá por este motivo los resultados del test en nuestra serie son mejores para la miastenia gravis generalizada leve que para la miastenia gravis ocular.

La seguridad del estudio de fibra aislada en el músculo orbicular de los párpados con estimulación eléctrica axonal, que es la capacidad para predecir la presencia o ausencia de enfermedad miasténica se mide a través de los **valores predictivos**: positivo y negativo.

El **valor predictivo positivo**, que es la probabilidad de que una persona con un resultado positivo tenga una miastenia ocular es efectivamente muy alto (86,6 %) y todavía lo es más en los casos de miastenia gravis generalizada leve (97,0%). Este alto valor predictivo positivo evitará el tratamiento de pacientes con falsos positivos y sus consecuencias.

En cuanto al **valor predictivo negativo**, que es la posibilidad de que una persona con un resultado negativo en el estudio de fibra aislada en el músculo orbicular de los párpados este realmente sana es también muy alto tanto en la miastenia gravis ocular (92%) como en la miastenia gravis generalizada leve (97,5%).

Los resultados del **valor global** de nuestro test, que nos indican la proporción de resultados correctamente clasificados, son también altos en la miastenia gravis ocular (91,2%) y en la miastenia gravis generalizada leve (97,4%), aunque esta medida tiene poco valor en la práctica clínica real en la que interesa conocer la sensibilidad y especificidad que se relacionan directamente con la validez del test.

Por todos los datos anteriormente expuestos, podemos decir que el estudio de fibra aislada con estimulación eléctrica axonal en el músculo orbicular de los párpados debe considerarse un test de *buena calidad*, ya que es capaz de clasificar correctamente a los miembros de la población a la que se ha aplicado, dando resultados positivos en los pacientes con miastenia gravis ocular y generalizada leve y negativos en los carentes de la enfermedad; siendo, además, una prueba cuyo resultado influye directamente en el manejo de los pacientes. Otros factores que hay que señalar son su inocuidad, a pesar de ser un test mínimamente invasivo, y el escaso coste económico.

En nuestra serie los síntomas oculares fueron los más frecuentes y entre estos, la diplopía, que la referían el 63% de los pacientes y la ptosis que la referían el 61% de los pacientes, resultados muy parecidos a los encontrados en la literatura^{146,147,148}, que varían entre un 50-64% como síntoma inicial de la enfermedad.

Se objetivó ptosis en la exploración en el 48% de la serie (69 pacientes de los 86 pacientes que la referían en la anamnesis), siendo la ptosis bilateral la que presenta una asociación más elevada con la Miastenia Gravis, sobretodo con la generalizada. Mientras que la diplopía se encontró en el 39% de la serie (55 pacientes de los 90 que la referían en la anamnesis), siendo la diplopía horizontal la que más se asocia a la Miastenia Gravis tanto ocular como generalizada.

El 17% de los pacientes relataban disfonía en la anamnesis, encontrada como síntoma inicial entre un 12-30%^{136,138,146,148,149} en otras series. Es un hallazgo relevante que el 71% de estos pacientes tengan una Miastenia Gravis Generalizada. Estos datos se hacen todavía más evidentes si nos fijamos en los hallazgos de la exploración, ya que el 82% de los pacientes que tenían disfonía

en la exploración fueron diagnosticados finalmente de Miastenia Gravis Generalizada y ninguno de estos pacientes fuera diagnosticado de Miastenia Gravis Ocular. Manteniendo perfectamente validos los criterios de la clasificación de Osserman^{149,151} que incluye los pacientes con alteraciones en la musculatura orofaríngea, aunque presenten como síntoma principal los síntomas oculares, en el Grupo IIA: Miastenia Generalizada Leve, que correspondería con el grupo Ila de la nueva clasificación¹⁴⁰ de la “Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America”.

El único síntoma esquelético encontrado fue la fatigabilidad miasténica ocular (ya que la fatigabilidad generalizada era criterio de exclusión), que la referían el 34,5% del total de pacientes; siendo diagnosticados finalmente de Miastenia Gravis Generalizada el 57% de ellos. Estos resultados tienen una alta significación estadística. A pesar de que en las formas exclusivamente oculares de la enfermedad se describe la posibilidad de tener asociada fatigabilidad ocular^{140,146,147,148,149,151} es muy llamativo que más del 50% de los pacientes que tenían este síntoma fueron finalmente diagnosticados de Miastenia Gravis Generalizada.

Aunque no era el objetivo de este estudio durante el seguimiento de los pacientes se ha detectado que un estudio de fibra aislada anómalo en el músculo extensor común de los dedos no sugiere una generalización grave posterior y que un estudio de fibra aislado normal en estos músculos de extremidades está más relacionado con miastenia gravis ocular sin generalización posterior. Estas hipótesis son similares a las mencionadas por otros autores¹⁹³. Para confirmar estos datos es necesario un mayor seguimiento en el tiempo de estos pacientes.

CONCLUSIONES

1. El estudio de fibra aislada con estimulación eléctrica axonal en el músculo orbicular de los párpados es un test válido para detectar Miastenia Gravis Ocular y las fases precoces de Miastenia Generalizada leve.
2. La validez del estudio de fibra aislada con estimulación eléctrica axonal en el músculo orbicular de los párpados para Miastenia Gravis Ocular (tipo I de Osserman) tiene una **sensibilidad** del 65% y una **especificidad** del 98%.

3. La validez del estudio de fibra aislada con estimulación eléctrica axonal en el músculo orbicular de los párpados para Miastenia Gravis Generalizada leve (tipo IIA de Osserman) tiene una **sensibilidad** del 94% y una **especificidad** del 99%.
4. El estudio de fibra aislada con estimulación eléctrica axonal en el músculo orbicular de los párpados es un test que clasifica correctamente a los miembros de la población a la que se ha aplicado, dando resultados positivos en pacientes con Miastenia y negativos en los sujetos carentes de la enfermedad con alta seguridad.
5. La seguridad del estudio de fibra aislada con estimulación eléctrica axonal en el músculo orbicular de los párpados para Miastenia Gravis Ocular (tipo I de Osserman) tiene un **valor predictivo positivo** del 86.6% y un **valor predictivo negativo** del 92% con un **valor global** del 91,2%.
6. La seguridad del estudio de fibra aislada con estimulación eléctrica axonal en el músculo orbicular de los párpados para Miastenia Gravis Generalizada leve (tipo IIA de Osserman) tiene un **valor predictivo positivo** del 97% y un **valor predictivo negativo** del 97,5% con un **valor global** del 97,4%.
7. La validez del estudio de fibra aislada con estimulación eléctrica axonal en el músculo orbicular de los párpados no mejora cuando se estudian aisladamente el MCD medio, MCD individual o la presencia de bloqueos. Por lo tanto es mejor valorar la alteración de los tres parámetros combinados entre sí.
8. Para mejorar los resultados diagnósticos del estudio de fibra aislada con estimulación eléctrica axonal en el músculo orbicular de los párpados en pacientes con sospecha clínica de Miastenia Gravis Ocular es adecuado considerar el MCD medio igual o superior a 16,2 μ sg y la presencia de un MCD individual aumentado en un 8% o más de las placas motoras estudiadas.
9. Las alteraciones del MCD medio e individual se correlacionan mejor con la enfermedad miasténica que la presencia de bloqueos.

