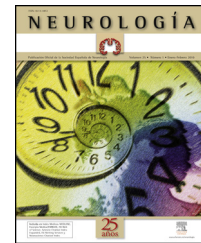




NEUROLOGÍA

www.elsevier.es/neurologia



ORIGINAL

Prevalencia de miastenia gravis en la comarca de Osona (Barcelona, Cataluña)

J.M. Aragonès^a, J. Altimiras^{b,*}, P. Roura^b, F. Alonso^c, E. Bufill^a, A. Munmany^d,
S. Alfonso^a e I. Illa^e

^a Servicio de Neurología, Consorci Hospitalari de Vic, Vic, Barcelona, España

^b Servicio de Epidemiología Clínica e Investigación, Consorci Hospitalari de Vic, Vic, Barcelona, España

^c Servicio de Medicina Interna, Consorci Hospitalari de Vic, Vic, Barcelona, España

^d Servicio de Neurología, Clínica de Vic, Vic, Barcelona, España

^e Unidad de Enfermedades Neuromusculares, Departamento de Neurología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

Recibido el 30 de mayo de 2014; aceptado el 6 de septiembre de 2014

PALABRAS CLAVE

Miastenia gravis;
Prevalencia;
Neuroepidemiología;
Senescencia
inmunológica;
Edad avanzada;
Neurogeriatría

Resumen

Introducción: La prevalencia descrita de miastenia gravis (MG) oscila entre 5 y 24 casos por 100.000, representando los mayores de 65 años menos del 50% del total. Se presenta la prevalencia de MG en la comarca de Osona (Barcelona, España). Se describen la prevalencia y las características clínicas por grupos de edad, diferenciando los menores y mayores de 65 años.

Métodos: El Servicio de Neurología del Hospital General de Vic puso en marcha en el año 1991 un registro comarcal sobre los casos de MG diagnosticados.

Resultados: La prevalencia de MG fue de $32,89 \times 10^5$ habitantes (IC 95%, 23,86-41,91). La prevalencia estandarizada (población europea) fue del $35,47 \times 10^5$ habitantes (IC 95%, 26,10-44,84). La razón por sexo, mujeres/hombres, es de 1,3. De forma global, el grupo de más de 65 años representa el 62,75% de los casos. Las prevalencias de MG por grandes grupos de edad presentan un carácter marcadamente ascendente, pasando de ningún caso en el grupo de menos de 25 años, a $21,87 \times 10^5$ en el grupo de 25 a 64 años, alcanzando $122,35 \times 10^5$ en el grupo de 65 y más años. Las clínicas pretratamiento y a fecha de corte no presentan diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$) entre menores y mayores de 65 años.

Conclusiones: Se describe la prevalencia más alta comunicada hasta la actualidad. Esta alta prevalencia es a expensas del grupo de más de 65 años. Estos resultados son una nueva alerta para evitar el infradiagnóstico de la MG en el anciano.

© 2014 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jaltimiras@chv.cat (J. Altimiras).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.nrl.2014.09.007>

0213-4853/© 2014 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Myasthenia gravis;
Prevalence;
Neuroepidemiology;
Immunosenescence;
Ageing;
Geriatric neurology

Prevalence of myasthenia gravis in the Catalan county of Osona

Abstract

Introduction: The reported prevalence of myasthenia gravis ranges between 5 and 24 cases per 100,000, and people over 65 years account for less than 50% of all cases. The prevalence and clinical characteristics of myasthenia gravis in the county of Osona were studied in patients younger and older than 65.

Methods: The study draws from the county-based prospective myasthenia gravis register implemented by the Neurology Department at Hospital General de Vic in 1991.

Results: The prevalence of myasthenia gravis was 32.89×10^5 inhabitants (95% CI, 23.86-41.91). The standardized prevalence (European population) was 35.47×10^5 inhabitants (95% CI, 26.10-44.84). The ratio of women to men was 1.3. Overall, the group of patients older than 65 accounted for 62.75% of all cases. The prevalence of myasthenia gravis increased considerably in older age groups. No cases were registered among patients under 25 years old, prevalence was 21.87×10^5 in the 25 to 64 age group, and prevalence in patients over 65 years increased to 122.35×10^5 . The clinical characteristics prior to treatment and at the cut-off date are similar ($P > .05$) in patients younger than 65 and those aged 65 and older.

