





Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



ESTUDIO DE PACIENTES CON DIPLOPÍA FLUCTUANTE

Marta Saint-Gerons Trecu

Directora de tesis:

Ana Martínez Palmer, profesora de la Universitat Autònoma de Barcelona y cap de servei de oftalmologia del Parc de Salut Mar

Tutor de tesis:

Miguel Castilla Céspedes, Profesor de la Universitat Autònoma de Barcelona

Año de depósito: 2021 Programa de cirugía i ciències morfològiques. Departamento de oftalmología

Agradecimientos

Quisiera agradecer a las personas que me han acompañado estos años y me han permitido finalizar este proyecto.

A mi familia por apoyarme en todo momento.

A mi jefa y directora de tesis Dra. Ana Martínez por confiar en mi criterio para la creación de la unidad de neuro-oftalmología.

Al Dr. Miguel Ángel Rubio neurólogo y compañero en el día a día asistencial.

A la Dra. Ana Matheu oftalmóloga por compartir preocupaciones y alegrías.

A mis compañeros de Mútua de Terrassa y del Consorci Sanitari de Terrassa de quienes guardo un buen recuerdo y cariño.

A los miembros del grup de treball de neuro-oftalmología que me han permitido progresar profesionalmente.

Abreviaturas

SES: Sagging eye syndrome

MG: Miastenia gravis

EMG: Electromiografía

RM: Resonancia magnética

Ach: Acetilcolina

Ppm: Posición primaria de la mirada

Infra: Infraducción

Supra: Supraducción

Índice de tablas y figuras

Tablas

Tabla 1

Etiologías de la diplopía binocular

Tabla 2

Endotropía asociada a la edad.

Tabla 3

Cuadro similitudes y diferencias entre miastenia y sagging eye.

Tabla 4

Comparativa de las principales características de cada grupo.

Tabla 5

Características descriptivas de las desviaciones en cada una de las posiciones de la mirada previo al tratamiento en el grupo de SES.

Tabla 6

Características descriptivas de las desviaciones en cada una de las posiciones de la mirada previo al tratamiento en el grupo de MG.

Tabla 7

Comparación entre los dos grupos pre-test con la prueba U Mann Whitney.

Tabla 8

Comparación de las desviaciones pre y post-test en los dos grupos.

Tabla 9

Comparación de la frecuencia de afectación en las distintas posiciones de la mirada en los dos grupos antes y después de la prueba.

Figuras

Fig. 1

Cápsula de Tenon.

Fig. 2

Ligamentos orbitarios.

Fig. 3

Localización y composición de las poleas musculares

Fig. 4

Expansiones de las vainas y las poleas de los músculos rectos.

Fig. 5

Polea muscular.

Fig. 6

Ligamento de Whitnall.

Fig. 7

Fascia capsulo palpebral.

Fig. 8

Adelgazamiento y elongación de las bandas recto lateral/recto superior.

Fig. 9

Paciente con oftalmoplejía externa progresiva crónica.

Fig. 10

Paciente con distrofia miotónica de Steinert.

Fig. 11

Paciente con distrofia oculofaríngea.

Fig. 12

Paciente con miastenia gravis.

Fig. 13

Al levantar el párpado superior del ojo izquierdo empeora la ptosis del ojo derecho.

Fig. 14

Al levantar el párpado superior del ojo derecho empeora la ptosis del ojo izquierdo.

Fig. 15

Test de la fatiga.

Fig. 16

Deterioro de la ptosis tras el test de fatiga.

Fig. 17

Algoritmo diagnóstico de miastenia ocular utilizado en nuestro Hospital.

Fig. 18

Esquema del diseño del estudio.

Fig. 19

Comparación de la media de la desviación en cada una de las miradas en ambos grupos pretratamiento.

Fig. 20

Comparativa de la media de desviación en cada una de las miradas en el grupo de SES antes y después del tratamiento.

Fig. 21

Comparación de medias de desviación en cada una de las miradas en el grupo de MG antes y después del tratamiento.

Fig. 22

Curva ROC para la disminución de las dioptrías prismáticas de desviación en el grupo de pacientes con miastenia y en el grupo de SES.

Todas las tablas e imágenes han sido realizadas por la autora o cedidas por el dr Manuel Romera con su consentimiento.

Contenido

1	Introducción.....	- 11 -
1.1	Definición diplopía.....	- 14 -
1.2	Anatomía de la musculatura extraocular	- 16 -
1.2.1	Cápsula de Tenon.....	- 16 -
1.2.2	Músculos extraoculares.....	- 17 -
1.2.3	Poleas y ligamentos.....	- 20 -
1.3	Causas de diplopía.....	- 25 -
1.3.1	Causa supranuclear e internuclear	- 28 -
1.3.2	Disfunción de nervios oculomotores	- 30 -
1.3.3	Sagging eye, insuficiencia de divergencia o endotropia en la distancia asociada a la edad.....	- 31 -
1.3.4	Oftalmopatía tiroidea.....	- 38 -
1.3.5	Miopatías hereditarias.....	- 40 -
1.3.6	Miastenia gravis.....	- 44 -
2	Justificación.....	- 67 -
3	Hipótesis	- 69 -

4	Objetivos	- 70 -
5	Diseño del estudio y diseño esquemático del protocolo.....	- 71 -
5.1	Diseño del estudio	- 71 -
5.2	Diseño esquemático del protocolo.....	- 73 -
5.2.1	Segunda visita.....	- 74 -
5.2.2	Tercera visita.....	- 75 -
5.2.3	Visitas para pacientes con pruebas negativas.....	- 76 -
5.3	Financiación	- 77 -
6	Metodología	- 78 -
6.1	Pacientes.....	- 78 -
6.1.1	Criterios de inclusión.....	- 78 -
6.1.2	Criterios de exclusión	- 79 -
6.1.3	Diagnóstico de sagging eye.....	- 80 -
6.1.4	Predeterminación del tamaño de la muestra	- 81 -
6.1.5	Reclutamiento de pacientes	- 81 -

6.2	Fármaco en estudio.....	- 82 -
6.2.1	Dosis, posología, vía de administración y forma farmacéutica.....	- 82 -
6.3	Metodología del estudio	- 82 -
6.4	Análisis estadístico.....	- 84 -
6.4.1	Consideraciones generales	- 84 -
6.4.2	Tamaño de la muestra	- 85 -
6.4.3	Tratamiento de los datos incompletos.....	- 85 -
6.4.4	Variable principal.....	- 85 -
6.4.5	Variables secundarias	- 85 -
6.4.6	Tratamientos concomitantes	- 86 -
6.5	Acontecimientos adversos	- 86 -
6.6	Aspectos éticos.....	- 87 -
6.6.1	Confidencialidad de los datos.....	- 87 -
7	Resultados	- 90 -
7.1	Pacientes.....	- 90 -

7.2	Evaluación de la variable principal	- 91 -
7.2.1	Características descriptivas de la desviación en las diferentes posiciones de la mirada	- 91 -
7.2.2	Comparación de las desviaciones entre los dos grupos	- 93 -
7.2.3	Comparación de la frecuencia de afectación de cada una de las miradas en los dos grupos.....	- 96 -
7.3	Evaluación de la sensibilidad y la especificidad de la prueba.....	- 98 -
8	Discusión.....	- 100 -
9	Conclusiones	- 104 -
10	Líneas de investigación futura.....	- 105 -
11	Bibliografía.....	- 106 -
12	Anexos.....	- 117 -
12.1	Informe del Comité de ética	- 117 -
12.2	Clasificación del estudio por la AEMPS como estudio posautorización de tipo observacional con medicamentos de uso humano.	- 118 -
12.3	Autorización de la Generalitat de Catalunya, departament de salut.....	- 119 -
12.4	Hoja de información al paciente y consentimiento informado.....	- 121 -

1 Introducción

Las desviaciones de ángulo pequeño pueden producir diplopía en ausencia de restricciones aparentes en la exploración. Estas desviaciones de ángulo pequeño son características de pacientes con sagging eye syndrome (SES) y pueden ser difíciles de diferenciar de pacientes con miastenia, ya que la miastenia puede simular cualquier patrón de desviación. Además, la reducción de la amplitud de fusión es un signo de involución senil que habitualmente acompaña el SES y que puede ser fácilmente confundido con la fluctuación que aparece en los pacientes con miastenia. La observación de los movimientos sacádicos y de las ducciones puede ayudar a diferenciar la miastenia gravis de otras causas de oftalmoplejía. El SES tiene unas sacadas horizontales y una ducciones horizontales normales ¹. Sin embargo en ocasiones la disminución de la velocidad de los sacádicos puede ser únicamente medida mediante electrooculografía ².

La miastenia gravis (MG) es una enfermedad neuromuscular autoinmune, mediada por autoanticuerpos contra el receptor nicotínico de acetilcolina de la membrana muscular post sináptica, que se caracteriza por debilidad fluctuante de los músculos esqueléticos y fatiga con un inicio ocular en el 85% de los casos ³. Las pruebas para el diagnóstico de miastenia gravis incluyen: la pruebas electrofisiológicas (la de fibra única y la estimulación repetitiva), las pruebas serológicas (anticuerpos anti receptor acetilcolina, anticuerpos anti quinasa músculo específico (anti MusK), low-density lipoprotein receptor related protein 4 (LRP4), cortactina, agrina), el test del descanso, el test del hielo, el test de fatiga y los test farmacológicos (edrofonio y neostigmina) ^{4 5}. Sin embargo, no hay un test único “gold” estándar para el diagnóstico de miastenia que tenga una buena especificidad y

Pacientes con diplopía fluctuante - Introducción

sensibilidad. Hay pacientes con miastenia con anticuerpos negativos y pruebas electrofisiológicas normales, en estos casos la anamnesis la exploración y la respuesta al tratamiento pueden ser clave en el diagnóstico ⁶.

La endotropía o la hipertropía de pequeño ángulo y la ptosis aponeurótica pueden ser el resultado de los cambios involutivos en los tejidos conectivos orbitarios y en la musculatura extraocular ⁷. La degeneración de la banda entre el recto superior y el recto lateral provocaría el desplazamiento o “hundimiento” (sag) de la polea del recto lateral causando una endotropía, un estrabismo ciclovertical o ambos ^{8,9}. En el SES la desviación puede ser intermitente o constante únicamente de lejos ¹⁰. En la resonancia magnética orbitaria de estos pacientes se observa un adelgazamiento del ligamento entre el recto lateral y el superior ¹¹. El SES se observa en paciente de más de 60 años ¹² edad que coincide con el inicio de miastenia ocular en los hombres ¹³ lo cual contribuye como factor de confusión en el diagnóstico de las diplopías fluctuantes de pequeño ángulo.

El cloruro de edrofonio es un inhibidor de la acetilcolinesterasa reversible que se usa en el diagnóstico de miastenia ¹⁴. El test de edrofonio tiene efectos secundarios cardiovasculares potencialmente graves y debe usarse con precaución en pacientes con enfermedades cardíacas o pacientes en tratamientos bloqueantes del nódulo atrioventricular como la digoxina o los beta bloqueantes. El test también puede complicarse con los efectos secundarios colinérgicos. Por lo tanto el edrofonio y la neostigmina han sido remplazados por test menos invasivos como el test del descanso o el test del hielo ⁵. La piridostigmina ha sido usada durante más de 50 años y se considera un tratamiento seguro ¹⁵. Sin

Pacientes con diplopía fluctuante - Introducción

embargo, la respuesta ocular a una dosis única de piridostigmina no ha sido estudiado en detalle.

Prismar a los pacientes en las 5 posiciones de la mirada es una herramienta muy útil en la exploración de la diplopía ya que nos da una información dinámica de cómo se comportan los movimientos extraoculares. La hipótesis del estudio es que la cuantificación de la diplopía con prismas y cover test antes y después de una dosis única de piridostigmina puede ayudar a diferenciar pacientes con diplopía de bajo grado de pacientes con miastenia de los pacientes con SES. Para comprobarlo se realizó un estudio observacional de casos controles siendo los casos los pacientes con miastenia y diplopía y los controles los pacientes en estudio por diplopía fluctuante que acabaron siendo diagnosticados de SES y que recibieron piridostigmina como parte de su proceso diagnóstico.

El estudio consistió en medir la diplopía antes y después de una dosis única con piridostigmina en los dos grupos. También se estableció un valor umbral del test de la piridostigmina en el diagnóstico diferencial de miastenia versus SES. Se determinaron las principales características en cuanto a la desviación ocular de cada entidad.

1.1 Definición diplopía

La desalineación de los ejes visuales provoca que la imagen del objeto fijado caiga en las partes no correspondientes de las dos retinas, normalmente la fóvea de un ojo y la retina extrafoveal del otro ojo. Cuando ocurre este fenómeno sensorial se interpreta como diplopía¹⁶. La diplopía binocular es cuando percepción de dos imágenes de un solo objeto desaparece al cerrar un ojo¹⁷. La causa no suele ser ocular. Su diagnóstico constituye un reto para el oftalmólogo. Es necesaria una evaluación muy ordenada y minuciosa que permita poner de manifiesto la causa de la visión doble, y así proponer las estrategias terapéuticas más acertadas. La diplopía monocular es un problema ocular. La causa más frecuente es el ojo seco otras causas son las anomalías en el cristalino las irregularidades en la retina. Los pacientes pueden tener diplopía monocular en ambos ojos¹⁸. La diplopía binocular es más frecuente (75-88,5%) que la monocular¹⁹. No existen muchos trabajos en la literatura que hayan publicado la incidencia y las causas de la diplopía binocular. Entre sus mecanismos productores destacan la enfermedad del sistema nervioso central (incluyendo las parálisis de los nervios craneales III, IV y VI o parálisis combinadas), la afección de la unión neuro-muscular, muscular y orbitaria. La mayoría de los casos (53-67%) están causados por las parálisis aisladas de los nervios craneales¹⁹. El tratamiento de las diplopías binoculares varía desde la oclusión ocular y la toxina botulínica en las fases iniciales, hasta los prismas y la cirugía dependiendo de la magnitud de la desviación en situaciones crónicas y las lentes de contacto opacas en casos de diplopías intratables¹⁷.