10. La presencia de bloqueos nunca se presenta de manera aislada en la enfermedad miasténica; si que lo hace asociada a alteraciones del MCD medio, MCD individual o a los dos.
11. El estudio de fibra aislada con estimulación eléctrica axonal en el músculo orbicular de los párpados se considera como un test mínimamente invasivo. En nuestra serie ha resultado inocuo, sin que se hallan presentado complicaciones posteriores.
12. Los síntomas iniciales de la enfermedad miasténica (tipos I y IIA de la clasificación de Osserman) han sido la diplopía (63%) y la ptosis (61%). La ptosis bilateral ha sido el hallazgo más frecuente en la exploración de estos pacientes sobretodo en la Miastenia Gravis Generalizada leve.
13. Ningún paciente con disfonía en la exploración física tenía Miastenia Gravis Ocular. El 82% de estos pacientes tenía una forma generalizada leve (tipo IIA de la clasificación de Osserman).
14. La fatigabilidad miasténica ocular está asociada en más de la mitad de los casos (57%) con formas generalizadas leves de la enfermedad miasténica, correspondientes al tipo IIA de la clasificación de Osserman.

ANEXO

ÍNDICE DE FIGURAS

INTRODUCCIÓN

1. GENERACIÓN Y CONDUCCIÓN DE POTENCIALES EN EL SISTEMA NERVIOSO

Figura 1: Circuito Equivalente.....	11
Figura 2: Constante de tiempo τ	13
Figura 3: Constante de longitud λ	14
Figura 4: Fases del potencial de acción.....	15

2. FISIOLÓGÍA DE LA UNIÓN NEUROMUSCULAR

Figura 5: Unión Neuromuscular.....	18
Figura 6: Sinápsis de la unión neuromuscular.....	22
Figura 7: Receptor colinérgico de acetilcolina.....	23
Figura 8: Cadena fisiológica de la Unión neuromuscular.....	27

3. ESTUDIOS NEUROFISIOLÓGICOS DE LA UNIÓN NEUROMUSCULAR

3.2. Estimulación Repetitiva

Figura 9: Estimulación repetitiva a 2 Hz normal.....	30
Figura 10: Estimulación repetitiva a 3,10 y 30 Hz normal.....	32
Figura 11: Colocación de los electrodos para la estimulación repetitiva del nervio cubital.....	35
Figura 12: Técnicas de activación (isquemia) de la estimulación repetitiva.....	37

3.3. Electromiografía

Figura 13: Características del potencial de unidad motora.....	39
Figura 14: Componentes de la unidad motora.....	40
Figura 15: Electrodos de electromiografía.....	44
Figura 16: Campo eléctrico de la fibra muscular.....	45

3.4. Electromiografía de fibra aislada

Figura 17: Características del potencial de acción de una fibra muscular aislada	46
Figura 18: Técnica de registro de la fibra aislada voluntaria.....	47
Figura 19: Técnica de registro de la fibra aislada estimulada.....	48
Figura 20: Valoración del jitter neuromuscular durante la contracción muscular voluntaria en músculo extensor del carpo en un sujeto sano.....	50
Figura 21: Valoración del jitter neuromuscular durante la contracción muscular voluntaria en músculo extensor del carpo en un sujeto con Miastenia Gravis Generalizada.....	53
Figura 22: Esquema que muestra las bases anatómicas del bloqueo neuromuscular.....	54
Figura 23: Esquema que muestra las bases anatómicas del bloqueo neurógeno.....	55
Figura 24: Esquema de la Densidad de fibras.....	56

3.5. Electromiografía de fibra aislada con estimulación axonal

Figura 25: Valoración del jitter neuromuscular durante la estimulación eléctrica axonal en músculo extensor del carpo en un sujeto sano con distintas frecuencias de estímulo.....	60
Figura 26: Valoración del jitter neuromuscular durante la estimulación eléctrica axonal en músculo orbicular de los párpados en un sujeto sano.....	62
Figura 27: Valoración del jitter neuromuscular durante la estimulación eléctrica axonal en músculo orbicular de los párpados en un sujeto con Miastenia Gravis Ocular.....	64
Figura 28: Valoración del jitter neuromuscular durante la estimulación eléctrica axonal en músculo orbicular de los párpados en un sujeto con Miopatía.....	65

4. MIASTENIA GRAVIS

Figura 29: Paciente con Miastenia Gravis Ocular.....	69
Figura 30: El mismo paciente con Miastenia Gravis Ocular de la Fig.29 tras el test de Tensilon.....	73

MATERIAL Y MÉTODOS

Figura 31: Esquema que muestra la colocación del electrodo de registro y de estímulo en el músculo orbicular de los párpados.....	88
Figura 32: Colocación de los electrodos para la realización del estudio de fibra aislada estimulada en el músculo orbicular de los párpados.....	89
Figura 33: Estudio de fibra aislada con estimulación eléctrica axonal en el músculo orbicular de los párpados.....	90

RESULTADOS

1. DESCRIPCIÓN GENERAL DE LA MUESTRA

Figura 34: Distribución de pacientes según el diagnóstico.....	95
Figura 35: Distribución absoluta de pacientes por el diagnóstico en el grupo de pacientes con patología no miasténica.....	96
Figura 36: Distribución de pacientes según el sexo.....	97
Figura 37: Distribución de pacientes según el sexo y el diagnóstico.....	97

2. RESULTADOS DE LA INFORMACIÓN OBTENIDA EN LA ANAMNESIS

Figura 38: Sintomatología Ocular.....	99
Figura 39: Sintomatología Orofaringea.....	99
Figura 40: Fatigabilidad Miasténica Ocular.....	100

3. RESULTADOS OBTENIDOS DE LA EXPLORACIÓN FÍSICA

Figura 41: Exploración Ocular: Ptosis.....	100
Figura 42: Estudio de fibra aislada con estimulación eléctrica axonal en el músculo orbicular de los párpados en el paciente número 70.....	101
Figura 43: Estudio de fibra aislada con estimulación eléctrica axonal en el músculo extensor común de los dedos de la misma paciente que la Fig. 34.....	102
Figura 44: Exploración ocular.....	103

Figura 45: Exploración ocular: distribución de los pacientes con diplopia.....	104
Figura 46: Estudio de fibra aislada con estimulación eléctrica axonal en el músculo orbicular de los párpados en el paciente número 87.....	105
Figura 47: Estudio de fibra aislada con estimulación eléctrica axonal en el músculo orbicular de los párpados en el paciente número 112.....	106
Figura 48: Exploración ocular: Oftalmoplejia.....	107
Figura 49: Exploración orofaríngea: Disfonía.....	107
Figura 50: Distribución absoluta de pacientes con fatigabilidad muscular miasténica objetivada en la exploración física.....	108
Figura 51: Estudio de fibra aislada con estimulación eléctrica axonal en el músculo orbicular de los párpados en el paciente número 32.....	109

4. RESULTADOS OBTENIDOS DE LOS DATOS DE LA EXPLORACIÓN ELECTROMIOGRÁFICA DE FIBRA AISLADA ESTIMULADA

Figura 52: Distribución de los pacientes con el estudio de fibra aislada patológico, según el diagnóstico neurofisiológico.....	110
--	-----

4.1. Estudio de fibra aislada con estimulación eléctrica axonal en el músculo orbicular de los párpados

Figura 53: Distribución de los pacientes con MCD medio patológico en el músculo Orbicular de los párpados.....	110
Figura 54: Distribución de los pacientes con MCD individual patológico en el músculo Orbicular de los párpados.....	111
Figura 55: Distribución de los pacientes con bloqueos en el músculo Orbicular de los párpados.....	112