Conclusions: These figures show the highest prevalence rate reported to date. This high prevalence is due to the rate observed among patients older than 65. These results provide a new warning that myasthenia gravis may be underdiagnosed in the elderly population.

© 2014 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La miastenia gravis (MG) puede estar infradiagnosticada en ancianos porque síntomas de presentación como diplopía, disfagia, disartria, disnea, debilidad de extremidades y caídas de repetición en este grupo de edad son habitualmente atribuidos a otras patologías más frecuentes¹. A principios de los años noventa se consideraba que el inicio de la MG por encima de 70 años era excepcional. Sorpresivamente, la mayoría de nuevos casos que se diagnosticaban en nuestro hospital eran ancianos. Por ello, en el año 1991 se inició un registro específico de MG en la comarca de Osona (Cataluña Central). La incidencia anual media durante el decenio 1991-2000 fue de 21,3 casos por millón, más alta que la esperada a expensas de los ancianos². Del 2001 al 2010 fue de 28,0 por millón, con una mediana de edad de 74 años y una incidencia que aumentaba cada década a partir de los 65 años de edad, por lo que consideramos la MG como una enfermedad del más anciano³. Otros estudios muestran también este predominio en edades avanzadas⁴⁻⁶.

La prevalencia descrita de MG oscila entre 5 y 24 casos por 100.000, representando los mayores de 65 años menos del 50% del total^{7,8}. Estos estudios están realizados en grandes poblaciones o bien sobre diagnósticos del sistema de salud, circunstancias que pueden dificultar la correcta identificación de los casos para el cálculo de la prevalencia. Las incidencias encontradas en la comarca de Osona hacen prever una prevalencia mayor.

Se presenta la prevalencia de MG en una comarca de Barcelona, después de más de 20 años de registro activo y haber comunicado en 2 ocasiones las incidencias más altas^{2,3}. También se describen la prevalencia y las características clínicas por grupos de edad, diferenciando entre menores y mayores

de 65 años. Demográficamente la comarca de Osona, correspondiente al año 2013, es una población envejecida, con un porcentaje de 65 y más años que alcanza el 16,87% de la población total⁹. Para este mismo año, la esperanza de vida en Cataluña es de 79,5 años en hombres y de 85,3 años en mujeres⁹.

Pacientes y métodos

El Hospital General de Vic (HGV) tiene como referencia geográfica la comarca de Osona, situada al norte de la provincia de Barcelona, en la Cataluña Central (España). Atiende una población de 155.069 habitantes, según censo de población de 2013⁹. El HGV es el único centro de referencia de la sanidad pública, que es la mayoritaria en este ámbito geográfico.

Cuando se menciona el grupo de «mayores de 65 años», se hace referencia al grupo de pacientes que tienen 65 años y más.

El Servicio de Neurología del HGV puso en marcha el año 1991 un registro sobre los casos de MG diagnosticados. En el mantenimiento de este registro de MG colaboran todos los neurólogos de la comarca de Osona, trabajen o no en el HGV. También se ha contactado con los diferentes hospitales de referencia fuera de la comarca, por si algún caso no hubiera consultado a la sanidad pública ni privada de la comarca. Este registro específico nos permite realizar estudios de seguimiento, ya sean clínicos sobre los tratamientos llevados a cabo, así como estudios epidemiológicos sobre incidencia, prevalencia y supervivencia. El diagnóstico de MG (definición de caso) se establece por la clínica y la exploración neurológica compatibles, corroborado por la

Tabla 1 Prevalencia de miastenia gravis en la comarca de Osona en 2013

Grupos	Años	Casos (n)	%	Habitantes	Prevalencia ($\times 10^5$)	IC 95%
<i>Total</i>		51		155.069	32,89	(23,86-41,91)
<i>Género</i>						
Hombres		22	43,14	77.273	28,47	(16,58-40,37)
Mujeres		29	56,86	77.796	37,28	(23,71-50,84)
<i>Grupos de edad</i>						
Total	0-24	0	0	42.022	0	
	25-64	19	37,25	86.893	21,87	(12,03-31,70)
	≥ 65	32	62,75	26.154	122,35	(79,99-164,72)
Hombres	0-24	0	0	21.579	0	
	25-64	4	18,18	44.617	8,97	(0,18-17,75)
	≥ 65	18	81,82	11.077	162,50	(87,49-237,51)
Mujeres	0-24	0	0	20.443	0	
	25-64	15	51,72	42.276	35,48	(17,53-53,43)
	≥ 65	14	48,28	15.077	92,86	(44,24-141,48)

IC: intervalo de confianza.

detección de anticuerpos anti-receptor de acetilcolina (anti-AChR) o anti-tirosina kinasa músculo específica (anti-MusK) en suero; y en caso de serología negativa, corroborado por la respuesta al test farmacológico (test de Tensilón) y estudio neurofisiológico (estimulación repetitiva o estudio de fibra única).