Pacientes con diplopía fluctuante - Introducción

Nos referimos a diplopía fluctuante en aquellos casos en que la visión doble oscila y no es fija. Esto puede estar provocado por la fatiga muscular y/o por el esfuerzo fusional por parte del sistema visual.

1.2 Anatomía de la musculatura extraocular

1.2.1 Cápsula de Tenon

La cápsula de Tenon también llamada fascia bulbi o aponeurosis órbito-ocular (**Fig. 1**). Esta última denominación indica las conexiones de la cápsula con otras estructuras oculares. Es el forro del globo ocular. Lo cubre por completo excepto en la córnea y en la entrada del nervio óptico. Los seis músculos oculares perforan la cápsula para insertarse en el globo y dentro de este saco el ojo realiza sus movimientos rotatorios. Recuerda a una membrana serosa como la pleura o el pericardio, pero no lo es, pues sólo tiene una capa y no está recubierta de mesotelio. Por delante la cápsula está cubierta por la conjuntiva y por detrás del saco tenoniano está la grasa orbitaria.

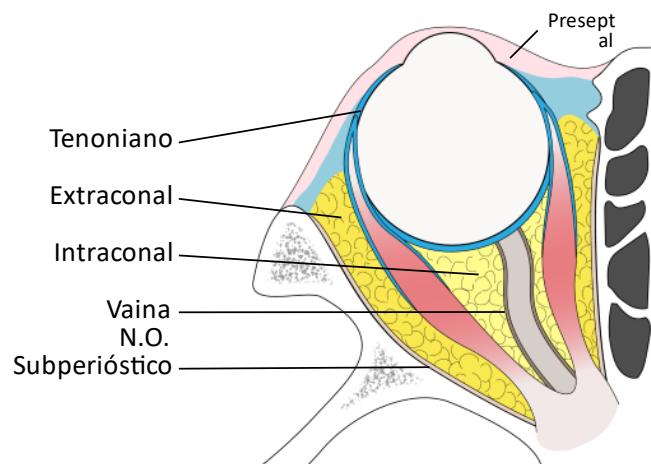


Fig. 1 Cápsula de Tenon. Se muestra la cápsula de Tenon en azul, abrigando al globo ocular, y sus expansiones en forma de vainas musculares, poleas y ligamentos orbitarios.

Imagen cedida por Dr Romera.

Pacientes con diplopía fluctuante - Introducción

Las vainas de los músculos oculares se fijan en la Tenon y emiten expansiones en el espacio intratenoniano: los pliegues falciformes de Guérin y las membranas intermusculares.

También hay expansiones intermusculares entre las vainas por detrás del globo y que forman los septos del cono muscular, aunque no constituyen un compartimiento cerrado.

Del complejo Tenon-vainas salen ligamentos que se insertan en las paredes orbitarias. Los retináculos medial y lateral se insertan en el reborde orbitario junto con los tendones cantales y estabilizan horizontalmente el globo. Los ligamentos verticales son más complejos: el superior incluye el complejo oblicuo superior-recto superior-elevador del párpado-ligamento de Whitnall; el inferior involucra a la fascia capsulo palpebral (recto inferior-oblicuo inferior-retractores del párpado) y al ligamento de Lockwood.

1.2.2 Músculos extraoculares

Existen siete músculos extraoculares: los cuatro músculos rectos, los dos músculos oblicuos y el músculo elevador del párpado superior. El VI par nervio (oculomotor externo) inerva el músculo recto lateral, el IV nervio (troclear) inerva el músculo oblicuo superior, y el III nervio (oculomotor) inerva los músculos elevadores del párpado, recto superior, recto medial, recto inferior y oblicuo inferior. El III nervio inerva el elevador del párpado superior, recto superior, recto medial, recto inferior y oblicuo inferior.

Cuando el ojo mira recto de frente, se dice que está en posición primaria. La acción primaria del músculo es su principal efecto sobre la posición del ojo cuando dicho músculo

Pacientes con diplopía fluctuante - Introducción

se contrae. Las acciones secundaria y terciaria son los efectos adicionales sobre la posición del ojo en posición primaria.

Músculos rectos horizontales: Son el recto medial y el recto lateral. Ambos nacen en el anillo de Zinn. El músculo recto medial discurre a lo largo de la pared medial de la órbita y se inserta a 5,5 mm del limbo. El músculo recto lateral se inserta a 6,9 mm del limbo tras discurrir a lo largo de la pared de la órbita. En posición primaria el recto medial es aductor y el recto lateral abductor.

Músculos rectos verticales: El músculo recto superior se origina en el anillo de Zinn y transcurre en sentido anterior y hacia arriba formando un eje de 23° con el eje visual y se inserta a 7,7-8 mm del limbo. La acción primaria es la elevación, la acción secundaria es la intorsión (incicloducción) y la acción terciaria es la aducción. El músculo recto inferior también nace en el anillo de Zinn, y discurre después en sentido anterior, hacia abajo y en sentido lateral formando un ángulo de 23° con el eje visual. Se inserta a 6,5 mm del limbo. Su acción primaria es la depresión, la acción secundaria es la extorsión (excicloducción) y la terciaria es la aducción.

Músculos oblicuos: El músculo oblicuo superior se origina en el vértice de la órbita por encima del anillo de Zinn y avanza en sentido anterior y hacia arriba a lo largo de la zona superior medial de la pared de la órbita. El músculo se hace tendinoso antes de pasar a través de la tróclea. El tendón se inserta a la esclera 5 mm posterior y 2 mm nasal al recto superior. La acción primaria del músculo es la inciclotorsión, la acción secundaria es la depresión y la terciaria es la abducción. El músculo oblicuo inferior se origina en el periostio del hueso maxilar, discurre en sentido lateral, superior y posterior pasando por

Pacientes con diplopía fluctuante - Introducción

debajo del músculo recto inferior e insertándose bajo el recto lateral, forma un ángulo de 51° con el eje visual. Su acción primaria es la exciclotorsión, la secundaria la elevación y la terciaria la abducción.

Músculo elevador del párpado superior: Se origina por encima del anillo de Zinn y se fusiona con el recto superior por debajo y el oblicuo superior a nivel medial, para insertarse a nivel cutáneo y tarsal.

Relaciones entre las inserciones de los músculos rectos Comenzando en el recto medial y siguiendo por los músculos recto inferior, recto lateral y recto superior, los tendones de los músculos rectos se insertan progresivamente más alejados del limbo. Una curva trazada a través de estas inserciones forma una espiral conocida como espiral de Tillaux.

1.2.3 Poleas y ligamentos

Las poleas son parte de los ligamentos de la aponeurosis órbito-ocular que van de las vainas musculares a las paredes óseas orbitarias (**Fig. 2, 3 y 4**). Es el punto donde el músculo cambia de dirección para dirigirse al ojo y que determina el vector desde el que el músculo actúa sobre el mismo (**Fig. 5**)

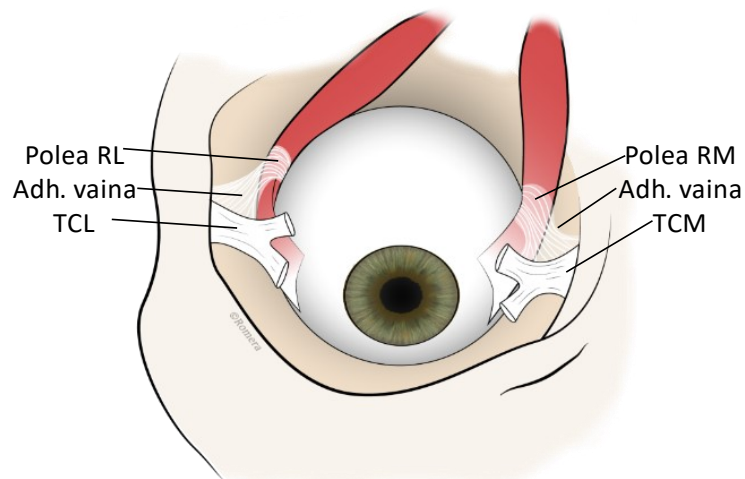


Fig 2. Ligamentos orbitarios. RM recto medio, RL recto lateral, TCL tendón cantal medial, TCM tendón cantal lateral. Constitución de los ligamentos orbitarios o retináculos, mediante las poleas de los rectos horizontales y sus respectivos tendones cantales. Estos ligamentos se insertan en la cresta lacrimal posterior (el medial) y en el tubérculo de Whitnall (el lateral)

Imagen cedida por Dr. Romera

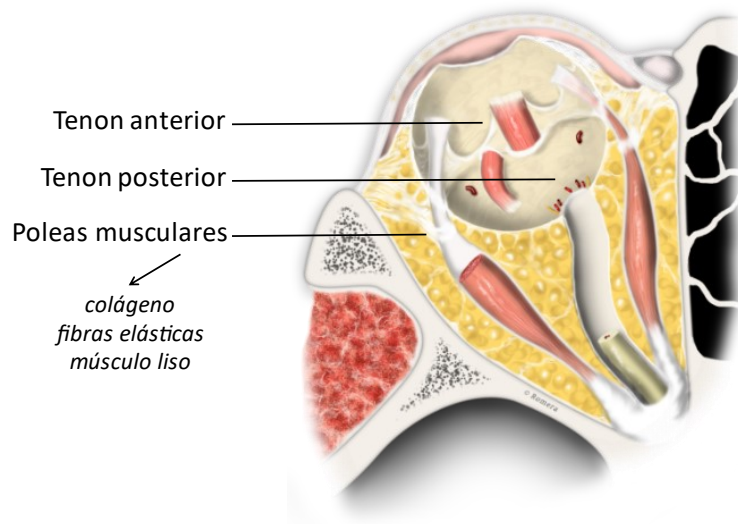


Fig. 3 Localización y composición de las poleas musculares.

Imagen cedida por Dr. Romera

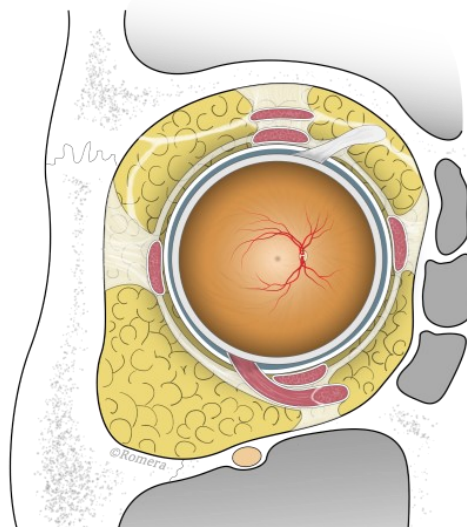


Fig. 4 Expansiones de las vainas y las poleas de los músculos rectos. Estas expansiones aponeuróticas comunican cada músculo con los rectos adyacentes. El recto medial tiene menos adherencia con los otros músculos.

Imagen cedida por Dr. Romera

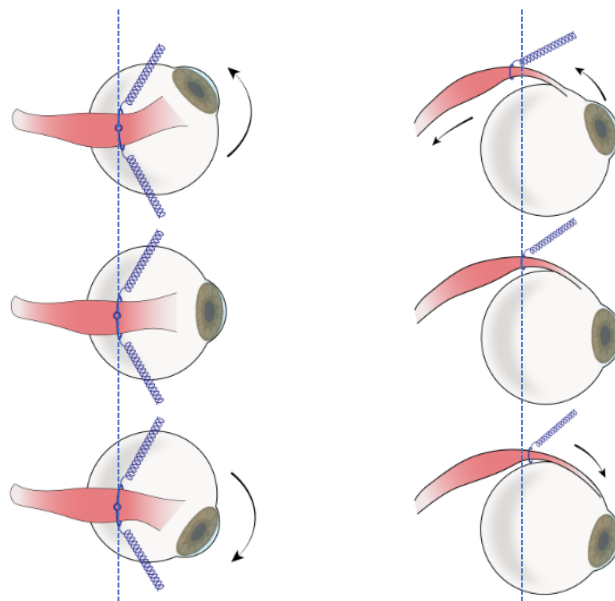


Fig. 5 Polea muscular. La polea muscular se puede representar como un aro a través del cual pasa el músculo recto y un resorte que va hasta la pared orbitaria. La polea estabiliza los dos tercios posteriores del músculo, evitando su deslizamiento alrededor del globo. La porción anterior tiene más libertad de movimiento. La polea puede desplazarse adelante y atrás acompañando la contracción de su músculo.