4.2. Estudio de fibra aislada con estimulación eléctrica axonal en el músculo extensor común de los dedos

Figura 56: Alteraciones encontradas en el estudio de fibra aislada (SFEMG) en el músculo extensor común de los dedos.....	113
--	-----

5. CORRELACIÓN CLÍNICO - SFEMG CON ESTIMULACIÓN AXONAL EN EL MÚSCULO ORBICULAR DE LOS PÁRPADOS

Figura 57: Pacientes con Miastenia Gravis Ocular (MGO) y Miastenia Gravis Generalizada (MGG) con alteraciones en el estudio de fibra aislada en el músculo Orbicular de los párpados según su sintomatología.....	114
Figura 58: Pacientes con Miastenia Gravis Ocular (MGO) y Miastenia Gravis Generalizada (MGG) con alteraciones en el estudio de fibra aislada en el m. Orbicular de los párpados según su exploración física: Ptosis	115
Figura 59: Pacientes con Miastenia Gravis Ocular (MGO) y Miastenia Gravis Generalizada (MGG) con alteraciones en el estudio de fibra aislada en el m. Orbicular de los párpados según su exploración física: Diplopia	116
Figura 60: Pacientes con Miastenia Gravis Ocular (MGO) y Miastenia Gravis Generalizada (MGG) con alteraciones en el estudio de fibra aislada en el m. Orbicular de los párpados según su exploración física: Disfonía	117

Figura 61: Pacientes con Miastenia Gravis Ocular (MGO) y Miastenia Gravis Generalizada (MGG) con alteraciones en el estudio de fibra aislada	
---	--

en el m. Orbicular de los párpados según su exploración física: Fatigabilidad	118
Figura 62: Porcentaje de alteraciones de los parámetros valorados en el estudio de fibra aislada en el músculo orbicular de los párpados.....	118
 6. EVALUACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE FIBRA AISLADA COMO PRUEBA DIAGNÓSTICA EN LA MIASTENIA GRAVIS	
Figura 63: Curva COR para los valores del MCDi (número de placas motoras con la Media Consecutiva de las Descargas individuales alteradas expresadas en %), MCDm (Media Consecutiva de las Descargas medio del total de las placas motoras estudiadas) y presencia de Bloqueos en la Miastenia Gravis Ocular (tipo I de Osserman).....	123
Figura 64: Curva COR para los valores del MCDi (número de placas motoras con la Media Consecutiva de las Descargas individuales alteradas expresadas en %), MCDm (Media Consecutiva de las Descargas medio del total de las placas motoras estudiadas) y presencia de Bloqueos en la Miastenia Gravis Generalizada leve (tipo IIA de Osserman).....	124

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Resultados de la estimulación repetitiva en alteraciones postsinápticas, presinápticas o combinadas.....	38
Tabla 2: Características de las fibras musculares.....	41
Tabla 3: Descripción de la edad.....	98
Tabla 4: Resultados de la exploración de la ptosis.....	103
Tabla 5: Resultados de los valores del MCD medio (MCDm) en el músculo orbicular de los párpados.....	111
Tabla 6: Resultados de los valores del MCD individual en el músculo orbicular de los párpados.....	112
Tabla 7: Resultados de la incidencia de Bloqueos (Bloq) en el músculo orbicular de los párpados.....	113
Tabla 8: Correlación de la sintomatología clínica con los distintos parámetros del estudio de fibra aislada con estimulación axonal (SFEMG).....	119
Tabla 9: Correlación de la exploración física con los distintos parámetros del estudio de fibra aislada con estimulación axonal (SFEMG).....	120
Tabla 10: Sensibilidad y especificidad para los estudios de fibra aislada con estimulación axonal en el músculo orbicular de los párpados en la Miastenia Gravis Ocular.....	121
Tabla 11: Sensibilidad y especificidad para los estudios de fibra aislada con estimulación axonal en el músculo orbicular de los párpados en la Miastenia Gravis Generalizada leve.....	122

BIBLIOGRAFÍA

-
- ¹ Cardinali DP. Generación y conducción de potenciales en el sistema nervioso. En: Cardinali DP, director. Manual de Neurofisiología. Madrid: Ediciones Díaz de Santo, S. A.; 1992, p. 17-41.
- ² Kimura J. Electrical properties of nerve and muscle. En: Kimura J, director. Electrodiagnosis in diseases of nerve and muscle: principles and practice. 2ª ed. Philadelphia: F. A. Davis company. 1989. p. 27-40
- ³ Rutecki PA. Neuronal excitability: voltage-dependent currents and synaptic transmission. J. Clin Neurophysiol. 1992; 9: 195-211.
- ⁴ Esteban A. Conceptos de electrofisiología celular. En: Esteban A, director. Manual del IV Curso de diagnóstico morfológico y fisiológico de las enfermedades neuromusculares; Mayo 1999; Madrid. p. 2-22.
- ⁵ Evans JR, Bielefeldt K. Regulation of sodium currents through oxidation and reduction of thiol residues. Neuroscience. 2000; 101(1): 229-236.
- ⁶ Bruehl C, Wadman WJ, Witte OW. Concentration dependence of bicarbonate-induced calcium current modulation. J Neurophysiol 2000; 84(5): 2277-2283.
- ⁷ Ong BH, Tomaselli GF, Balse JR. A structural rearrangement in the sodium channel pore linked to slow inactivation and use dependence. J Gen Physiol 2000; 116(5): 653-662.
- ⁸ Chiu SY. Channel function in mammalian axons and support cells. En: Dyck PJ, director. Peripheral neuropathy, volumen I. 3ª ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company; 1993. p. 94-108.
- ⁹ Clay JR, Kuzirian AM. Localization of voltage-gated K(+) channels in squid giant axons. J Neurobiol 2000; 45(3): 172-184.
- ¹⁰ Bostock H. Impulse propagation in experimental neuropathy. En: Dyck PJ, director. Peripheral neuropathy, volumen I. 3ª ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company; 1993. p. 109-120.
- ¹¹ Sanchez Andrés, JV, Soria B. Biofísica y fisiología de la unión neuromuscular. En: Díez Tejedor, E. Pradas, J. directores. Miastenia y síndromes miasténicos. Manual delVI Congreso Nacional de Neurología. 1984; San Sebastián p. 21-46.
- ¹² Cardinali DP. Transmisión sináptica. En: Cardinali DP, director. Manual de Neurofisiología. Madrid: Ediciones Díaz de Santo, S. A; 1992. p. 43-76.
- ¹³ Kuttler SW, Yoshikami D. The number of transmitter molecules in a quantum: An estimate from iontoporetic application of acetylcholine at the neuromuscular synapse. J. Physiol (Lond) 1975; 251: 465-482.
- ¹⁴ Lambert EH, Elmquist D. Quantal components of the end-plate potentials in the myasthenic syndrome. Ann NY Acad Sci 1971; 183: 183-199.
- ¹⁵ Cruz Martínez A, Montero J. EMG: Fisiopatología de la transmisión neuromuscular. En: Díez Tejedor, director. Miastenia y síndromes miasténicos. Manual del XVI Congreso Nacional de Neurología. 1994; Barcelona. p. 17-63.