Las variables utilizadas en este estudio son el diagnóstico de MG, el género, la edad (a fecha del corte de prevalencia), la fecha de inicio de la sintomatología, el tiempo medio de evolución de la MG, la presentación clínica según la clasificación de la *Myasthenia Gravis Foundation of America*¹⁰, la presencia de anticuerpos, el resultado de la electromiografía, la respuesta anticolinésterásica, la comorbilidad inmunológica y la presencia de timoma.

Para el cálculo de la prevalencia de MG referido al año 2013 se ha utilizado el número de pacientes diagnosticados de MG, vivos a fecha 1 de julio de 2013 y residentes en alguno de los 51 municipios que conforman la comarca de Osona, frente a la población total (población de derecho) de la comarca de Osona en el año 2013. Como población estándar para el cálculo de la prevalencia ajustada se ha utilizado la europea de la OMS¹¹. Para el cálculo de la prevalencia por género, el número de hombres y de mujeres con MG, vivos y residentes en Osona, para la misma fecha, entre la población masculina y femenina de Osona, respectivamente. Y para los cálculos de la prevalencia por grupos de edad, el número de casos de MG para cada grupo de edad, entre la población de cada grupo de edad en la comarca de Osona.

Se realiza un estudio epidemiológico sobre este grupo de pacientes, a partir de la instauración de un registro activo de casos. Las pruebas utilizadas en el análisis estadístico son el test de comparación de porcentajes observados, el test de Yates y el test de Fisher. Las prevalencias y el tiempo de evolución media de MG se acompañan del intervalo de confianza al 95%. El nivel de significación estadístico utilizado es del 5%. Los programas utilizados para el análisis han sido Microsoft Office Excel 2007 y el programa PASW (*Predictive Analytic Software*) Statistics 18.

Resultados

A fecha 1 de julio 2013, el número de pacientes vivos y diagnosticados de MG fue de 51 casos. Conociendo que la población de la comarca de Osona en el año 2013 es de 155.069 habitantes, la prevalencia de MG en dicha comarca para el citado año fue de $32,89 \times 10^5$ habitantes (IC 95%, 23,86-41,91). La prevalencia estandarizada (población europea) fue del $35,47 \times 10^5$ habitantes (IC 95%, 26,10-44,84). Veintinueve pacientes eran mujeres y 22 eran hombres, con una tasa de prevalencia de $37,28 \times 10^5$ (IC 95%, 23,71-50,84) y $28,47 \times 10^5$ (IC 95%, 16,58-40,37), respectivamente. La razón por sexo (mujeres/hombres) es de 1,3: en menores de 65 años fue de 3,75 y en mayores de 65 años, de 0,78. La mediana de edad, a fecha de corte de prevalencia, es de 74,86 años, siendo en mujeres 64,63 años y en hombres 83,04 años. El tiempo de evolución media de la MG es de 9,11 años (IC 95%, 0,05-18,17). Las prevalencias de MG por grandes grupos de edad presentan un carácter marcadamente ascendente, pasando de ningún caso en el grupo de menos de 25 años, a $21,87 \times 10^5$ (IC 95%, 12,03-31,70) en el grupo de 25 a 64 años, alcanzando $122,35 \times 10^5$ (IC 95%, 79,99-164,72) en el grupo de 65 y más años (tabla 1).

De forma global, el grupo de más de 65 años representa el 62,75% de los casos (el 81,82% de los hombres y el 48,28% de las mujeres tienen 65 años y más) (tabla 1). Al estudiar el grupo de 65 y más años se observa también que la prevalencia aumenta cada década, pasando de $60,95 \times 10^5$ en la década de 65 a 74 años, a $144,61 \times 10^5$ de los 75 a 84 años, hasta alcanzar $232,72 \times 10^5$ por encima de los 85 años.