Imagen cedida por Dr. Romera

Los cuatro músculos rectos del ojo tienen unas poleas menos evidentes. Son anillos fibrosos anclados a las vainas musculares a la altura del tercio posterior del globo, a cosa de 5mm por detrás de la entrada muscular en la Tenon, posteriores al ecuador del globo. Estos anillos fijan un punto de inflexión en la trayectoria de los músculos y actúan como su inserción funcional (la inserción anatómica está en el vértice de la órbita).

Estos anillos están estabilizados por tractos de tejido colágeno, elástico y fibras musculares lisas que se expanden hacia la periferia y adelante hasta alcanzar las paredes orbitarias. Las poleas de los rectos horizontales forman parte de los retináculos medial y lateral, mientras las de los rectos verticales se integran, respectivamente, en el complejo recto superior-

elevador-Whitnall (**Fig. 6**) y fascia capsulopalpebral-Lockwood (**Fig. 7**). El ligamento de Whitnall funciona como polea del elevador.

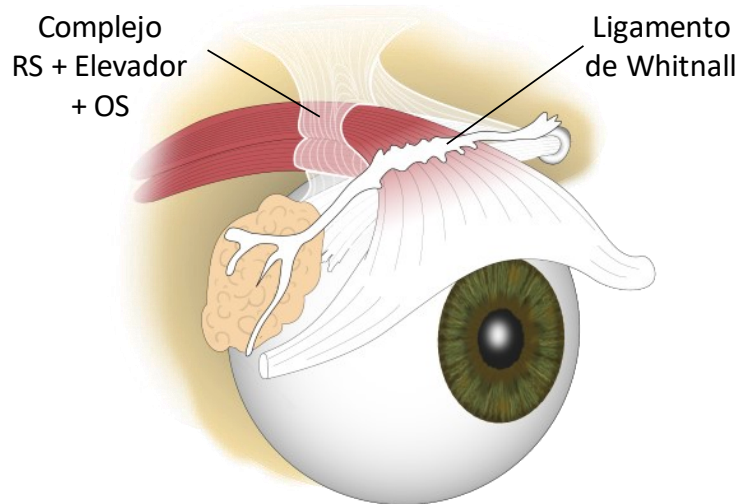


Fig. 6 Ligamento de Whitnall. La vaina del recto superior (RS) tiene adherencias con el tendón el oblicuo superior (OS) y el músculo elevador del párpado.

Imagen cedida por Dr. Romera

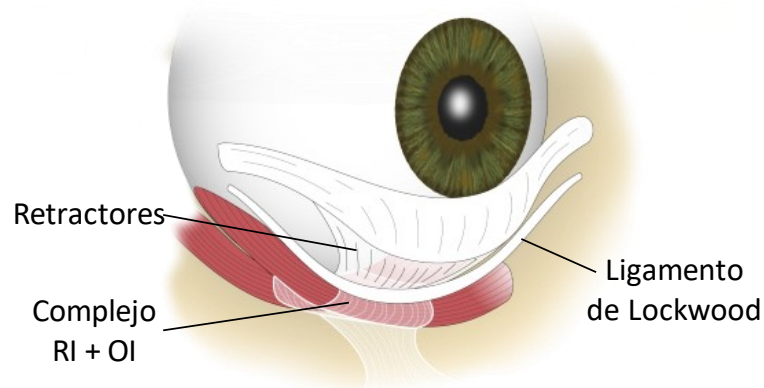


Fig. 7 Fascia capsulo palpebral. La fascia capsulo palpebral está formada por la vaina y polea compartida del recto inferior (RI) y oblicuo inferior (OI), los retractores del párpado inferior y el ligamento de Lockwood.

Imagen cedida por Dr Romera

Pacientes con diplopía fluctuante - Introducción

Por delante de la polea el vientre muscular tiene mayor movilidad y acompaña al globo en sus rotaciones, mientras que por detrás de las poleas los vientres de los rectos están relativamente fijos dentro de la órbita.

Las poleas dan estabilidad a los músculos extraoculares.²⁰

Uno de los ligamentos que conecta las poleas es la banda recto lateral – recto superior, se origina en el borde lateral de la polea del recto superior y termina en el borde lateral de la polea del recto lateral.²¹

La capa orbitaria del oblicuo inferior se inserta en la polea del recto lateral.²¹

1.3 Causas de diplopía

La causa de la diplopía puede ser a nivel: supranuclear, internuclear, infranuclear, unión neuromuscular, musculatura extraocular. En la tabla 1 se revisan las causas de diplopía.

Etiologías de la diplopía binocular

Causas supranucleares e Internucleares

- Paresia supranuclear monocular de la elevación (congénita o adquirida)
- Skew deviation
- Síndrome vertical uno y medio
- Síndrome horizontal uno y medio
- Oftalmoplejía internuclear
- Parálisis horizontal de la mirada
- Síndrome de Wernicke
- Espasmo paroxístico del recto superior y del elevador del párpado con esclerosis múltiple

Disfunción nervios oculomotores

- Paresia del tercer nervio
- Paresia del cuarto nervio
- Paresia del sexto nervio
- Parálisis combinadas
- Mioquímia del oblicuo superior
- Neuromiotonía ocular
- Síndrome de Wernicke
- Síndrome de Fisher
- Síndrome de Guillain-Barre

Alteraciones de la unión neuromuscular

- Miastenia gravis
- Botulismo
- Síndrome de Lambert Eaton

Procesos músculo ocular

- Enfermedad de Graves
- Miopatías hereditarias
- Síndrome de Brown adquirido o congénito
- Fractura orbitaria
- Sinusitis maxilar (síndrome seno silente)
- Endotropia en visión lejana ligada a la edad también llamado sagging eye
- Traumatismo directo en los músculos extraoculares
- Fibrosis congénita del recto inferior
- Anomalías orbitarias como músculos extraoculares que se insertan en localización anómala, bandas fibrosis, músculos anómalos
- Estrabismos fijos (fibrosis generalizadas de los músculos extraoculares)
- Secuelas postoperatorias
- Inflamación orbitaria (miositis), pseudotumor, enfermedad ligada Ig G4
- Trocleitis
- Metástasis e infiltración de los músculos
- Tumores orbitarios
- Síndrome de Fallen
- Síndromes de desplazamiento foveal (por membranas neovasculares).
- Deslizamiento hemicampos en pacientes con hemianopsias bitemporales o en defectos heterónimos altitudinales

Descompensación de una foria o estrabismo previo

- Síndromes de estrabismo congénito
- Desviación vertical y horizontal disociada
- Parálisis congénita de los doble elevadores
- Parálisis congénita de los doble depresores
- Síndromes de estrabismo congénitos
- Espasmo de convergencia

Tabla 1. Etiologías de la diplopía binocular ²²

Pacientes con diplopía fluctuante - Introducción

En el estudio retrospectivo de O' Colmain¹⁶ de 149 pacientes con diplopía aguda el 53.7% fueron por paresias aisladas de un nervio craneal de las cuales el 25.5% fue el sexto nervio, el 16.1% el cuarto nervio y el 12.1% el tercer nervio. Las causas mecánicas (fracturas orbitarias, faciales, enfermedad tiroidea, restricciones asociadas a la edad) representaron el 10.7%. Los trastornos nucleares y supranucleares (oftalmoplejía internuclear, parálisis horizontal de la mirada, skew deviation, disfunción de los sacádicos y del seguimiento, espasmos de convergencia) representaron un 10.1%. Descompensación de heteroforia 8.1% y el 5.4% tenían una diplopía monocular. Los pacientes con miastenia representaron el 4%.

En un estudio retrospectivo de 60 pacientes con diplopía de P. Merino¹⁷ el siguiente diagnóstico después de las parálisis de los nervios craneales fue el estrabismo descompensado, con una incidencia de un 30% (18/60). En otros estudios esta causa representó una menor incidencia. El mayor porcentaje en su serie puede explicarse por la inclusión de los pacientes con forias, micro estrabismos y estrabismos infantiles, insuficiencias y espasmos de convergencia y paresias congénitas del IV nervio craneal, por lo que no se pueden comparar los resultados con otras publicaciones por la heterogeneidad de las causas analizadas. Esto indica que la causa estrabismo descompensado engloba muchas etiologías que en muchas ocasiones son difíciles de diferenciar.

En un estudio de prevalencia de Demer²³ de 945 pacientes de más de 40 años que presentaron diplopía la causa más frecuente fue el síndrome de sagging eye identificado en 297 pacientes (31,4%). La segunda causa más frecuente fue la paresia del IV nervio (10,3%) seguida por la enfermedad tiroidea (8,3%), estrabismo mecánico debido a la

Pacientes con diplopía fluctuante - Introducción

implantación de cerclajes, válvulas, placas de braquiterapia (7,2%) paresia del VI nervio (6,9%), exotropía (5,1%), fractura orbitaria (3,3%), exotropía intermitente (2,5%), miastenia gravis (2,1%) paresia del III nervio (1,9%), endotropía descompensada (1,9%), estrabismo pediátrico con cirugía en la infancia (1,7%), síndrome heavy eye (1,5%), exotropía sensorial (1,4%), oftalmoplejia internuclear (1,3%), exotropía descompensada (1,1%), estrabismo pediátrico sin cirugía (1%), skew deviation (1%), exotropía consecutiva (1%), hipertropía consecutiva (0,8%), exotropía consecutiva (0,8%), síndrome de Duane (0,8%), nistagmus (0,8%), miscelánea (4,4%).

1.3.1 Causa supranuclear e internuclear

Es importante recordar que el sistema central responsable de dirigir y coordinar la movilidad ocular (y de ese modo garantizar una visión única) es complejo. Por lo tanto, mientras que las patologías más distales que causan diplopía (por ejemplo, parálisis aislada del nervio craneal, trastornos de la unión neuromuscular y procesos restrictivos orbitarios) pueden ser sencillos, las lesiones más proximales pueden ser más difíciles de localizar. Lesiones que afectan las conexiones corticales a los núcleos de II, IV y VI se denominan supranucleares; lesiones que afectan las conexiones entre los núcleos son internucleares; y los que afectan los nervios, la unión neuromuscular, o los músculos son infranucleares.

La disfunción de los hemisferios cerebrales (precipitada por trastornos metabólicos o medicamentos); enfermedades neurodegenerativas que comprometen los ganglios basales (como los síndromes parkinsonianos y Huntington enfermedad); o lesiones estructurales en la protuberancia, el mesencéfalo o el cerebelo son todas causas potenciales de diplopía.

Pacientes con diplopía fluctuante - Introducción

Cada uno de estos, sin embargo, suele estar acompañado de otros signos y síntomas neurológicos, a menudo más prominentes que la diplopía misma, lo cual proporcionará información para el diagnóstico.

Sin embargo, consideraciones importantes dentro de esta categoría que pueden presentar con diplopía aislada incluyen desviación oblicua y oftalmoplejía internuclear (INO). La desviación oblicua resulta en desalineación ocular vertical / diplopía que típicamente resulta de una lesión en la vía utricular-vestibular-ocular (tronco encefálico o cerebelo) que rige la posición vertical y torsional del ojo en respuesta a la inclinación del cuerpo. Es similar en presentación a la parálisis del nervio craneal IV, pero puede ser diferenciado por su propensión a que la desalineación vertical disminuya en 50% o más cuando el paciente se mide en posición supina en comparación con la posición vertical. La INO se presenta con diplopía horizontal; los pacientes a menudo describen una sensación de "Un ojo que alcanza al otro" con sacadas horizontales. Examen clave los hallazgos son aducción lenta en un ojo con abducción correspondiente nistagmo en el otro ojo (la mayoría de las veces estos hallazgos se determinan mejor mediante la prueba de sacadas). La INO a veces puede confundirse con una parálisis del tercer nervio, pero el examen de movilidad ocular puede excluir esto en base a ausencia implicación de otros músculos inervados por el tercer nervio (recto superior, recto inferior y elevador entre ellos). Por lo tanto, una característica clave del examen que ayuda a distinguir INO de la debilidad del músculo recto medial o un tercero parcial La parálisis nervios es que se preserva la aducción con convergencia. La INO resulta de la disfunción del fascículo longitudinal medial, que conecta el núcleo del sexto nervio ipsilateral en la protuberancia al núcleo del tercer nervio contralateral

Pacientes con diplopía fluctuante - Introducción

(subnúcleo del recto medial) en el mesencéfalo. Aunque existen varias causas posibles las más frecuentes son la desmielinización (en pacientes más jóvenes de 50 años de edad) y accidente cerebrovascular del tronco encefálico (en pacientes mayores de 50 años de años). También es importante recordar que INO puede ser bilateral; estas lesiones a menudo ocurren en el mesencéfalo y afectan el núcleo de convergencia, lo que resulta en una exotropía de gran ángulo (lo que significa que los ojos están desviados hacia afuera) y una insuficiencia de convergencia.²⁴

1.3.2 Disfunción de nervios oculomotores

Los nervios craneales oculomotor (tercero), troclear (cuarto) y abducens (sexto) son los mediadores finales del complejo mecanismo de la motilidad ocular que se origina en el tronco encefálico. El fallo de estos nervios implica dificultad para orientar los globos de manera coordinada, incluso en un grado leve, dará como resultado percepción de visión doble (o, si es más sutil, "visión borrosa" que se resuelve cuando el paciente ocluye cualquiera de los ojos). El nervio craneal VI (inervando el músculo recto lateral) tiene función abductora. El nervio IV (inervando el músculo oblicuo superior) es depresor e intorsor tiene papel importante en acciones como leer, bajar escaleras. El nervio craneal III hace "todo lo demás". La exploración del III nervio puede ayudar a localizar la lesión así si observamos una ptosis bilateral puede indicar la afectación del núcleo caudal central y si observamos midriasis puede indicar afectación del núcleo de Edinger-Westphal o de sus axones. Cuando la parálisis resulta de una lesión en el núcleo del III nervio el paciente puede presentar desde ptosis y debilidad de supraducción en el ojo contralateral hasta una parálisis del tercer nervio más completa debido a la innervación bilateral del núcleo del

Pacientes con diplopía fluctuante - Introducción

caudado y a la decusación de fibras del núcleo recto superior. Si, en cambio, los fascículos del tercer nervio se ven afectados a nivel del mesencéfalo, los pacientes pueden presentar diplopía que es acompañada de ataxia, temblor o hemiparesia. La afectación pupilar obliga a descartar compresivo más concretamente un aneurisma de la arteria comunicante posterior. En pacientes mayores de 50 años con parálisis completa del III nervio sin afectación pupilar la causa más frecuente es la isquémica.