-
- ¹⁶ Rivner MH, Swift TR. Electrical testing in disorders of neuromuscular transmission. En: Brown WF y Bolton CF, directores. *Clinical Electromyography*. Oxford: Butterworth-Heinemann. 1993. p. 625-651.
- ¹⁷ Swandulla D, Carbone E, Lux HD. Do calcium channel classifications account for neuronal calcium channel diversity ?. *Trends in Neurociences* 1991; pg.14:46.
- ¹⁸ Zaimis E, Wray D. General physiology and pharmacology of neuromuscular transmission. En: Walton J, director. *Disorders of voluntary muscle*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1981;pg. 76-101
- ¹⁹ Magleby KL. Neuromuscular transmission. En: Engel AG, Banker BQ, directores. *Miology: Basic and Clinical*. New York: McGraw-Hill book company; 1986. p. 393-418.
- ²⁰ Keeseey JC. AAEE minimonograph nº 33: Electrodiagnosis approach to defects of neuromuscular transmission. *Muscle Nerve* 1989; 12: 613-26.
- ²¹ Harper CM. Neuromuscular transmission disorders in childhood. En: Jones HR, Bolton CF, Harper CM, directores. *Pediatric clinical electromyography*. Philadelphia: Lippincott-Raven;1996. p. 353-385.
- ²² Oh SJ. Anatomical and physiological basis for electromyography studies. En: Oh SJ, director. *Clinical Electromyography: Nerve Conduction Studies*. 2ª ed. Baltimore: Williams and Wilking; 1993. p. 3-14.
- ²³ Maselli RA. Fisiopatología de la miastenia gravis y síndrome de Lambert-Eaton. *Clínicas Neurológicas de Norteamérica*. 1994; 2: 265-82.
- ²⁴ Brown WF. Neuromuscular transmission normal and abnormal. En: Brown W F, director. *The physiological and technical basis of electromyography*. Oxford: Butterworth; 1984. p. 369-427.
- ²⁵ Engel A, Lambert E, Gomez M. A New myasthenic syndrome with endplate acetylcholinesterase deficiency, small nerve terminal and reduced acetylcholine release. *Ann Neurol* 1977; 1: 315-330.
- ²⁶ Elmqvist D , Q D. A cuantitative study of the end-plate potentials in human muscle, *J Physiol (Lond)* 1965; 5: 505-529.
- ²⁷ Chumillas MJ, Cortés V. Electrodiagnóstico en los trastornos de transmisión neuromuscular. *Rev Neurol* 2000; 30(1): 65-70.
- ²⁸ Mingo P. Fisiología y Fisiopatología de la Unión Neuromuscular. En: Esteban A, director. *Manual del III Curso de Diagnóstico Morfológico y Fisiológico de las Enfermedades Neuromusculares*. Mayo1997. Madrid. p. 1-8.
- ²⁹ Desmedt JE. The neuromuscular disorders in myasthenia gravis: I. Electrical and mechanical responses to nerve stimulation in hand muscle. En: Desmedt JE, director. *New development in electromyography and clinical Neurophysiology*. Basel: Karger; 1973. p. 241-304.
- ³⁰ Cocero Oviedo E, Recuero Fernández E. Introducción a la electromiografía y a la conducción eléctrica del nervio periférico. (N/): Madrid: Graphia Eds. 1971. p. 14-86.
- ³¹ Adrian ED, Bronk DV. Discharge of impulses in motor nerve fibres. *J Phisiol (Lon)* 1929; 67: 119-151.
- ³² Jolly F. Über Myasthenia Gravis pseudoparalytica. *Berliner KlinischeWochenschrift* 1895; 32: 1-7.

-
- ³³ Dittler R, Günter H. Über die aktionsströme menschlicher muskeln bei natürlicher innervation nach untersuchungen an gesunden und kranken menschen. *Pflugers Arch ges Physiol* 1914; 155: 251-274.
- ³⁴ Athanasiu J, Marinesco G. Recherches ergographiques, myothermiques, myoélectriques, cardiographiques et pléthysmographiques dans la myasthénie. *Comptes Rendu Soc Biol (Paris)* 1914; 77: 575-579.
- ³⁵ Herzog F. Über die myasthenische ermüdung auf grund der untersuchung des aktionsstromes der muskeln und des histologischen befundes. *Dtsch Arch Klin Med* 1917; 123: 76-106.
- ³⁶ Bourguignon. *La chronaxie chez l'homme*. Masson, Paris. 1923.
- ³⁷ Lapique L. *La chronaxie et ses applications physiologiques*. Paris: Hermann. 1938.
- ³⁸ Lindsley DB. Myographic and electromyographic studies of myasthenia gravis. *Brain* 1935; 58: 470-482.
- ³⁹ Harvey AM, Masland RL. A method for the study of neuromuscular transmission in human subjects. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1941; 68: 81-93.
- ⁴⁰ Harvey AM, Masland RL. The electromyogram in myasthenia gravis. *Bull Johns Hopkins Hosp* 1941; 69: 1-13.
- ⁴¹ Howard JF. Diagnostic tests for myasthenia gravis and myasthenic syndromes. En: Sanders DB, director. *Myasthenia Gravis and Myasthenic Syndromes*. Proceedings of the Annual Meeting American Academy of Neurology. 1995. Seattle, Washington. 137: 47-69.
- ⁴² Kimura J. Techniques of repetitive nerve stimulation. En: Kimura J, director. *Electrodiagnosis in diseases of nerve and muscle: principles and practice*. 2^a ed. Philadelphia: F. A. Davis company; 1989. p. 189-206.
- ⁴³ Desmedt JE. Nature of defect of neuromuscular transmission in myasthenic patients: Post-tetanic exhaustion. *Nature*, London 1957; 156-157.
- ⁴⁴ Barreiro Tella P. Introducción y perspectiva histórica. En: Díez Tejedor, director. *Miastenia y sindromes miasténicos*. Manual del XVI Congreso Nacional de Neurología. 1994; Barcelona. p. 5-9.
- ⁴⁵ Ekstedt J. Human single muscle fiber action potentials. *Acta Physiol scand* 1964; 61 (supl. 226): 1-96.
- ⁴⁶ Ekstedt J, Stålberg E, Broman A. Are all motor end-plates equally affected in a myasthenic muscle? A single fiber electromyography study. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1969; 27: 726-727.
- ⁴⁷ Stålberg E, Hanson O, Broman A. The electromyographic jitter in normal human muscle. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1971;31: 429-438.
- ⁴⁸ Stålberg E, Ekstedt J. Single fiber electromyography in juvenile myasthenia gravis. *Neuropediatric* 1973; 4 : 20-29.
- ⁴⁹ Trontelj JV, Mihelin M, Fernandez JM, Stålberg E. Axonal stimulation for end-plate jitter studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988; 51: 814-817.