La presencia de anticuerpos anti-AChR es del 78,4%, sin mostrar diferencias por grupos de edad ni por sexo ($p > 0,05$). La presentación clínica pretratamiento según la clasificación de la *Myasthenia Gravis Foundation of America* fue la siguiente: clase I (n=18) 35,3%, clase II (IIa, n=3; IIb, n=15) 35,3%, clase III (IIIa, n=1; IIIb, n=10) 21,6%, clase IV (IVa, n=2; IVb, n=2) 7,8%, clase V (n=0) 0%. La situación clínica en la fecha del corte de prevalencia era: asintomáticos (n=11) 21,6%, clase I (n=14) 27,5%, clase II (IIa, n=8; IIb, n=18) 51,0%, clase III (n=0), clase IV (n=0) y clase V (n=0). Las clínicas de pretratamiento y a fecha de corte no presentan

Tabla 2 Prevalencia de miastenia gravis en diferentes regiones de Europa

Año	Región	Casos (n)	Población	Prevalencia ($\times 10^5$)
1992-1997	Grecia ¹³	843	10.475.878	7,06
1996	La Palma (España) ¹⁴	7	81.507	8,59
1996	Gorski Kotar (Croacia) ¹⁵	32	313.599	10,2
1997	Cambridgeshire (Reino Unido) ¹⁶	100	684.000	15,0
1997	Estonia ¹⁷	144	1.462.130	9,85
1998	Estocolmo (Suecia) ¹⁸	251	1.783.428	14,07
2001	Dinamarca ¹⁹	977	5.472.032	17,85
2001	Moscú (Rusia) ²⁰	1.076	12.000.000	8,97
2004	Sur de Holanda ²¹	253	1.778.564	14,22
2008	Provincia de Pavia (Italia) ⁸	119	493.753	24
2009	Trento (Italia) ⁶	68	524.826	12,96
2013	Osona (Cataluña, España) (artículo actual)	51	155.069	32,89

diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$) entre menores y mayores de 65 años ni por sexo.

Otros fenómenos inmunológicos están presentes en el 21,57% de los casos. Seis pacientes presentan déficit de vitamina B₁₂, 3 casos presentan tiroiditis de Hashimoto y 2 casos están afectados de vitiligo. La presencia de comorbilidad inmunológica predomina en el grupo de más de 65 años ($p < 0,05$).

Se observa la presencia de timoma en un 11,8% de pacientes, sin mostrar diferencias estadísticas ($p > 0,05$) entre mayores y menores de 65 años de edad ni por sexo.

Discusión

Se describe la prevalencia más alta comunicada hasta la actualidad. Esta alta prevalencia es a expensas del grupo de más de 65 años. Este predominio en ancianos era más manifiesto en el estudio de incidencia de la comarca, que suponía el 75% de los casos. Esta diferencia se explica por la menor supervivencia en los casos de inicio en más ancianos.

En la [tabla 2](#) se exponen las prevalencias de MG en diferentes regiones de Europa. La mayoría de estos estudios se han basado en registros hospitalarios o de servicios de salud. Nuestro estudio asegura una mejor selección por la metodología utilizada al ser sobre un registro activo y en una población reducida, lo que permite una mejor detección de los casos. También ha contribuido la alta sospecha de los médicos generalistas, después de más de 20 años de registro y difusión comarcal, y la participación en el registro de todos los neurólogos de la comarca.

La mayor prevalencia en mujeres es a expensas del grupo de menos de 65 años. Por encima de esta edad aumenta la prevalencia en ambos sexos, con un predominio en hombres, más manifiesto en el grupo de más de 85 años.

La presentación clínica pretratamiento, la clínica en fecha de corte, la presencia de anticuerpos Ac-antiAChR y la presencia de timoma no muestran diferencias entre menores y mayores de 65 años ni por sexo. La presencia de comorbilidad inmunológica es alta y predomina en el grupo de más de 65 años. La senescencia inmunológica podría ser la responsable de la MG y de otras enfermedades inmunológicas en el anciano¹².

Estos resultados son una nueva alerta para evitar el infra-diagnóstico de la MG en el anciano. La MG es una enfermedad que puede ser grave y que tiene una buena respuesta al tratamiento. Por ello es necesaria una mayor sospecha del médico generalista y una mayor accesibilidad del anciano a la medicina especializada.

Responsabilidades éticas

La investigación sobre la prevalencia de la MG no entra en conflicto con ningún aspecto ético ni legal porque no comporta ninguna intervención sobre el paciente y se han salvaguardado los imperativos de confidencialidad en el tratamiento estadístico de la información analizada.