Las paresias aisladas del IV nervio pueden ser de causa traumática pero también puede ser resultado de una descompensación de una paresia congénita.

El VI nervio tiene un trayecto largo desde la unión pontomedular, a lo largo el clivus, luego perfora la duramadre en el canal Dorello, pasa sobre la cresta petrosa, y finalmente entra en el seno cavernoso, lo que lo hace especialmente susceptible a la disrupción por estiramiento causada por el aumento de la presión intracraneal. Por lo tanto, los pacientes que se presentan con diplopía debido a la parálisis del nervio craneal VI deben ser evaluados cuidadosamente para descartar papiledema u otras características sugestivas de patología intracraneal.²⁴

1.3.3 Sagging eye, insuficiencia de divergencia o endotropia en la distancia asociada a la edad

➤ *Definición*

La insuficiencia de divergencia hace referencia a desorden adquirido caracterizado por unas ducciones aparentemente conservadas y una endotropia comitante 10 dioptrías mayor en la distancia que en cercanía. Los pacientes ven doble de lejos pero no de cerca. Es un diagnóstico controvertido ya que es difícil diferenciar de paresias oculomotoras ²⁵.

Pacientes con diplopía fluctuante - Introducción

La insuficiencia de divergencia puede presentarse en un amplio rango de edades y tiene una etiología distinta en función de la edad. En niños una endotropía mayor de lejos que de cerca es sugerente de paresia del VI nervio bilateral. Mientras que en adultos desde hace unos años se considera insuficiencia de divergencia sinónimo de sagging eye o de endotropía en la distancia asociada a la edad^{26 25 21 13}.

La edad provoca una degeneración de los tejidos conectivos. Como consecuencia puede observarse:

desplazamiento hacia abajo de la las poleas horizontales 1 o 2 mm desde la edad adulta hasta los 70 años.

Las poleas verticales se modifican menos con la edad²⁷.

degeneración del ligamento recto lateral recto superior.

blefaroptosis aponeurótica.

La degeneración de la banda recto superior recto lateral podría a su vez favorecer el desplazamiento inferior de la polea del recto lateral²¹. El desplazamiento inferior de ambos rectos laterales provoca una disminución del poder de abducción de los rectos laterales generando la endotropía.

➤ *Características clínicas*

Suele aparecer en pacientes mayores en un estudio de Rochester Epidemiology Project, la endotropía por insuficiencia de divergencia estaba presente en el 10.6% de los estrabismos del adulto, la edad media era de 74 años con un rango de (19-92 años). En esta población

Pacientes con diplopía fluctuante - Introducción

a medida que la edad aumenta la proporción de pacientes con insuficiencia de divergencia también aumenta ²².

La presentación es gradual o inicio subagudo de diplopía horizontal. Inicialmente el paciente nota una diplopía horizontal intermitente en distancias largas como el teatro o la conducción. Después de un período de varios meses la diplopía se va haciendo cada vez más constante. El tiempo de diagnóstico puede variar de meses a años ya que inicialmente los pacientes suelen referir visión borrosa más que diplopía en fases iniciales. Esto es debido a una sobreposición de imágenes antes de que aparezca diplopía franca ¹².

Endotropía mayor de lejos que de cerca es una endotropía generalmente de bajo grado o no hay diplopía mientras que en visión lejana la desviación de 10 a 20 dioptrías prismáticas. La endotropía suele ser comitante y las amplitudes de divergencia pueden ser normales o estar reducida ¹². El paciente realiza un esfuerzo fusional que al fatigarse genera diplopía fluctuante muy similar a los pacientes con miastenia ocular. La endotropía es lentamente progresiva y se acompaña de una disminución de la amplitud de fusión de la divergencia ¹²

Otros hallazgos que podemos encontrar en la exploración son: diplopía vertical de pequeño ángulo, exiclotorsión en el ojo hipotrópico y ptosis sobre todo en los casos de afectación bilateral y asimétrica ¹⁰. (**Tabla 2**)

Es importante hacer el diagnóstico diferencial otras entidades neurológicas. Para ello podemos observar el rango de abducción que es normal en el sagging eye y disminuido en paresia del VI nervio. El pico de velocidad de las sacadas abductoras es normal en el

Pacientes con diplopía fluctuante - Introducción

sagging mientras que la velocidad de abducción está disminuida en la paresia del VI y en la miastenia la sacada está enlentecida.

Características clínicas del sagging eye

- Edad mayor de 60 – 65 años
- Mayor prevalencia en la mujer
- Diplopía de comienzo insidioso casi exclusivamente en visión lejana
- En visión próxima apenas desviación
- Ausencia de incomitancia lateral
- Alteraciones en la RM:
 - Desplazamiento inferior de rectos horizontales
 - Alteración de la banda intermuscular
 - Ángulo recto superior y recto lateral más amplio sin llegar a miopía elevada
- Leve desviación vertical (inconstante)
- Ptosis, deformidad en sulcus, bolsas o historia de cirugía palpebral.

Tabla 2 Endotropía asociada a la edad.

Pilar Gómez de Liaño en el congreso de estrabismo 2019 Tarragona 17-18 octubre

➤ *Diagnóstico*

En el estudio de Goseki¹¹ sobre la prevalencia del sagging eye en adultos con diplopía binocular. Los criterios clínicos que utilizan para el diagnóstico son los siguientes:

- Dos tipos de patrones de desviación en el diagnóstico de sagging eye.
 - Por una parte, la endotropía ligada a la edad que incluye a los pacientes con una desviación del ángulo mayor en la distancia que de cerca. En este patrón se contempla pacientes con endotropía de lejos y con ortoforia o

Pacientes con diplopía fluctuante - Introducción

endoforia asintomática de 10 DP o menos a una distancia de 33 cm de cerca.

- Por otra parte, el estrabismo ciclovertical con o sin estrabismo horizontal.
 - El ojo hipotrópico está más exciclorotado que el hipertrópico.
 - La exploración de las versiones es incompatible con la paresia del IV nervio.
 - La diferencia en la hipertropía con la cabeza inclinada sobre hombro derecho o izquierdo de 6 DP o menos.
 - Ausencia de paresia del obliculo superior en la RM.
- Normalidad de las sacadas.
- Hallazgos en los párpados relacionados con la edad como la deformidad del surco superior, ptosis aponeurotica del pliegue del párpado superior¹¹.
- Diagnóstico por exclusión de las patologías que pueden cursar con diplopía de ángulo pequeño. Fundamentalmente con paresia del VI nervio craneal, heavy eye (en pacientes miópicos, miastenia.

El diagnóstico del sagging eye es clínico sin embargo los cortes coronales en la resonancia pueden apoyar el diagnóstico. Pueden encontrarse los siguientes hallazgos en la resonancia:

- Desplazamiento inferior de las poleas del recto lateral y del recto medial puede ser asimétrico^{8 28}. El desplazamiento inferior de los rectos laterales ha sido también

Pacientes con diplopía fluctuante - Introducción

descrito en pacientes de más de 60 años estando así más predispuestos a presentar estrabismo⁸.

- Ruptura de la banda recto superior recto lateral. Zia Chaudhuri, y Joseph L. Demer compararon la resonancia de 56 órbitas de pacientes con diplopía sugerentes de sagging eye y las compararon con 52 órbitas de pacientes sanos y observaron que la banda recto lateral – recto superior de los pacientes con sagging estaba elongada, adelgazada o frecuentemente rota.²¹ (**Fig. 8**)

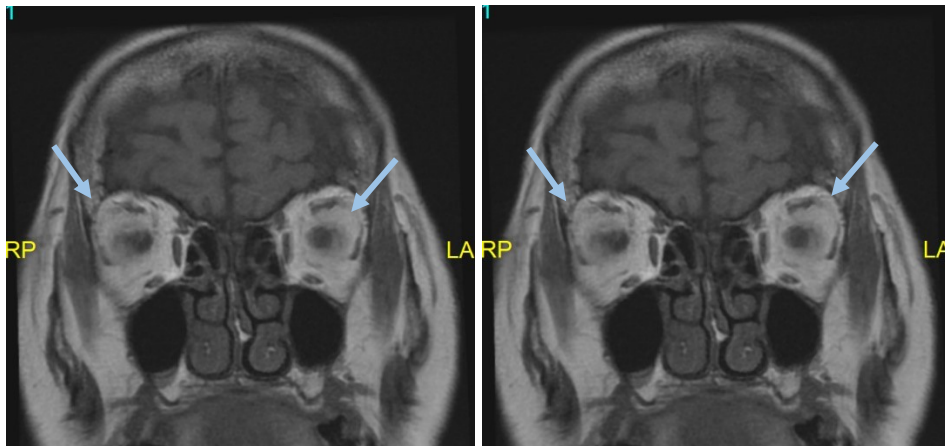


Fig. 8 Adelgazamiento y elongación de las bandas recto lateral/recto superior. Secuencias coronales T1SE. Las flechas azules señalan la elongación y adelgazamiento de las bandas recto lateral/recto superior bilateralmente (discretamente mayor en lado izquierdo).

- Elongación del recto lateral.

La resonancia puede ayudar al diagnóstico diferencial de otras patologías musculares que podrían ser causa de diplopía. En los casos de atrofia muscular deberemos considerar la oftalmoplejia externa progresiva crónica y en los casos de hipertrofia muscular deberemos plantearnos la oftalmopatía tiroidea, la enfermedad ligada a Ig G4 o una inflamación orbitaria idiopática.²⁹

➤ *Tratamiento*

Si el grado de desviación es pequeño el paciente puede beneficiarse de tratamiento prismático.

Si el paciente no responde a tratamiento prismático puede realizarse tratamiento quirúrgico.

No se realiza cirugía en las poleas ni en la banda del recto lateral recto medio, se opta por la cirugía tradicional para corregir la endotropía.

Las opciones son las siguientes: resección del recto lateral²⁵ mejora la endotropía de lejos sin causar insuficiencia de cerca, o retroceso del recto medio uni o bilateral. Otras opciones son: Plegamiento – refuerzo del recto lateral uni o bilateral, la miopexia del recto lateral ecuatorial y la miopexia y unión del recto superior y el recto lateral.

Chaudhuri y Demer⁹ comparan los resultados de 24 pacientes con insuficiencia de divergencia, a 6 pacientes les hacen resección bilateral del recto lateral y a 2 resección unilateral, a 13 les hacen retroceso bilateral del recto medio y a 3 retroceso unilateral. Ninguno de los pacientes tuvo diplopía postoperatoria de los 8,5 a los 40 meses de seguimiento. Hizo falta el doble de la dosis de retroceso del recto medio por dioptrías prismáticas de las recomendadas en la cirugía de la endotropía en la posición con mayor endotropía para corregir la desviación en visión lejana. En cambio el aumento de dosis no es requerido para la resección o plicatura del recto lateral. La miopexia ecuatorial del recto lateral usa una sutura escleral permanente para fijar el vientre posterior del recto lateral en su posición correcta. La unión del músculo recto lateral y recto superior fue descrita por

Pacientes con diplopía fluctuante - Introducción

Yokoyama para tratar el síndrome “heavy eye” Morad et al. usan este procedimiento para tratar la endotropía asociada a la edad pero la ratio de reintervención es del 50%.

En el estudio de Demer ²³ realizó el debilitamiento del recto medio en 56 pacientes, refuerzo del recto lateral en 31 pacientes, miopexia ecuatorial del recto lateral en 2 pacientes y miopexia del recto lateral y superior en 2 paciente. La tasa de reoperación global fue del 13,4%. Dado que la tasa de reintervención después de la miopexia entre el recto superior y el recto lateral en pacientes con sagging eye es elevado, la cirugía convencional como retroceso del recto medio (con números aumentados) o refuerzo del recto lateral parece ser más adecuada para tratar la endotropía asociada a la edad.

Para el tratamiento de la hipertropía del estrabismo ciclovertical se han propuesto dos tratamientos: la tenotomía del recto vertical y el debilitamiento o refuerzo sobre los músculos verticales que puede llegar a corregir una hipertropía hasta 10 dioptrías prismáticas y es menos invasiva que la tenotomía.