-
- ⁵⁰ Stålberg E, Trontelj JV, Mihelin M. Electrical micro-stimulation with single fiber EMG: a useful method to study the physiology of motor unit. *J Clin Neurophysiol* 1992; 9: 105-119.
- ⁵¹ Gasser HS, Erlanger J. The role played by the size of the constituent fibers of a nerve in determining the form of the its action potential waves. *Ame J Physiol* 1927; 80: 522-527.
- ⁵² Oh SJ. Repetitive Nerve stimulation Test . En: Oh J, director. *Principles of Clinical electromyography. Cases studies*. Baltimore: Williams and Wilkins ; 1998. p. 59-75.
- ⁵³ Buchthal F, Pinelly P. Analysis of muscle action potential as a diagnostic aid in neuromuscular disorders. *Act Med Scand* 1952; 266: 142.
- ⁵⁴ McComas AJ, Galea V, Einhorn RW. Pseudofacilitation: A misleading term. *Muscle Nerve* 1994; 17: 599-607.
- ⁵⁵ Sanders DB. Neurophysiological test of neuromuscular transmission. En: Fernández JM, director. *International course of single fiber EMG. Proceedings of the VI International Conference on computerized and quantitative EMG; Septiembre Vigo*. 1998. p. 16-52.
- ⁵⁶ Gilchrist JM, Massey JM, Sanders DB. Single fiber EMG and repetitive nerve stimulation of the same muscle in myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 1994; 17: 171-175.
- ⁵⁷ Hubbard JI, Jones SF, Landau EM. The effect of temperature change upon transmitter release, facilitation and post-tetanic potentiation. *Journal of Physiology* 1971; 216: 591-608.
- ⁵⁸ Foldes FF, Kuze S, Vizi ES, Deery A. The influence of temperature on neuromuscular performance. *Journal of Neural Transmission* 1978; 43: 27-45.
- ⁵⁹ Borestein S, Desmet JE. New diagnostic procedures in myasthenia gravis. En: Desmet JE, director. *New developments in Electromyography and Clinical Neurophysiology*. Basel: Karger; 1973. p.350-374.
- ⁶⁰ Cruz Martínez A, Ferrer MT, Pérez Conde MC. Diagnóstico electrofisiológico de la miastenia gravis. En: Díez Tejedor, director. *Miastenia y Síndromes miasténicos. Manual del VI Congreso Nacional de Neurología*. San Sebastián; 1984. p. 79-130.
- ⁶¹ Stålberg E. Clinical electrophysiology in myasthenia gravis. *J Neurol Neurosug Psychiatr* 1980; 43: 622-633.
- ⁶² Oh SJ. The repetitive nerve stimulation test. *Methods in Clinical Neurophysiology* 1992; 3: 1-15.
- ⁶³ Ma DM, Wasserman E JL, Giebfried J. Repetitive stimulation of the trapezius muscle: Its value in myasthenic testing. *Muscle Nerve* 1980; 3: 439-440.
- ⁶⁴ Schumn F, Stohr M. Accessory nerve stimulation in the assessment of myasthenia gravis . *Muscle Nerve* 1984; 7: 147-151.
- ⁶⁵ Howard JF, Sanders DB, Massey JM. The electrodiagnosis of myasthenia gravis and the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Neurologic Clinics* 1994; 12: 305-330.
- ⁶⁶ Desmedt JE, Borestein S. Double-step nerve stimulation test for myasthenia block: sensitization of postactivation exhaustion by ischemia. *Ann Neurol* 1977; 1: 55-64.

-
- ⁶⁷ Heuser JE, Reese TS,. Evidence for recycling of synaptic vesicle membrane during transmitter release at the frog neuromuscular junction . *Journal of Cell Biology* 1973; 57: 315-344.
- ⁶⁸ Horowitz SH, Genkis G, Kornfeld P, Papatestas A. Electrophysiologic diagnosis of myasthenia gravis and the regional curare test. *Neurology* 1976; 26: 410-417.
- ⁶⁹ Boiardi A, Bussone G, Negri S. Critical assessment of the local curare test in myasthenia gravis. *Europ Neurol* 1977; 15: 275-280.
- ⁷⁰ AAEM Professional Practice Committee. American association of electrodiagnostic medicine guidelines for establishing a quality assurance program in an electrodiagnostic laboratory. *Muscle Nerve* 1996;19: 1496-1502.
- ⁷¹The Norwegian Medical Association. A guide to the preparation of handbooks for quality assurance in medical activities. *Quality Assurance Publications* 1992; p. 1-56.
- ⁷² Kimura J. Electromyography: Techniques and normal findings. En: Kimura J, director. *Electrodiagnosis in diseases of nerve and muscle: principles and practice*. 2^a ed. Philadelphia: F.A Davis company. 1989.p.235-258.
- ⁷³ Buchthal F. Electromyography in the evaluation of Muscle diseases. *Methods in Clinical Neurophysiology* 1991; 2:25-45.
- ⁷⁴ Rosenfalck P. Electromyography in normal subjects of different age. *Methods in Clinical Neurophysiology* 1991; 2:47-52.
- ⁷⁵ Buchthal F, Erminio F, Rosenfalck P. Motor unit territory in different human muscle. *Acta physiol Scand* 1959; 45: 72.
- ⁷⁶ Gath I, Stålberg E. In situ measurements of the innervation ratio of motor units in human muscles. *Exp Brain Res* 1981; 43: 377-382.
- ⁷⁷ Kimura J. Anatomy and physiology of skeletal muscle. En: Kimura J, director. *Electrodiagnosis in diseases of nerve and muscle: principles and practice*. 2^a ed. Philadelphia: F.A Davis company. 1989. p. 217-234.
- ⁷⁸ Ricoy Campo JR. Introducción. En: *Patología del músculo estriado*. Ricoy Campo JR, director. Manual del X Congreso Iberoamericano de Neurología. Lima, Perú. 1976. p. 1-5.
- ⁷⁹ Swash M, Schwartz M. The normal muscle biopsy. En: Swash M, Schwartz M, directors. *Neuromuscular diseases*. Nueva york: Springer-Verlag; 1981. p. 23-27.
- ⁸⁰ Cardinali P. Fisiología muscular. En: Cardinali P, director. *Manual de Neurofisiología*. Madrid: Ediciones Díaz de Santos 1992; p. 157-168.
- ⁸¹ Cruz Martínez A, Ferrer T, Pérez Conde MC. Diagnostic yield of single fiber electromyography and other electrophysiological techniques in myasthenia gravis. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1982; 22: 377-417.
- ⁸² Hausmanowa-Petrusewicz I, Emeryk B, Wasowicz B, Kopec A. Electromyography in neuromuscular diagnostics. *Electromyography* 1967; 7: 203-225.
- ⁸³ Buchthal F. The electromyogram: its value in the diagnosis of neuromuscular disorders. *World Neurology* 1962; 3: 16-34.

-
- ⁸⁴ Oosterhuis HJGH, Hootsmans WJM, Veenhuyzen HB, Zadelhoff IV. The mean duration of motor unit action potentials in patients with myasthenia gravis. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1972; 32: 697-700.
- ⁸⁵ Fitch P, Willison RG. Automatic measurement of the human electromyogram. *J Physiol (Lon)* 1965; 178: 28-29.
- ⁸⁶ Barbieri S, Weiss GM, Daube JR. Fibrillation potentials in myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 1982; 5(S): 50.
- ⁸⁷ Stålberg E, Trontelj JV. *Single fiber electromyography: Studies in healthy and diseased muscle*. 2^a ed. New York (N/): Raven Press; 1994.
- ⁸⁸ Sanders DB, Stålberg EV. AAEM minimonograph 25: single fiber electromyography. *Muscle Nerve* 1996; 19: 1069-1083.
- ⁸⁹ Ertas M, Baslo MB, Yildiz N, Yazici J, Oge AE. Concentric needle electrode for neuromuscular jitter analysis. *Muscle Nerve* 2000; 23 (5): 715-719.
- ⁹⁰ Ekstedt J, Häggqvist P, Stålberg E. The construction of needle multi-electrodes for single fiber electromyography. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1969; 27: 540-543.
- ⁹¹ Hannerz J. An electrode for recording single motor unit activity during strong muscle contraction. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1974; 37: 179-181.
- ⁹² Gath I, Stålberg E. On the volume conduction in human skeletal muscle: in situ measurements. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1977; 43: 106-110.
- ⁹³ Sanders DB. Single-fiber electromyography: introduction to fiber density and jitter. En: Fernández JM, director. *International Course of Single Fiber EMG. Proceedings of the VI International Conference on computerized and quantitative EMG; Septiembre Vigo. 1998. p.8-15.*
- ⁹⁴ Stålberg E, Schwartz MS, Thiele B, Schiller HH. The normal motor unit in man. A single fiber EMG multielectrode study. *J Neurol Sci* 1976; 27: 291-301.
- ⁹⁵ Oh SJ. Single fiber electromyography. En: Oh SJ, director. *Principles of Clinical electromyography. Cases studies.* Baltimore: Williams and Wilkins; 1998. p. 121-131.
- ⁹⁶ Trontelj JV, Stålberg EV, Mihelin M, Khuraibet A. Jitter of the stimulated motor axon. *Muscle Nerve* 1992; 15: 449-454.
- ⁹⁷ Lin TS, Cheng KS. Characterization of the relationship between motor end-plate jitter and the safety factor. *Muscle Nerve* 1998; 21(%): 628-636.
- ⁹⁸ Ekstedt J, Nilsson G, Stålberg EV. Calculation of the electromyographic jitter. *Journal Neurol Neurosurg Psichiatri* 1974; 37: 526-539.
- ⁹⁹ Stålberg EV. Propagation velocity in human single muscle fibers in situ. *Acta Physiol Scand* 1966; 70 suppl 228: 1-112.
- ¹⁰⁰ Trontelj JV, Stålberg EV, Mihelin M. Jitter in the muscle fiber. *J Neurol Neurosurg Psichiatri* 1990; 53: 49-54.
- ¹⁰¹ Ekstedt J, Lindholm B, Ljunggren S, Stålberg EV. The jittermeter: a variability calculator for use in single fiber electromyography. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1971; 30: 154-158.