Financiación

El presente trabajo no ha recibido financiación de ningún organismo público ni entidad privada.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Queremos expresar nuestro agradecimiento a los Dres. A. Arboix y J. Monells, por su colaboración.

Bibliografía

1. Hernández Ocampo EM, Aragonès JM. Recurrent fall as onset of myasthenia gravis in elderly adults. *J Am Geriatr Soc.* 2012;60:2379.
2. Aragonès JM, Bolívar I, Bonfill X, Bufill E, Mummany A, Alonso F, et al. Myasthenia gravis. A higher than expected incidence in the elderly. *Neurology.* 2003;60:1024–6.

3. Aragonès JM, Roura-Poch P, Hernández-Ocampo EM, Alonso F, Pont-Lluelles M, Xandri I, et al. Myasthenia gravis: A disease of the very old. *J Am Geriatr Soc*. 2014;62:196–7.
4. Vincent A, Clover L, Buckley C, Grimley Evans J, Rothwell PM. Evidence of underdiagnosis of myasthenia gravis in older people. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74:1105–8.
5. Somnier FE. Increasing incidence of late-onset anti-AChR antibody-seropositive myasthenia gravis. *Neurology*. 2005;65:928–30.
6. Pallaver F, Riviera AP, Piffer S, Ricciardi R, Roni R, Orrico D, et al. Change in myasthenia gravis epidemiology in Trento, Italy, after twenty years. *Neuroepidemiology*. 2011;36:282–7.
7. Phillips LH 2nd. The epidemiology of myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci*. 2003;998:407–12.
8. Montomoli C, Citterio A, Piccolo G, Cioccale R, Ferretti VV, Fratti C, et al. Epidemiology and geographical variation of myasthenia gravis in the province of Pavia, Italy. *Neuroepidemiology*. 2012;38:100–5.
9. Institut d'Estadística de Catalunya (IDESCAT), Generalitat de Catalunya.
10. Jaretzki A, Barohn RJ, Ernstoff RM, Kaminski HJ, Keesey JC, Penn AS, et al. Myasthenia gravis: Recommendations for clinical research standards. Task force of the medical scientific advisory board of the Myasthenia Gravis Foundation of America, Inc. *Neurology*. 2000;55:16–23.
11. Revision of the European Standard Population. En: Report of Eurostat's task force. Luxembourg: Publications Office of the European Union; 2013.
12. Gregg R, Smith CM, Clark FJ, Dunnion D, Khan N, Chakraverty R, et al. The number of human peripheral blood CD4+CD25 high regulatory T cells increases with age. *Clin Exp Immunol*. 2005;140:540–6.
13. Poulas K, Tsibri E, Kokla A, Papanastasiou D, Tsouloufis T, Marinou M, et al. Epidemiology of seropositive myasthenia gravis in Greece. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001;71:352–6.
14. Villagra-Cocco A, Villagra-Cocco P. Prevalence of myasthenia gravis on the island of La Palma. *Rev Neurol*. 1997;25:2068–9.
15. Zivadnov R, Jurjevic A, Willhein K, Cazzato G, Zorzon M. Incidence and prevalence of myasthenia gravis in the county of the coast and Gorski Kotar Croatia. *Neuroepidemiology*. 1998;17:265–72.
16. Robertson NP, Deans J, Compston DA. Myasthenia gravis: A population based epidemiological study in Cambridgeshire, England. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998;65:492–6.
17. Oopik M, Kaasik AE, Jakobson J. A population based epidemiological study of myasthenia gravis in Estonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74:1638–43.
18. Kalb B, Matell G, Pirskanen R, Lambe M. Epidemiology of myasthenia gravis: A population based epidemiological study in Stockholm, Sweden. *Neuroepidemiology*. 2002;21:221–5.
19. Eaton WW, Rose NR, Kalaydjian A, Pederson MG, Mortensen PB. Epidemiology of autoimmune diseases in Denmark. *J Autoimmun*. 2007;29:1–9.
20. Kotov SV, Neretin VI, Agafonov BV, Sidorova OP. Population based study of myasthenia in Moscow region. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii Imeni SS Korsakova*. 2006;106:52–5.
21. Niks EH, Kuks JB, Verschuuren JJ. Epidemiology of myasthenia gravis with anti-muscle specific kinase antibodies in The Netherlands. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78:417–8.