Los pacientes presentan una evolución lenta a la progresión

1.3.4 Oftalmopatía tiroidea

Diversos procesos patológicos dentro de la órbita pueden afectar la contracción normal de la musculatura extraocular o restringir mecánicamente el movimiento del globo. La oftalmopatía tiroidea (también conocida como enfermedad ocular tiroidea o enfermedad de Graves) es una enfermedad autoinmune que causa cambios edematosos progresivos de la musculatura orbital que resultan en la restricción de los movimientos oculares. Los

Pacientes con diplopía fluctuante - Introducción

músculos rectos inferiores son los más frecuentemente afectados, seguidos de medial y músculos rectos superiores. La diplopía suele ser vertical ya que los rectos laterales son menos propensos a estar involucrados. El engrosamiento progresivo de los músculos extraoculares, la proptosis y el edema orbitario son las características más importantes³⁰. El engrosamiento muscular progresivo puede causar compresión del nervio óptico a nivel del vértice orbital; por esta razón hay que realizar estudios con campos visuales. El diagnóstico puede confirmarse mediante imágenes (CT o MRI) de las órbitas que documenten el edema característico e hipertrofia de los músculos extraoculares. En la analítica la función tiroidea puede ser normal o anormal pero la medición de los anticuerpos del receptor de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) se suele correlacionar con gravedad de la enfermedad y ayuda a controlar la respuesta al tratamiento. En ausencia de síntomas severos o deterioro visual inminente, la mayoría de los pacientes pueden ser manejados de forma conservadora con un enfoque en el tratamiento de la disfunción tiroidea subyacente, mitigar la exposición corneal relacionada con la proptosis y la interrupción del hábito tabáquico enfermedad moderada se puede tratar con la inmunomodulación (típicamente prednisona oral); enfermedad grave puede requerir cirugía para la descompresión orbitaria.

Los agentes que neutralizan la inflamación inducida por las citoquinas o la producción de hialuronan por los fibroblastos orbitales, como los agentes anti-TNF y los agentes dirigidos al receptor de la interleucina-1 o al receptor de la interleucina-6, son potenciales tratamientos para la oftalmopatía de Graves³¹.

1.3.5 Miopatías hereditarias

Las miopatías incluyen las afectaciones de la musculatura esquelética en las cuales el síntoma principal es la debilidad debido a una disfunción de las fibras musculares. Las miopatías pueden clasificarse en dos categorías las adquiridas y las hereditarias. Las adquiridas incluyen un grupo heterogéneo de enfermedades que incluye: miopatías congénitas, miopatías metabólicas (éstas incluyen las miopatías mitocondriales), síndromes miotónicos, distrofias musculares y otras miopatías. La presentación clínica de las miopatías consiste en oftalmoplejía, con o sin ptosis y sin afectación pupilar. Estas enfermedades son una rara causa de diplopía sin embargo es un diagnóstico a tener presente en los casos de diplopía en los cuales se han descartado causas más frecuentes.

➤ *Miopatías congénitas*

Las miopatías congénitas son un grupo clínica y genéticamente heterogéneo de enfermedades musculares que comienzan generalmente en la infancia. Se presentan con debilidad motora, hipotonía y retraso del desarrollo motor con un curso estático o lentamente progresivo. Las características oftalmológicas incluyen ptosis y oftalmoparesia. La denominación particular de cada miopatía se define por la alteración histológica específica, los 5 tipos son miopatía centronuclear, miopatía nemalínica, miopatía con núcleo central, miopatía de almacenamiento de miosina, miopatía congénita por desproporción del tipo de fibra³².

➤ *Miopatías mitocondriales*

La oftalmoplejía externa es un síntoma que puede presentarse en varios síndromes mitocondriales como la oftalmoplejía externa progresiva crónica, la oftalmoplejía externa progresiva plus, el síndrome de Kearns-Sayre, MELAS (Mitochondrial Myopathy and Encephalopathy, Lactate Acidosis, Stroke-like Episodes), MERRF (myopathy with ragged-red fibers), MNGIE (mitochondrial neurogastrointestinal encephalopathy), NARP (neuropathy, ataxia and retinopathy pigmentosa) y el SANDO (sensory ataxic neuropathy with dysarthria and ophthalmoparesis).

La oftalmoplejía externa progresiva se caracteriza por ptosis bilateral insidiosa e indolora y oftalmoparesia. Los músculos extraoculares están afectados de forma simétrica, y la mayoría de los pacientes no son conscientes de su limitación de la motilidad ocular es severa. Un tercio de los pacientes presentan diplopía. El primer signo clínico es la insuficiencia de convergencia³². A medida que la enfermedad progresa, los músculos extraoculares se fibrosan con una preservación relativa de la mirada inferior^{33 34}. La exotropía es más frecuente que la esotropía y las desviaciones puramente verticales son infrecuentes³⁵ (**Fig. 9**). La edad de aparición varía de los 11 a los 82 años, pero generalmente debuta en la tercera o cuarta década de la vida.

La ptosis siempre ocurre antes o simultáneamente con la oftalmoparesia, aunque hay algunos casos de oftalmoplejía externa progresiva sin ptosis³⁵. Pueden aparecer otras manifestaciones oftalmológicas que incluyen neuropatía óptica, opacidades corneales, cataratas y retinopatía pigmentaria³³.

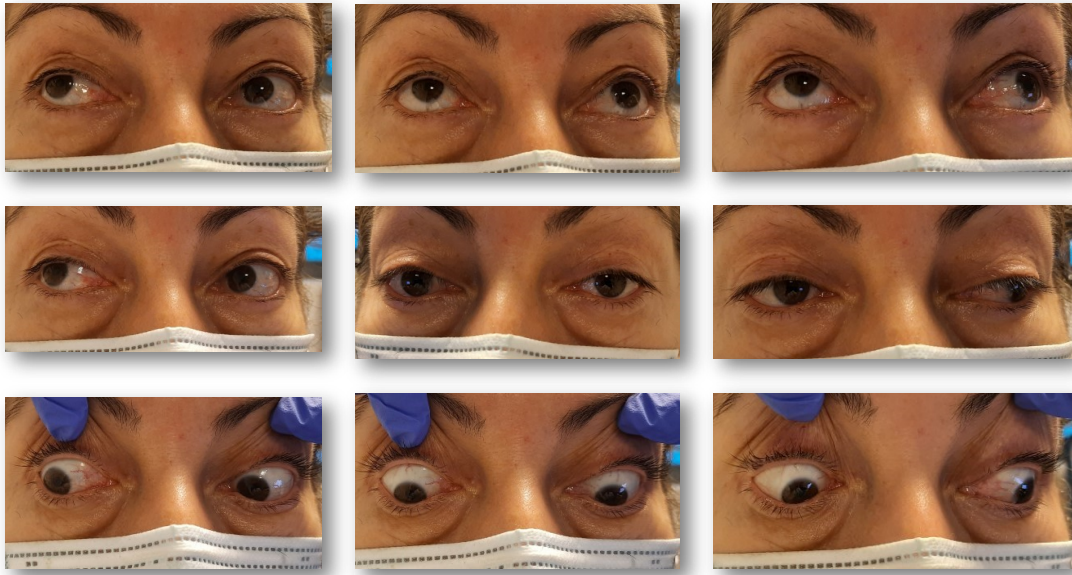


Fig. 9 Paciente con oftalmoplejía externa progresiva crónica.

La paciente presenta limitación aducción del ojo derecho y limitación elevación ojo izquierdo. Paciente operada de ptosis bilateral.

➤ *Síndromes miotónicos*

Es un grupo de enfermedades que se caracteriza por la presencia de miotonía. La miotonía consiste en la dificultad en la relajación muscular después de la contracción.

En esta clasificación se incluye la distrofia miotónica. La distrofia más frecuente en este grupo es la distrofia miotónica tipo 1 o distrofia miotónica de Steinert. La severidad de la enfermedad varía en función del número de repeticiones del trinucleótido CTG. El hallazgo oftalmológico más característico es la catarata. Sin embargo, a nivel de la

Pacientes con diplopía fluctuante - Introducción

motilidad ocular puede observarse estrabismo divergente, parálisis de la convergencia y sacadas hipométricas, estos pacientes también pueden presentar ptosis³³ (**Fig. 10**).



Fig. 10 Paciente con distrofia miotónica de Steinert.

El paciente presenta exotropía ojo izquierdo y ptosis bilateral mayor en el ojo izquierdo.

➤ *Distrofias musculares*

Dentro de este grupo se encuentra la distrofia oculofaríngea, una enfermedad progresiva que se caracteriza por ptosis, oftalmoplejía y /o disfagia que inicia en la quinta o la sexta década de la vida³⁶ (**Fig. 11**). La ptosis es el signo de presentación más común de esta enfermedad³⁷. Sin embargo, pueden verse afectados todos los músculos faciales, incluida la debilidad del orbicular de los ojos, que puede inducir dificultad para cerrar los ojos. La

Pacientes con diplopía fluctuante - Introducción

afectación suele ser simétrica, pero en fases avanzadas puede llegar a ser asimétrica lo que provoca diplopía. La oftalmoplejía externa completa es poco frecuente. La disfagia suele seguir a la ptosis durante varios años, pero en ocasiones es el primer síntoma³⁶.

Con el tiempo, pueden verse afectados otros músculos, incluidos los de la parte superior de las piernas y los brazos (debilidad de las extremidades proximales).

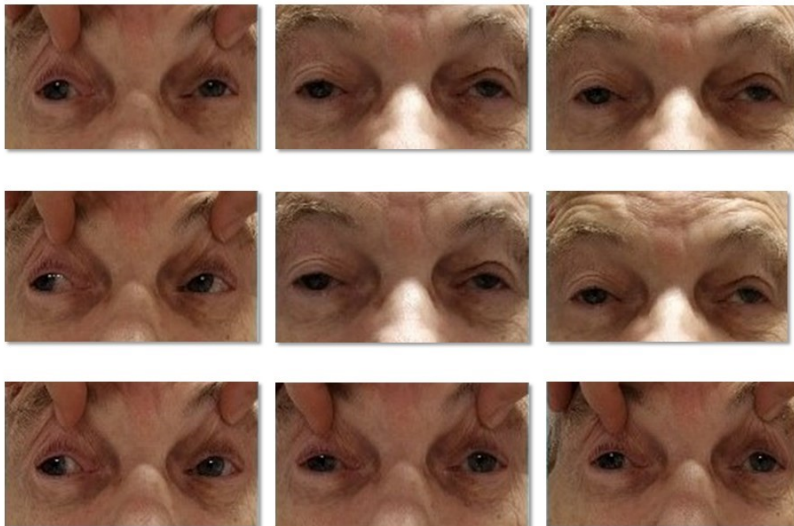


Fig. 11 Paciente con distrofia oculofaríngea.

El paciente presenta cierta preservación de la mirada hacia la derecha y ptosis bilateral.

1.3.6 Miastenia gravis

➤ *La unión neuromuscular*

La miastenia es una enfermedad autoinmune causada por autoanticuerpos que atacan componentes de la membrana postsináptica, interrumpen la transmisión neuromuscular

Pacientes con diplopía fluctuante - Introducción

y provocan debilidad y fatiga de la musculatura esquelética. Esta debilidad puede ser generalizada o localizada a un determinado grupo muscular ³⁸.

La unión neuromuscular es una sinapsis especializada formada por la terminación de una neurona motora y una fibra muscular. Cuando un potencial de acción llega al axón terminal, la membrana de la neurona aumenta la permeabilidad al calcio y el calcio se importa hacia la célula. El aumento de los niveles de calcio provoca que las vesículas sinápticas migren hacia la membrana celular y liberen neurotransmisor (acetilcolina, ACh) la hendidura intersináptica (por exocitosis) . La acetilcolina se difunde por la hendidura intersináptica y se une a los receptores en el sarcolema, provocando cambios en la permeabilidad iónica y provocando la despolarización del sarcolema. Este cambio en la permeabilidad y la consiguiente despolarización genera un potencial de acción en el sarcolema de la fibra muscular. El potencial de acción se disemina en todas las direcciones desde la unión neuromuscular, despolarizando el sarcolema entero. El potencial de acción se difunde en el interior de la célula a través de los T-túbulos ³⁹

La enzima acetilcolinesterasa hidroliza a ACh, y de esta manera finaliza la acción de la ACh en la membrana postsináptica

Existe una gran densidad de receptores ACh para asegurar una gran eficiencia en la transmisión neuromuscular. La agregación de los receptores de ACh requiere la unión de agrina, una proteína derivada de la motoneurona, a LRP4 (low-density lipoprotein receptor-related protein 4) en la membrana post-sináptica. Este complejo agrina-LRP4 activa Musk (receptor tirosin-kinasa específico de músculo), y ello conlleva la agregación

Pacientes con diplopía fluctuante - Introducción

de los receptores ACh mediante la interacción con otras proteínas como Dok7, cortactina o rapsina.⁴⁰

➤ *Autoanticuerpos*

- *Anticuerpos anti receptor acetilcolina*

En la mayoría de pacientes con miastenia, la enfermedad surge de una respuesta humoral autoinmune contra el receptor nicotínico de acetilcolina. Los anticuerpos anti receptor antiacetilcolina son patogénicos. Los anticuerpos anti receptor acetilcolina están compuestos por IgG de subclase 1 o 3 y tienen como target la principal región inmunogénica de los receptores de acetilcolina que está localizada en la región extracelular de la subunidad α del receptor de acetilcolina. El anticuerpo reduce el número y/o la función del receptor por tres mecanismos:1) activación del complemento que produce la destrucción y la lisis del pliegue post sináptico,2) cross-linking de los receptores de acetilcolina adyacentes acelerando su internalización y su degradación; 3) bloqueando el lugar de unión de la acetilcolina. Los anticuerpos acetilcolina son muy específicos de miastenia porque no se detectan en individuos sanos y raramente están presentes en pacientes con otras anomalías autoinmunes o neuromusculares.⁴¹ Los anticuerpos nicotínicos anti receptor acetilcolina son positivos en el 80% al 90% de pacientes con forma generalizada y del 50% de la forma ocular⁴².