-
- ¹⁰² Mihelin M, Trontelj JV, Trontelj JK. Automatic measurement of random interpotential intervals in single fiber electromyography. *Int J Biomed Comput* 1975; 6: 181-191.
- ¹⁰³ Davis GR, Brown IT, Schwartz MS, Swash M. A dedicated microcomputer-based instrument for interval analysis of multicomponent wave forms in single fiber EMG. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1983; 56: 110-113.
- ¹⁰⁴ Stålberg EV. Single-fiber electromyography and some other electrophysiologic techniques for the study of motor unit. En: Dyck PJ, director. *Peripheral neuropathy*, volumen I. 3^a ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company; 1993. p. 645-657.
- ¹⁰⁵ Stewart CR, Nandedkar SD, Sanders DB. Personal-computer-based single fiber EMG jitter analysis sistem. *Med Biol Eng Comput* 1990; 28: 607-612.
- ¹⁰⁶ Gilchrist JM, Barkhaus P, Bril V, Daube J, DeMeirsman J, Howard J, Jablecki C, Sanders D, Stålberg E, Trontelj J, Pezzulo J (International Ad Hoc Committee). Single fiber EMG reference values: A collaborative effort. *Muscle Nerve* 1992; 15: 151-161.
- ¹⁰⁷ Bromberg MB, Scott DM, and the Ad Hoc committee of the AAEM Single Fiber special interest group. *Muscle and nerve* 1994; 17:820-821.
- ¹⁰⁸ Banker BQ, Engel AG. Basic reactions of the muscle. En: Engel AG, Banker BQ, directores. *Myology: Basic and clinical*. New York: McGraw-Hill Book Company; 1986. 31: 845-907.
- ¹⁰⁹ Trontelj JV. Single fiber electromyography: Findings in neurogenic disorders. En: Fernández JM, director. *International Course of Single Fiber EMG. Proceedings of the VI International Conference on computerized and quantitative EMG; Septiembre Vigo*. 1998. p. 53-57.
- ¹¹⁰ Stålberg EV, Thiele B. Transmission block in terminal nerve twings: a single fiber electromyographic finding in man. *J Neurol Neurosurg Psichiatri* 1972; 35: 52-59.
- ¹¹¹ Stålberg EV, Schwartz MS, Trontelj JV. Single fiber electromyography in various processes affecting the anterior horn cell. *J Neurol Sci* 1975; 24: 403-415.
- ¹¹² Hilton-Brown P, Stålberg EV. Motor unit in muscular dystrophy, a single fiber EMG and Scanning EMG study. *J Neurol Neurosurg Psichiatri* 1983; 46: 985-995.
- ¹¹³ Stålberg E, Thiele B. Motor unit fiber density in the extensor digitorum communis muscle. Single fiber electromyography study in normal subjects at different ages. *J Neurol Neurosurg Psichiatri* 1975; 38: 874-880.
- ¹¹⁴ Bril V, Werb MR, Green DA, Sima AAF . Single fiber electromyography in diabetic peripheral neuropathy. *Muscle Nerve* 1996; 19: 2-9.
- ¹¹⁵ Nordgren B, Falck B, Stålberg E. Postpolio muscular dysfunction: relationships between muscle energy metabolism, subjective symptoms, magnetic resonance imaging, electromyography and muscle strength. *Muscle Nerve* 1997; 20: 1341-1351.
- ¹¹⁶ Schwartz M, Moosa A, Dubowitz V. Correlation of single fiber EMG and muscle histochemistry using an open biopsy recording technique. *J Neurol Sci* 1977; 31: 369-387.
- ¹¹⁷ Fawcett PRW. SFEMG findings in myopathies. En: Fernández JM, director. *International Course of Single Fiber EMG. Proceedings of the VI International Conference on Computerized and quantitative EMG; Septiembre Vigo*. 1998. p. 58-65.

-
- ¹¹⁸ Trontelj JV, Stålberg E. Stimulation SFEMG: a diagnostic method and a tool in research. En: Kimura J, Shibasaki H, directores. Recent advantages in clinical Neurophysiology. Amsterdam: Elsevier; 1996. p. 280-287.
- ¹¹⁹ Trontelj JV. Single fiber electromyography: Guidelines for jitter measurement by axonal stimulation. En: Fernández JM, director. International Course of Single Fiber EMG. Proceedings of the VI International Conference on Computerized and quantitative EMG; Septiembre Vigo. 1998. p. 69-78.
- ¹²⁰ Trontelj JV, Stålberg E. Demonstration of axon reflexes in human motor nerve fibres. *J Neurol Neurosurg Psiquiatry* 1970; 33: 571-579.
- ¹²¹ Trontelj JV, Stålberg E. Single motor end-plates in myasthenia gravis and LEMS at different firing rates. *Muscle Nerve* 1991; 14: 226-232.
- ¹²² Trontelj JV, Khuraibet A, Mihelin M. The jitter in stimulated orbicularis oculi muscle: technique and normal values. *J Neurol Neurosurg Psiquiatry* 1988; 51: 814 –819.
- ¹²³ Trontelj JV, Stålberg E. Jitter measurements by axonal stimulation. Guidelines and technical notes. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol EMG and Motor Control* 1992; 85: 30-37.
- ¹²⁴ Trontelj JV. Muscle fibre conduction velocity changes with length. *Muscle Nerve* 1993; 16: 506-512.
- ¹²⁵ Swift TR. Disorders of neuromuscular transmission other than myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 1981; 4: 334-353.
- ¹²⁶ Engel AG. Síndromes miasténicos congénitos. En: Díez Tejedor, director. Miastenia y síndromes miasténicos. Manual del XVI Congreso Nacional de Neurología. 1994; Barcelona. p. 193-198.
- ¹²⁷ Engel AG, Nagel A, Walls TJ y cols. Congenital myasthenic syndromes . I Deficiency and short open-time of the acetylcholine receptor. *Muscle Nerve* 1993; 16: 1284-1292.
- ¹²⁸ Uchitel O, Engel AG, Walls TJ y cols. Congenital myasthenic syndromes. II A syndrome attributed to abnormal interaction of acetylcholine with its receptor. *Muscle Nerve* 1993; 16: 1293-1301.
- ¹²⁹ Drachman DB. Myasthenia gravis. *N Eng J Med* 1994; 330: 1797-1810.
- ¹³⁰ Ptáček LJ. Ligand-gated ion channelopathies. Mutations in different genes causing one disease. *Neurology* 2000; 55:1429-1430.
- ¹³¹ Suárez GA. Miastenia gravis: diagnóstico y tratamiento. *Rev Neurol* 1999; 29 (2): 162-165.
- ¹³² Robertson NP, Deans J Compston DAS. Myasthenia gravis: a population-based epidemiological study in Cambridgeshire England. *J Neurol Neurosurg Psiquiatry* 1998; 15: 492-496.
- ¹³³ Phillips LH, Torner JC, Anderson MS, Cox GM. The epidemiology of myasthenia gravis in central and western Virginia. *Neurology* 1992; 42: 1888-1893.
- ¹³⁴ Zivadinov R, Jurjevic A, Willheim K, Cazzato G, Zorzon M. Incidence and prevalence of myasthenia gravis in the country of the coast and Gorski kotar, Croatia, 1976 through 1996. *Neuroepidemiology* 1998; 17(5): 262-272.