- *Anticuerpos anti-músculo específico tyrosin kinasa (MuSK)*

El 5% de los pacientes con miastenia tienen anti-Musk. Estos autoanticuerpos son predominantemente de subclase IgG4 ⁴³. Los Ig G4 se consideran “anti inflamatorios” ya que no se pueden unir a complemento ni a receptores Fc de células inmunitarias. Su

Pacientes con diplopía fluctuante - Introducción

patogenicidad ha sido establecida ya que interfieren con la función MuSk. El IgG4 patogénico se une al epítipo estructural en el dominio Ig-like 1 de MuSk impidiendo la unión entre MuSK y Lrp4 e inhibiendo la fosforilación MuSk estimulada por Agrina.⁴⁴ Los anti-MuSk acaban alterando los agregados de receptor ACh en la membrana post-sináptica, lo que provoca una reducción del número de receptores ACh funcionantes.⁴⁰

Del 40-60% de los pacientes con formas generalizadas con anticuerpos antiacetilcolina negativo tienen anticuerpos anti MuSK. Su asociación con formas oculares puras es muy infrecuente.⁴⁵

- [Anticuerpos low-density-lipoprotein-receptor-associated protein 4 \(LRP4\)](#)

Han sido recientemente identificados como nuevos anticuerpos patogénicos en miastenia gravis. Los anticuerpos LRP4 han sido identificados en formas doblemente negativas. Diferentes estudios han mostrado que los anticuerpos anti LRP4 alteran las interacciones entre LRP4 y la agregación de proteínas, inhibiendo la agregación de los receptores de ACh y la activación de los MusK⁴⁶. La mayoría de pacientes con LRP4 tiene afectación de la musculatura ocular como síntoma inicial más frecuente, la frecuencia en las formas puramente oculares es del 58,5%⁴⁷. Las series publicadas difieren mucho en cuanto a su frecuencia (2-27%) lo que podría deberse al método de detección utilizado, la fuente del LRP4, el estado conformacional del antígeno⁴⁰. Estos anticuerpos también pueden coexistir con anti-receptor ACh o anti-Musk.

- [Anticuerpos anti-Cortactina](#)

La cortactina es una proteína intracelular que interacciona con la agrina y MuSK favoreciendo la agregación de receptores ACh. Los pacientes con anticuerpos anti-

Pacientes con diplopía fluctuante - Introducción

cortactina presentan una clínica ocular o generalizada media sin síntomas bulbares.⁴⁸ Han sido descrito en el 23% de las formas seronegativas y en el 9% de pacientes con miastenia y anticuerpos anti receptor ACh positivo ⁴⁸. Su papel como biomarcador es incierto.

- **Anticuerpos anti-músculo estriado**

Los anticuerpos anti-músculo estriado (anti-SM) son un grupo de anticuerpos dirigidos contra los componentes de la musculatura esquelética incluye la titina, el receptor rianodina, el receptor de miosina y la alfa actina. El anti-SM está presente en el 70-80% de pacientes con timoma y miastenia gravis que son menores de 40 años, y 30% de adultos con miastenia sin timoma y el 24% de pacientes con timoma sin miastenia. Sirven para monitorizar la enfermedad. La persistencia o recurrencia de títulos altos pueden indicar una resección incompleta o una recurrencia del timoma respectivamente⁴⁸.

- **Anticuerpos anti-Agrina**

Agrina es una proteína de matriz extracelular que actúa como ligando de LPR4 activando MuSK, y es esencial para la agregación del receptor ACh. Los anticuerpos anti-agrina se han detectado en un subgrupo de miastenia, siempre en combinación con autoanticuerpos anti-MuSK anti-LRP4 o anti-RACH. ⁴⁰

Mecanismos de producción de autoanticuerpos ⁴⁹

Los mecanismos que provocan la producción selectiva de autoanticuerpos contra el músculo en la miastenia no están claros. El timo está afectado en la mayoría de pacientes con miastenia con anticuerpos anti acetilcolina, 10% de los pacientes tienen timoma y en los casos de miastenia de inicio temprano el 80% de los casos tienen hiperplasia folicular tímica. La hiperplasia se caracteriza por la presencia de un alto número de centros

Pacientes con diplopía fluctuante - Introducción

germinales (lugares de desarrollo y maduración de células B)⁵⁰. Los centros germinales se encuentran en los órganos productores de células B, no están presentes en el timo normal ni en el músculo esquelético. El timo parece inflamado en las miastenias con anticuerpos anti receptor ACh. De hecho, la presencia de muchos centros germinales con células B productoras de anticuerpos anti-AChR en el timo de pacientes con miastenia con anticuerpos anti receptor ACh apoyaría el hecho de que el timo es el lugar responsable de la pérdida de la tolerancia inmune al receptor de ACh. El timo es el órgano de maduración de células T y es responsable del desarrollo de la tolerancia central por la eliminación de células T autorreactivas. Las células T autorreactivas que escapan a la tolerancia central son normalmente controladas por las células reguladoras T (Treg) y a través de la tolerancia periférica. Las células auto reactivas dirigidas contra antígenos musculares pueden ser detectadas en todos los subgrupos de miastenia pero también en controles sanos. Las células CD8 positivas son importantes en el inicio de la miastenia. Los defectos en la inmunoregulación que se observan en pacientes con AChR y MuSK MG se deben al deterioro de ambas células Treg y células convencionales. De hecho, defectos de las células Treg se han demostrado en varias enfermedades autoinmunes incluyendo MG con hiperplasia tímica. La función supresora de las células Treg está deteriorada. Sin embargo, ya sea la disfunción de las células Treg un evento causal primario o el resultado del desarrollo de la enfermedad, las células Treg defectuosas son importantes para la iniciación o progresión de la miastenia. En pacientes con miastenia y timoma se cree que el tumor induce la pérdida de tolerancia a los receptores ACh. Factores reguladores adicionales, como los interferones, otras citocinas y complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) antígenos clase II, son importantes en la miastenia

Pacientes con diplopía fluctuante - Introducción

con timoma. En la miastenia de inicio tardío el papel del timo no está claro, ya que el órgano no tiene inflamación detectable.

➤ *Características clínicas miastenia*

La prevalencia de miastenia gravis es de 20 por cada 100 000 habitantes, puede presentarse a cualquier edad. En mujeres tiene una presentación bimodal presentándose a los 30 y a los 60 años, los hombres presentan un pico a los 70 años¹³. El 15 % de los pacientes con miastenia presentan una forma ocular aislada. La mitad de los pacientes con miastenia gravis presentan inicialmente ptosis, diplopía o ambas sin otros signos de debilidad⁵¹.

El diagnóstico de miastenia debe comenzar con un cuadro clínico compatible con el trastorno. La característica típica es la debilidad muscular, que aumenta con el uso repetitivo del músculo y a medida que avanza el día. Los músculos oculares están afectados. Los músculos faciales, del cuello, extremidades y los músculos troncales pueden estar involucrados en personas con enfermedades generalizadas. La afectación bulbar y la debilidad respiratoria pueden ser mortales y requieren cuidados intensivos⁴⁹.

Nos centraremos en la clínica de la miastenia ocular⁵

Debe sospecharse miastenia gravis ocular en caso de debilidad o fatigabilidad de musculatura extraocular indolora y/o ptosis con función pupilar, sensitiva y agudeza visual normal. La debilidad es variable e incrementa a lo largo del día, mejora con el reposo y con el frío.

En la miastenia las alteraciones de la motilidad extraocular pueden simular otras anomalías supranucleares, internucleares o infranucleares que pueden ser unilaterales o

Pacientes con diplopía fluctuante - Introducción

bilaterales.

Puede afectar uno o varios músculos extraoculares, siendo los músculos más afectados son el recto medio y el elevador del párpado. La exploración puede ser variable en el tiempo.

Pueden observarse lentitud en los movimientos sacádicos.

La ptosis puede presentarse de forma aislada en el 10% de los casos de miastenia gravis ocular⁵². La ptosis y la diplopía pueden empeorar si el paciente sostiene la mirada en elevación durante un tiempo prolongado.

Acorde con la Ley de Hering la ptosis de un párpado puede empeorar al elevar el párpado contralateral. (Fig. 9,10 y 11)



Fig. 12 Paciente con miastenia gravis presenta ptosis bilateral más marcada en ojo derecho



Fig. 13 Al levantar el párpado superior del ojo izquierdo empeora la ptosis del ojo derecho.



Fig. 14 Al levantar el párpado superior del ojo derecho empeora la ptosis del ojo izquierdo.

Puede haber pseudoretracción del párpado contralateral. La pseudoretracción de un párpado puede mejorar al elevar el párpado ptósico. La pseudoretracción no es específica de miastenia y puede observarse en el síndrome miasténico de Lambert-Eaton, en la enfermedad tiroidea, en la dehiscencia del elevador, miopatía ocular, en el síndrome de Miller Fisher y en la parálisis del III nervio.

El signo de Cogan consiste en la elevación del párpado de forma excesiva después de una sacada vertical desde la mirada inferior. Puede aparecer de forma espontánea.

Debilidad del orbicular, después de una contracción sostenida del orbicular la fatiga de este músculo conlleva a una apertura parcial de la hendidura palpebral (signo de la ojeada o signo de 'Peek a Boo'), o bien se insinúan más de la cuenta las pestañas ('signe des cils' o signo de Souques).

Puede verse un ectropion del párpado inferior al final del día.

➤ *Diagnóstico diferencial miastenia ocular*

En trastornos de la motilidad sugestivos de miastenia gravis ocular, la anamnesis se dirige a detectar afectación muscular sistémica como dificultad en la deglución y masticación, cambios en la voz (bitonal), acortamiento de la respiración, así como debilidad en las extremidades y en la musculatura erectora del cuello. Los diagnósticos a tener en cuenta son⁵³:

- Miopatías
 - Distrofias
 - Distrofia oculofaríngea
 - Distrofia miotónica
 - Miopatías mitocondriales
 - Oftalmoparesia progresiva crónica
 - Síndrome de Kearns-Sayre
 - Síndrome de MNGIE
- Alteraciones de la unión neuromuscular
 - Botulismo
 - Síndrome de Lambert-Eaton
 - Síndromes congénitos miasténicos.
- Causas de neuropatías craneales III, IV, VI combinadas
 - Congénitas
 - Diabetes
 - Meningitis basilar

Pacientes con diplopía fluctuante - Introducción

- Patología del seno cavernoso
- Patología de la fisura orbitaria superior
- Herpes zoster
- Neoplasias de clivus
- Síndrome de Miller Fisher
- Encefalopatía de Wernicke.
- Trastornos supranucleares e internucleares
- Ptosis
 - Dependiendo de la edad de presentación pueden ser congénitas o adquiridas.
 - Si se asocia a miosis hay que excluir el síndrome de Horner.
 - La ptosis aponeurótica está producida por la desinserción de la aponeurosis del elevador en su contacto con la placa tarsal. A diferencia de las miogénicas, la fuerza del elevador es normal, y en la mirada inferior el párpado superior desciende más que el del lado sano (lid lag).
- Patología orbitaria
 - Enfermedad de Graves
 - Pseudotumor orbitario
 - Fibrosis muscular.
- Estrabismo descompensado
 - La historia clínica, la edad de presentación, la presencia de ambliopía y el patrón de la desviación apoyan este diagnóstico.
- Sagging eye (**Tabla 3**)

Pacientes con diplopía fluctuante - Introducción

- Fármacos (que pueden presentar una clínica similar a la miastenia o empeorar sus síntomas)
 - Bloqueantes neuromusculares
 - Aminoglicósidos
 - PenicilaminaB
 - Antimaláricos
 - Estreptomicina
 - Tetraciclinas
 - Colistina
 - Organofosforados.
 - Inhibidores (checkpoint) del punto de control del sistema inmunitario. (ipilimumab, nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, durvalumab, o el avelumab). Se usan como terapia para diferentes tipos de cáncer. Se ha descrito aparición de nuevos casos de miastenia o de nuevos brotes en pacientes ya diagnosticados de miastenia⁵⁴.

	Sagging eye	Miastenia
Edad de presentación	Edad mayor de 60 – 65 años	Presentación bimodal a los 30 y a los 60 años. Los hombres presentan un pico a los 70 años
Ptoxis	Sí	Sí
Diplopia	Endotropia comitante Desviación vertical	Puede afectar uno o varios músculos extraoculares, siendo los músculos más afectados son el recto

		medio y el elevador del párpado
Fatigabilidad fluctuación	Sí	Sí
Movimientos sacádicos	Normales	Enlentecidos
Ducciones	Normales, o limitación a la supraducción	Normales o alteradas
Anticuerpos antiacetilcolina	-	+ o -
Electromiografía fibra única	-	+ o -

Tabla 3 Cuadro similitudes y diferencias entre miastenia y sagging eye.

➤ *Diagnóstico miastenia*

Se basa en una historia clínica y la exploración física compatible. Las pruebas serológicas, electrofisiológicas y farmacológicas confirman el diagnóstico.