-
- ¹³⁵ Villagra-Cocco A, Villagra-Cocco P. Prevalencia de la miastenia gravis en la isla de La Palma. *Rev Neurol* 1997; 25 (148): 2068-2069.
- ¹³⁶ Simpson JA. Myasthenia gravis and myasthenic syndromes. En: Walton JN, director. *Disorders of voluntary muscle*, 4 ed. Edimburgh: Churchill Livingstone. 1981. p. 585-624.
- ¹³⁷ Poulas K, Tsibri E, Papanastasiou D, Tsououfis T, Marinou M, Tsantili P, Papapetropoulos T, Tzartos SJ: Equal male and female incidence of myasthenia gravis. *Neurology* 2000; 54 (5): 1202-1203.
- ¹³⁸ Beekman R, Kuks JB, Oosterhuis HJ. Myasthenia gravis: diagnosis and follow-up of 100 consecutive patients. *J Neurol* 1997; 244: 112-118.
- ¹³⁹ Pérez-Nellar J, Negrin A, Llorens JA, Ferrá A, Pardo A, Parisi N. Timectomía en la miastenia gravis: evolución a largo plazo y factores pronósticos. *Rev Neurol* 2000; 30 (9): 801-806.
- ¹⁴⁰ Jaretzki A 3rd, Barohn RF, Ernstoff RM, Kaminski HJ, Keeseey JC, Penn AS, Sanders DB. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. *Neurology* 2000; 55(1): 16-23.
- ¹⁴¹ Vega Garcés WJ, Aguilera Pacheco O, Núñez Gil Luis González S. Myasthenia gravis en pacientes mayores de 50 años. *Rev Neurol* 1999; 28(10): 948-951.
- ¹⁴² Phillips LH, Torner JC. Epidemiologic evidence for a changing natural history of myasthenia gravis. *Neurology* 1996; 47: 1233-1238.
- ¹⁴³ Kissel JT, Franklin GM, and the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000; 55: 3-4.
- ¹⁴⁴ Andrews PI, Massey JM, Howard JF, Sanders DB. Race, sex and puberty influence onset, severity and outcome in juvenile myasthenia gravis. *Neurology* 1994; 44: 1208-1214.
- ¹⁴⁵ Seybold ME. Thymectomy in childhood myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci* 1998; 841: 731-741.
- ¹⁴⁶ Pradas Orozco J. Manifestaciones clínicas y métodos de diagnóstico en la miastenia gravis. En: Díez Tejedor, director. *Miastenia y síndromes miasténicos*. Manual del XVI Congreso Nacional de Neurología. 1994; Barcelona. p. 101- 110.
- ¹⁴⁷ Keeseey J. Myasthenia Gravis. *Arch Neurol* 1998; 55(5): 745-746.
- ¹⁴⁸ Adams RD, Victor M. Myasthenia gravis and episodic forms of muscular weakness. En: Adams RD, Victor M, directores. *Principles of Neurology*. 4 ed. New York: McGraw-Hill; 1989. p. 1150-1167.
- ¹⁴⁹ Osserman KE, Genkis G. Studies in myasthenia gravis: Review of a twenty-year experience in over 1200 patients. *Mt Sinai J Med* 1971; 38: 497-537.
- ¹⁵⁰ S Fernández Gil, M. González Hidalgo, C Franco Carcedo. Sphincter incontinence in myasthenia gravis: study isolated anal sphincter fiber. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998; 107:115.
- ¹⁵¹ Osserman KE. Clinical Aspects. En : Osserman KE, dr. *Myasthenia Gravis*. New York: Grune & Stratton; 1958. p. 79-80.

-
- ¹⁵² Engel AG. Myasthenia in infancy and childhood. En: Sanders DB, director. Neuromuscular Disease. Myasthenia gravis and myasthenic syndromes. Proceedings of the Annual Courses of American Academy of Neurology. Mayo 1994. Washington. Volumen 2 (333): 35-50.
- ¹⁵³ Phillips Lh, Melnick PA. Diagnosis of myasthenia gravis in the 1990s. *Sem Neurol* 1990; 10: 62-69.
- ¹⁵⁴ Pérez Nellar J, Rodríguez A. Falsos negativos en el diagnóstico de miastenia gravis. *Rev Neurol* 2000; 30(8): 712-715.
- ¹⁵⁵ Hopkins LC. Clinical presentations and the diagnosis of myasthenia gravis. En: Sanders DB, director. Neuromuscular Disease. Myasthenia gravis and myasthenic syndromes. Proceedings of the Annual Courses of American Academy of Neurology. Mayo 1994. Washington. Volumen 2 (333): 1-20.
- ¹⁵⁶ Seybold ME. The office Tensilon test for ocular myasthenia gravis. *Arch Neurol* 1986; 43: 842-843.
- ¹⁵⁷ Oh SJ, Cho HK. Edrophonium responsiveness not necessarily diagnostic of myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 1990; 13: 187-191.
- ¹⁵⁸ Martínez Castrillo JC, Orensanz LM. Inmunología en los síndromes miasténicos autoinmunes. En: Díez Tejedor, director. Miastenia y síndromes miasténicos. Manual del XVI Congreso Nacional de Neurología. 1994; Barcelona. p. 65 -81.
- ¹⁵⁹ Oh SJ, Kim DE, Kuruoglu R, Bradley RJ, Dwyer D. Diagnostic sensitivity of the laboratory tests yn myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 1992; 15(6): 720-724.
- ¹⁶⁰ Drachman DB, McIntosh KR, Yang B. Factors that determine the severity of experimental myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 1998; 841 (4): 262-282.
- ¹⁶¹ Yang B, McIntosh KR, Drachman DB. How subtle differences in MHC class II affect the severity of experimental myasthenia gravis. *Clin Immunol Inmunopathol* 1998; 86 (1): 45-58.
- ¹⁶² Drachman DB. Targeting T cells in myasthenia gravis. *Ann Neurol* 1999; 46(4): 553-555.
- ¹⁶³ Drachman DB. Immunotherapy in neuromuscular disorders: current and future strategies. *Muscle Nerve* 1996; 19: 1239-1251.
- ¹⁶⁴ Illa I, Prat C, Juárez C. Autoanticuerpos en la miastenia gravis: su valor en la clínica. En: Díez Tejedor, director. Miastenia y síndromes miasténicos. Manual del XVI Congreso Nacional de Neurología. 1994; Barcelona. p. 83 - 92.
- ¹⁶⁵ Lewis RA, Selwa JF, Lisak RP. Myasthenia gravis: Immunological mechanism and immunotherapy. *Ann Neurol* 1995; 37 Supl 1 (2): 51-62.
- ¹⁶⁶ Howard FM, Lennon VA, Finley J, Matsumoto J, Elveback LR. Clinical correlation of antibodies that bind, block, or modulate human acetylcholine receptors in myasthenia gravis. *Ann Neurol N Y Acad Sci* 1987; 39: 865-867.
- ¹⁶⁷ Massey JM. Clinical features of patients with myasthenia gravis and Lambert-Eaton syndrome. En: Sanders DB, director. Myasthenia Gravis and Myasthenic Syndromes. Proceedings of the Annual Meeting American Academy of Neurology. 1995. Seattle, Washington. 137: 26-29.