• *Exploración*

Test del descanso: relativamente específico y moderadamente sensible. La oftalmoplejía y/o ptosis mejoran o desaparecen tras un periodo de descanso de 30 minutos. La clínica reaparece entre 30 segundos y 5 minutos después.

Test de la fatiga: muy sugestivo, aunque no es 100% específico. Consiste en mantener el paciente en mirada superior al menos dos minutos y observar si hay aumento de la ptosis o de la diplopía. (**Fig.** 12 y 13)



Fig. 15 Test de la fatiga. Paciente en posición superior de la mirada



Fig. 16 Deterioro de la ptosis tras el test de fatiga.

Test del hielo: moderadamente sensible y altamente específico en la ptosis miasténica. Se aplica frío local durante unos minutos sobre el párpado. Si aparece una mejoría transitoria de la ptosis se considera positivo ⁵⁵.

- **Pruebas inmunológicas**

Los anticuerpos nicotínicos anti receptor acetilcolina (anti-rACh) son positivos entre el 80-90% de pacientes con formas generalizadas, y en el 50% de las formas oculares ⁵⁶ Los anticuerpos anti MuSK se han detectado hasta en el 40-60% de los pacientes con formas

Pacientes con diplopía fluctuante - Introducción

generalizadas y anti-rACh negativos⁵⁷. La presencia de anti MuSK con formas oculares puras es infrecuente.

Dada la asociación de miastenia con otras enfermedades autoinmunes como las del tiroides ⁵⁸ y la anemia perniciosa ⁵⁹, se recomienda solicitar un perfil básico tiroideo, enzimas musculares y vitamina B12 además de los anticuerpos anti-rACh.

- Estudio electrofisiológico

Estimulación nerviosa repetitiva: decremento mayor del 10% a partir del cuarto potencial motor compuesto⁶⁰. Su sensibilidad es del 18% al 35% pero tiene una alta especificidad⁵.

Estimulación de fibra única: aumento del jitter o intervalo interpotencial entre fibras musculares de la misma unidad motora. Tiene una sensibilidad elevada, entre el 80% y el 88%. Otras enfermedades neuromusculares (esclerosis lateral amiotrófica, síndrome de Lambert Eaton, miopatías inflamatorias) producen falsos positivos.

- Test farmacológicos

Test edrofonio (Tensilón®), la sensibilidad es del 60% (en las formas oculares es del 80-95%). Se administran 2 mg vía endovenosa, y si no aparece una reacción de hipersensibilidad (bradicardia severa), se administran 8mg más en los siguientes 30 segundos. Debe producirse una mejoría franca de la debilidad muscular en 0,5-1 minuto y volver a las condiciones basales a los 4-5 minutos. La desaparición de las anomalías de la motilidad ocular se debe demostrar en el test de Hess-Lancaster. No se realiza en la práctica clínica habitual por los potenciales riesgos del test del edrofonio ⁶¹.

Pacientes con diplopía fluctuante - Introducción

Test piridostigmina (Mestinon®) en la práctica habitual es más sencillo administrar 60 mg de piridostigmina y reevaluar al paciente 30 minutos después de observar si existe mejoría clínica, ya que no requiere la monitorización del paciente por la escasa frecuencia de efectos secundarios, que cuando ocurren son leves (diarrea, dolor abdominal) ^{40 49}.

- Estudio radiológico

Ante la sospecha clínica de miastenia debe realizarse una tomografía axial computerizada o una resonancia magnética de tórax para determinar la presencia de patología tímica⁴⁰.

➤ *Algoritmo diagnóstico*

Algoritmo diagnóstico en el caso de pacientes con diplopía y ptosis y con alta sospecha de miastenia gravis (**Fig. 14**)

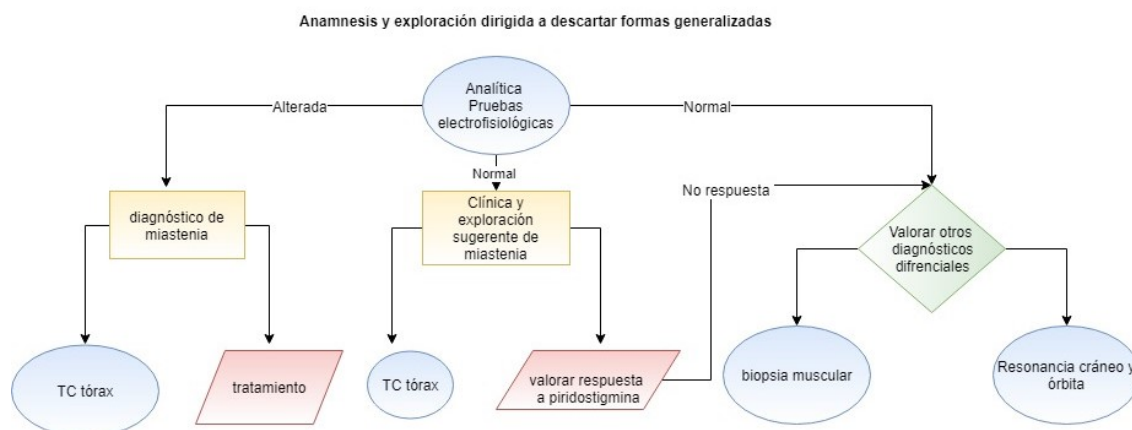


Fig. 17 Algoritmo diagnóstico de miastenia ocular utilizado en nuestro Hospital.

Revisado por el grup de treball de neuroftalmología.

➤ *Tratamiento*

- Inhibidores de la colinesterasa (piridostigmina, Mestinón®) forma parte del tratamiento inicial. La mayoría de los pacientes con ptosis pueden mejorar, sin

Pacientes con diplopía fluctuante - Introducción

embargo, la diplopía puede tener poca respuesta. Una buena respuesta a tratamiento con piridostigmina ayuda a apoyar el diagnóstico de miastenia.

- La prednisona a dosis bajas puede usarse en los casos de los pacientes que no mejoran suficientemente con piridostigmina⁶². Su uso en la prevención de la generalización de la miastenia es controvertida^{63 64 65}.
- Otros inmunosupresores azatioprina, micofenolato, metrotexato, ciclosporina o rituximab podrían tener un papel para evitar la progresión y evitar efectos secundarios de corticoides.
- La timectomía está indicada en pacientes con timoma, y en ausencia de timoma la cirugía se recomienda en las formas puramente oculares sólo en los casos con anticuerpos antireceptor acetilcolina que se muestren refractarios al tratamiento inmunosupresor o no puedan tomarlo^{51 66}.
- La cirugía de la ptosis se plantea en pacientes sintomáticos, estables y si falla el tratamiento médico.
- La diplopía puede tratarse con prismas y oclusión. Se reserva la cirugía para aquellos casos estables pero el resultado puede ser muy variable.

- Piridostigmina en el tratamiento de la miastenia

- ✓ Mecanismo de acción

Grupo farmacoterapéutico: Parasimpaticomiméticos. Inhibidores de la acetilcolinesterasa. Piridostigmina.

Pacientes con diplopía fluctuante - Introducción

La piridostigmina es un inhibidor reversible de la colinesterasa, enzima encargada del metabolismo e inactivación de la acetilcolina. La piridostigmina prolonga el efecto a nivel sináptico de la acetilcolina. No atraviesa la barrera hemato-encefálica.

Piridostigmina tiene una acción más prolongada que neostigmina, aunque es algo más lenta para iniciar el efecto (generalmente entre 30 – 60 minutos).⁶⁷

✓ Propiedades farmacocinéticas

Absorción

El bromuro de piridostigmina se absorbe débilmente por vía oral, un 22-25%. La tasa y la extensión de la absorción muestra muchas diferencias entre los individuos.

Cuando se administraron a voluntarios sanos a dosis diarias orales de 120 mg, 120-370 mg y 180-1440 mg la biodisponibilidad oral de bromuro de piridostigmina fue 7,6%, 18,9% y 3-4% con C_{max} de 40-80 µg/l, 10-10 µg/l y 180 µg/l, a t_{max} de 3-4 h, 1,5-6 h y 1,5 h, respectivamente. Esta biodisponibilidad baja y muy variable entre estudios se atribuye a la baja tasa de absorción de piridostigmina. En pacientes con miastenia grave, la biodisponibilidad oral puede disminuir a 3,3%.

Distribución

Piridostigmina no se une a proteínas plasmáticas

El volumen de distribución aparente después de administración intravenosa fue de 1,03 l/kg a 1,43 l/kg en sujetos sanos, 1,76 l/kg en pacientes con miastenia grave, y 0,53 a 1,1 l/kg en cirugía.

Pacientes con diplopía fluctuante - Introducción

La concentración de piridostigmina en leche materna es del 36 al 113% comparado con el plasma materno, lo que implica una dosis muy baja en el lactante (aproximadamente 0,1% de la dosis por kilogramo de peso corporal que ha tomado la madre).

Metabolismo

Piridostigmina se metaboliza solo en pequeña cantidad. Se hidroliza por las colinesterasas plasmáticas. El principal metabolito de piridostigmina es el producto de hidrólisis 3-hidroxi-N-metil-piridina.

Eliminación

Piridostigmina administrada por vía sistémica (intravenosa) se excreta principalmente por los riñones (75-90%) como compuesto padre y como metabolitos inactivos a un ratio de aproximadamente 4:1. Un total del 5-15% de las dosis orales se excreta de forma dosis-dependiente por los riñones como compuesto padre, lo que refleja el bajo grado de absorción de piridostigmina oral.

El aclaramiento plasmático total fue muy rápido con 0,65 l/h/kg en sujetos sanos, 0,29-1,0 l/h/kg en pacientes miasténicos y 0,52-0,98 l/h/kg en pacientes con cirugía, respectivamente.

Tras la administración intravenosa la vida media de eliminación terminal aparente fue 1,51-1,74 h en voluntarios sanos, 1.05 h en pacientes con miastenia, y 0,38-1-86 h en pacientes con cirugía, respectivamente. Con la administración oral, fue de 3 a 4 h⁶⁷.

✓ Dosis y posología

Un comprimido de mestinon contiene 60 mg de bromuro de piridostigmina.

Pacientes con diplopía fluctuante - Introducción

Adultos Dosis de 30 mg a 180 mg en cada una de las administraciones, administradas de 2-4 veces al día.

La duración habitual de la acción de una dosis es de 3 a 4 horas durante el día, pero se obtiene un efecto más largo (6 horas) cuando la dosis se toma antes de acostarse.

La dosis diaria total normalmente está en el intervalo de 120 - 1200 mg, pero se pueden necesitar dosis más altas dependiendo del paciente ⁶⁷.

✓ Advertencias y precauciones especiales de empleo

Extremar la precaución en caso de administrar a pacientes con problemas respiratorios como asma bronquial o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Se debe utilizar con precaución en pacientes con enfermedades cardiovasculares como bradicardia y bloqueo AV (las personas de edad avanzada pueden ser más susceptibles a disrritmias que los adultos jóvenes), hipotensión, oclusión coronaria reciente; y en caso de vagotonía, úlcera péptica, epilepsia, parkinsonismo, hipertiroidismo, daño renal.

Cuando se toman dosis relativamente altas de piridostigmina en pacientes miasténicos puede ser necesario administrar atropina u otros fármacos anticolinérgicos para contrarrestar los efectos muscarínicos de piridostigmina mientras se mantiene su efecto nicotinérgico.

En todos los pacientes se debe diferenciar la posibilidad de desarrollar una crisis colinérgica (debida a una sobredosis de piridostigmina) de una crisis miasténica (debida a un aumento de la gravedad de la enfermedad). Ambos tipos de crisis se manifiestan por un aumento de la debilidad muscular, pero mientras que la crisis miasténica puede requerir

Pacientes con diplopía fluctuante - Introducción

un tratamiento más intensivo de anticolinesterasa, la crisis colinérgica requiere una suspensión inmediata de este tratamiento y medidas de apoyo adecuadas, incluida la respiración asistida.

La necesidad de dosis de Mestinon puede disminuir después de timentomía.

✓ Advertencia sobre excipientes:

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia) o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento⁶⁷

✓ Reacciones adversas

Las reacciones adversas se clasifican de acuerdo a las frecuencias, la más frecuente primero, siguiendo el siguiente convenio: muy frecuente ($> 1/10$); frecuente ($>1/100$ a $< 1/10$); poco frecuente ($> 1/1.000$ a $< 1/100$); rara ($>1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy rara ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Al igual que todos los fármacos colinérgicos, este medicamento puede producir efectos no deseados a nivel del sistema nervioso autónomo.

Se pueden producir efectos adversos tipo muscarínicos como náuseas, vómitos, diarrea, calambres abdominales, aumento peristáltico y el aumento de la secreción bronquial, salivación, bradicardia y miosis.

Los efectos nicotínicos primarios son espasmos musculares, fasciculación y debilidad muscular.

Alteraciones del Sistema immune

Pacientes con diplopía fluctuante - Introducción

Frecuencia no conocida: Hipersensibilidad al fármaco

Trastornos del Sistema nervioso

Frecuencia no conocida: Síncope

Trastornos cardíacos

Frecuencia no conocida: arritmia (incluida bradicardia, taquicardia, bloqueo AV), angina de Prinzmetal.