-
- ¹⁶⁸ Gómez-Fernández L, Vega-Treto H, Lestayo-Ofarril Z. Electromiografía de fibra única en el diagnóstico de la miastenia gravis. *Rev Neurol* 2000; 30(7): 609-613.
- ¹⁶⁹ Rouseev R, Ashby P, Basinki A, Sharpe JA. Single fiber EMG in the frontalis muscle in ocular myasthenia: specificity and sensitivity. *Muscle Nerve* 1992; 15: 399-403.
- ¹⁷⁰ Murga L, Sánchez F, Menéndez C, Castilla JM. Diagnostic yield of stimulation and voluntary single fiber electromyography in myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 1998; 21: 1081-1083.
- ¹⁷¹ Jabre JF, Chirico-post J, Weiner M. Stimulation SFEMG in myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 1989; 12: 38-42.
- ¹⁷² Rivero A, Crovetto L, López L, Maselli R, Nogués M. Single fiber electromyography of extraocular muscles: a sensitive method for the diagnosis of ocular myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 1995; 18: 943-947.
- ¹⁷³ Marzo ME, Pérez López-Fraile I, Capablo JL, Ara JR, Usón M. Miastenia Ocular: evolución clínica y estrategia terapéutica. *Rev Neurol* 1998; 26 (151): 398-400.
- ¹⁷⁴ Kimura J. Unique properties of extraocular muscles. Examination of non-limb muscle. En: Kimura J, director. *Electrodiagnosis in diseases of nerve and muscle: principles and practice*. 2ª ed. Philadelphia: F.A Davis company. 1989. p. 291-292.
- ¹⁷⁵ Trigo JA, Gruart A. Fisiología del sistema motor del párpado. *Rev Neurol* 2001, 32 (8): 755-761.
- ¹⁷⁶ Diertert SE. The demonstration of different types of muscle fiber in human extraocular muscles by electron microcopy and cholinesterase staining. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1965; 4: 51-63.
- ¹⁷⁷ Kaminiski HJ, Maas E, Spiegel P, Ruff RL. Why are eye muscles frequently involved in myasthenia gravis ? *Neurology* 1990; 40: 1663-1669.
- ¹⁷⁸ Kupersmith MJ, Moster M, Bhuiyan S, Warren J, Weimberg H, Beneficial effects of corticosteroids on ocular myasthenia gravis. *Arch Neurol* 1996; 53: 802-804.
- ¹⁷⁹ Padua L, Stålberg E, LoMonaco M, Evoli A, Batocchi A, Tonali P. SFEMG in ocular myasthenia gravis diagnosis. *Clin Neurophysiol* 2000, 111 (7): 1203-1207.
- ¹⁸⁰ Barton JJ, Fouladvand M. Ocular aspect of myasthenia gravis. *Semin Neurol* 2000; 20(1): 7-20.
- ¹⁸¹ Coll GE, Demer JL. The edrophonium – Hess screen test in the diagnosis of ocular myasthenia gravis. *Am J Ophthal* 1992; 114: 4 89-493.
- ¹⁸² Oey PL, Wieneke GH, Hoogenraad TU, van Huffelen AC. Ocular myasthenia gravis: the diagnostic yield of repetitive nerve stimulation and stimulated single fiber EMG of orbicularis oculi muscle and infrared reflection oculography. *Muscle Nerve* 1993; 16: 142-149.
- ¹⁸³ Valls-Canals J, Montero J, Pradas J. Stimulated single fiber EMG of the frontalis muscle in the diagnostic of ocular myasthenia. *Muscle Nerve* 2000; 23(5): 779-783.
- ¹⁸⁴ Kuruoglu, NB. Jitter analysis utilizing a high speed FM tape recorder. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 2000; 40(6): 339-343.
- ¹⁸⁵ Weinberg DH, Rizzo JF, Hayes MT, Kneeland MD, Kelly. Ocular myasthenia gravis: predictive value of single-fiber electromyography. *Muscle Nerve* 1999; 22(9): 1222-1227.

-
- ¹⁸⁶ Lazorthes G, Lacomme Y. Capítulo IV: Nervio Facial. En: Lazorthes G, director. Sistema nervioso periférico. Descripción. Sistematización. Exploración. Barcelona. Ediciones Toray-Masson, SA.; 1976, p. 93-109.
- ¹⁸⁷ Delagi EF, Perotto AO, Iazzetti J, Morrison D. Section X: Muscle innervated by cranial nerves. En: Perotto AO, director. Anatomical guide for the electromyographer. 3ª ed. Springfield, Charles C Thomas publisher. 1994. p. 227-231.
- ¹⁸⁸ Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Evaluación de Pruebas diagnósticas. En: AETS. Ministerio de Sanidad y Consumo. Instituto de Salud Carlos III. Evaluación Epidemiológica de Tecnologías de la Salud. 1995. p. 48-53.
- ¹⁸⁹ Fernández Pérez C, Mariano Lázaro A, Mato Chaín G, Alonso Corral S. La medición en clínica. Validez y Fiabilidad. Evaluación de Pruebas diagnósticas. En: Fernández Pérez C, director. Manual del Curso de Metodología de la Investigación. Programa de Formación Médica Continuada del Hospital Clínico San Carlos. Octubre 2000, Madrid. p. 2-10.
- ¹⁹⁰ Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (International Committee of Medical Journal Editors, ICMJE). Requisitos de uniformidad para manuscritos presentados para publicación en revistas biomédicas. Med Clin (Barc) 1997; 109: 756-763.
- ¹⁹¹ Jaeschke R, Guyatt GH, Sackett DL. Evidence-Based medicine Working Group. Guías para usuarios de la literatura médica. III Cómo utilizar un artículo sobre un examen diagnóstico. A. ¿ Son válidos los resultados del estudio?. JAMA 1994; 271: 389-391.
- ¹⁹² Jaeschke R, Guyatt GH, Sackett DL. Evidence-Based medicine Working Group. Guías para usuarios de la literatura médica. III Cómo utilizar un artículo sobre un examen diagnóstico. B. ¿ Cuales son los resultados? ¿ Me ayudaran en la asistencia a mis pacientes? JAMA 1994; 271:703-707.
- ¹⁹³ Weinberg DH, Rizzo JF, Hayes MT, Kneeland MD, Kelly. Ocular myasthenia gravis: predictive value of single-fiber electromyography. Muscle Nerve 1999; 22(9): 1222-1227.