Trastornos oculares

Frecuencia no conocida: miosis, incremento del lagrimeo, trastornos de acomodación (por ejemplo, visión borrosa)

Trastornos vasculares

Frecuencia no conocida: Enrojecimiento, hipotensión

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuencia no conocida: Hipersecreción bronquial combinada con broncoconstricción.

Trastornos gastrointestinales

Frecuencia no conocida: Diarrea, náuseas, vómitos, hipermotilidad gastrointestinal, hipersalivación, síntomas abdominales (por ejemplo, dolor, molestias, calambres, etc.).

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo

Pacientes con diplopía fluctuante - Introducción

Raras: Erupción cutánea (por lo general desaparece poco después del cese de la medicación. Los medicamentos que contienen bromuro no deben utilizarse por más tiempo.)

Frecuencia no conocida: Hiperhidrosis, urticaria

Trastornos muculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Frecuencia no conocida: Aumento de la debilidad muscular, fasciculación (espasmos musculares), temblores y calambres musculares o hipotonía muscular (ver sección 4.9)

Trastornos renales y urinarios

Frecuencia no conocida: Urgencia urinaria.

2 Justificación

La miastenia gravis es una enfermedad neuromuscular autoinmune y crónica, mediada por autoanticuerpos contra el receptor nicotínico de acetilcolina, que se caracteriza por debilidad fluctuante de los músculos esqueléticos y fatiga. Casi todos los pacientes con miastenia gravis tienen manifestaciones oculares y en muchos casos constituye la única localización llamada miastenia ocular. En los casos de miastenia gravis ocular los anticuerpos anti acetilcolina tienen una sensibilidad del 50% al 60%, mientras que en las formas generalizadas su sensibilidad es mayor⁴². La estimulación nerviosa repetitiva a baja frecuencia tiene una sensibilidad del 18 al 35% pero una alta especificidad⁵. Finalmente, la electromiografía de fibra única tiene una sensibilidad del 80-100%⁶⁸. Aún y así sobre todo en las formas oculares de miastenia podemos tener todas las pruebas negativas.

Además, existe otro trastorno que cursa con diplopía fluctuante y que puede llegar a ser difícil de distinguir clínicamente de las formas de miastenia oculares seronegativas, es el sagging eye. El sagging eye ocurre en personas de edad avanzada como resultado de la degeneración de las bandas que unen las poleas de los rectos horizontales y el recto superior. La alteración de la motilidad ocular en este caso se traduce en una desviación de unas 12-20 dioptrías prismáticas en mirada lejana sin limitación de la abducción y/o una hipotropía leve con limitación de la supraducción.

En estos casos se puede encontrar una exploración similar de ptosis y diplopía fluctuante con pruebas complementarias: anticuerpo antireceptor acetilcolina, pruebas electrofisiológicas (electromiografía de fibra única) resonancia craneal normal. La piridostigmina se suele utilizar como tratamiento, pero también como herramienta

Pacientes con diplopía fluctuante - Justificación

diagnóstica en los casos de sospecha de miastenia, con la particularidad que su respuesta está basada en la percepción del propio paciente sobre su mejoría de la diplopía.

Nosotros consideramos que la cuantificación de la diplopía antes y después de una dosis única de piridostigmina puede ayudar al diagnóstico de miastenia.

3 Hipótesis

Hipótesis 1

La hipótesis del estudio es que la cuantificación de la diplopía con prismas y cover test antes y después de una dosis única de piridostigmina puede ayudar a diferenciar pacientes con diplopía de bajo grado de pacientes con miastenia de los pacientes con SES.

Hipótesis 2

El patrón de desviación de los pacientes con sagging eye tiene características similares a los pacientes con miastenia.

4 Objetivos

Objetivar con prismas el cambio de la diplopía producida por la piridostigmina en pacientes con miastenia ocular.

Objetivar con prismas el cambio de la diplopía producida por la piridostigmina en pacientes con sagging.

Establecer un valor de variación de la diplopía que ayude al diagnóstico diferencial.

Valorar en qué posiciones se establece un mayor cambio después del tratamiento con piridostigmina

5 Diseño del estudio y diseño esquemático del protocolo

5.1 Diseño del estudio

Título del estudio “Cuantificación de la sintomatología ocular como herramienta diagnóstica en pacientes con diplopía fluctuante.”

Centro participante: Parc de Salut Mar (Barcelona)

Investigador principal: Marta Saint-Gerons

Investigadores colaboradores: Miguel Ángel Rubio, Ana Matheu

Comité ético de investigación clínica: C.E.I.C. del Parc de Salut Mar

Código del estudio 2019/8652/I

Enfermedad a estudio: pacientes con diplopía fluctuante

Tratamiento y posología de administración: piridostigmina 60 mg dosis única

Periodicidad de las visitas: visita basal, visita con pruebas realizadas aproximadamente a los 3 meses de la visita basal (analítica, pruebas electrofisiológicas y resonancia) en esta visita se realiza la prueba piridostigmina, visita de seguimiento a los 15 días, a los 2 y los 6 meses.

Tamaño de la muestra: 45 pacientes

Período de inclusión: octubre 2019-abril 2020

Estudio preliminar para evaluación de prueba diagnóstica.

Tenemos permiso para realizar un estudio posautorización de seguimiento prospectivo.

Pacientes con diplopía fluctuante - Diseño del estudio y diseño esquemático del protocolo

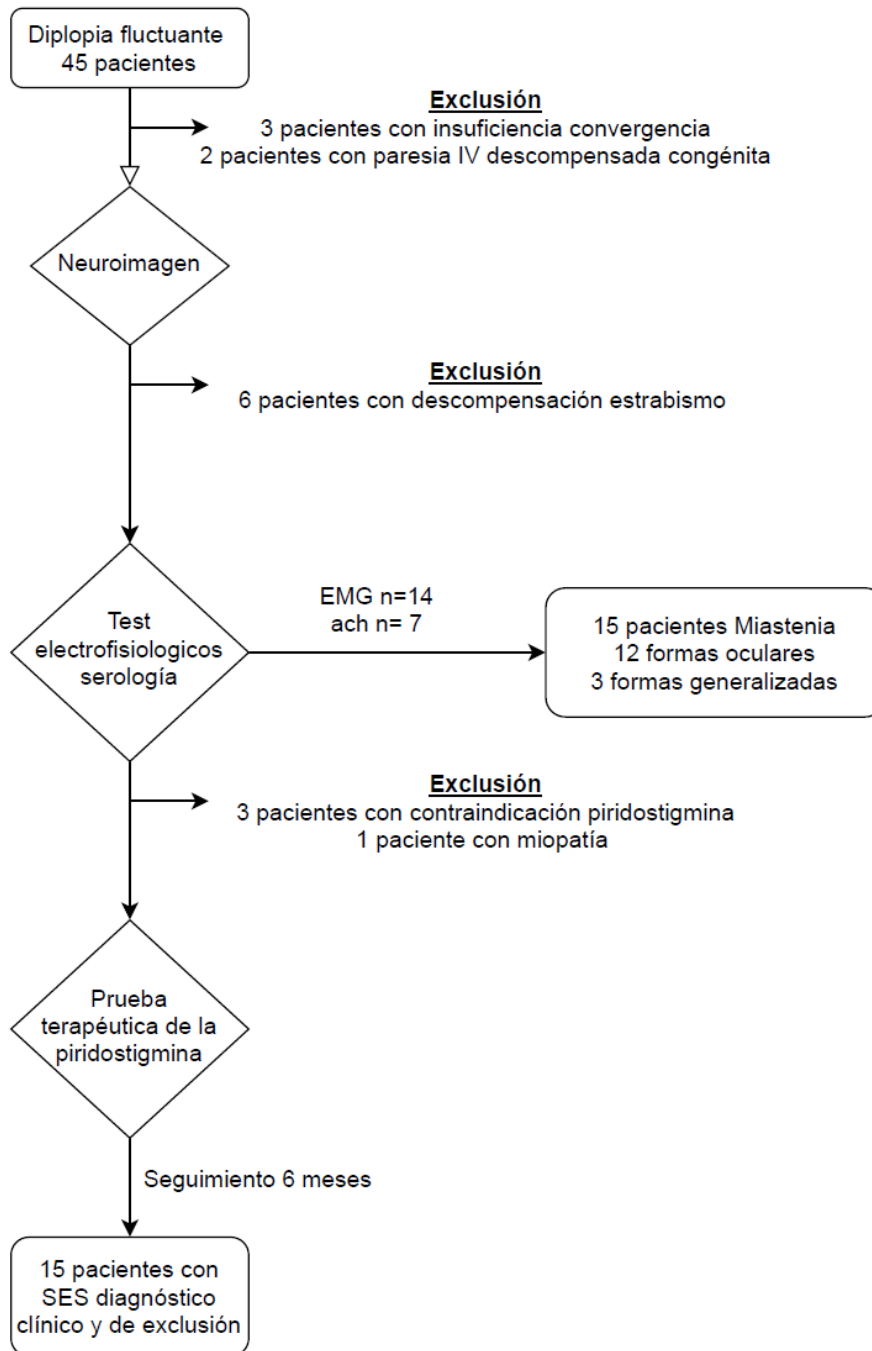


Fig. 18 Esquema del diseño del estudio

5.2 Diseño esquemático del protocolo

De los 45 pacientes con diplopía fluctuante 15 pacientes finalmente fueron diagnosticados de miastenia y 15 pacientes que habían seguido todos los pasos fueron finalmente diagnosticados de sagging eye. Los otros 15 fueron excluidos: 3 con insuficiencia de convergencia, 2 pacientes con paresia del IV descompensada, 6 descompensación de estrabismo congénito previo, 3 pacientes con contraindicación de la piridostigmina, 1 paciente con miopatía.

5.2.1 Visita basal

Procedimientos a realizados esta visita:

- Historia clínica detallada sobre la diplopía y circunstancias de aparición
- Revisión de la medicación concomitante
- Revisión de enfermedades concomitantes
- Agudeza visual corregida
- Test de Ishihara
- Estudio pupilar (tamaño y descartar presencia de defecto pupilar aferente)
- Estudio de motilidad:
- En visión lejana presencia de diplopía en mirada superior, inferior, mirada hacia la derecha, mirada hacia la izquierda y en posición primaria de la mirada.
- Presencia de diplopía en visión cercana
- Amplitud de fusión
- Presencia de fatiga
- Movimientos sacádicos

Pacientes con diplopía fluctuante - Diseño del estudio y diseño esquemático del protocolo

- Presencia de ptosis
- Estudio de polo anterior: córnea cámara presencia de facoesclerosis
- Tensión ocular
- Fondo de ojo: mácula y papila
- Estudio de fuerza de la musculatura del cuello
- Solicitud de pruebas complementarias analítica, neurofisiología y prueba de imagen necesarias para el diagnóstico de la diplopía.
- Verificación de los criterios de inclusión/exclusión

5.2.2 Segunda visita

El tiempo transcurrido desde la visita basal es de aproximadamente 2 meses dependiendo de la lista de espera para la realización de las pruebas complementarias.

Procedimientos de la segunda visita:

- Lectura de pruebas complementarias
- Agudeza visual corregida
- Presencia de ptosis
- Estudio de motilidad:
 - En visión lejana presencia de diplopia en mirada superior, inferior, mirada hacia la derecha, mirada hacia la izquierda y en posición primaria de la mirada.
 - En visión cercana presencia de diplopia
 - Amplitud de fusión

Pacientes con diplopía fluctuante - Diseño del estudio y diseño esquemático del protocolo

- Presencia de fatiga
- Movimientos sacádicos
- Estudio de polo anterior: córnea, cámara, presencia de facoesclerosis.
- Exploración de fondo de ojo: mácula y papila
- Se decide tratamiento: prismático, piridostigmina, piridostigmina y corticoides u observación.

A aquellos pacientes que se decide iniciar tratamiento o realizar prueba terapéutica con piridostigmina se mide la desviación con cover test y prismas en visión lejana en mirada superior, inferior, mirada hacia la derecha, mirada hacia la izquierda y en posición primaria de la mirada antes y tras 60 minutos después de la administración de piridostigmina.

- Verificación de los criterios de inclusión/exclusión
- Consentimiento informado

5.2.3 Tercera visita

Valorar la respuesta subjetiva del paciente al tratamiento a las 2 semanas.

Procedimientos de la tercera visita:

- Agudeza visual corregida
- Estudio de motilidad:
 - En visión lejana: presencia de diplopia en mirada superior, inferior, mirada hacia la derecha, mirada hacia la izquierda y en posición primaria de la mirada.
 - En visión cercana: presencia de diplopia

Pacientes con diplopía fluctuante - Diseño del estudio y diseño esquemático del protocolo

- Amplitud de fusión
 - Presencia de fatiga
 - Movimientos sacádicos
 - Presencia de ptosis
 - Estudio de polo anterior: córnea, cámara, presencia de facoesclerosis
 - Fondo de ojo: mácula y papila

Si no existe mejoría tras la prueba terapéutica se valora tratamiento con prismas o seguimiento

5.2.4 Visitas para pacientes con pruebas negativas

Los pacientes con todas las pruebas negativas se hace seguimiento evolutivo a los 2 y a los 6 meses.

Procedimientos de posteriores visitas:

- Historia clínica detallada sobre la diplopía y circunstancias de aparición
- Revisión de la medicación concomitante
- Revisión de enfermedades concomitantes
- Revisión de las pruebas complementarias positivas necesarias para el diagnóstico de miastenia (analítica y/o electrofisiología)
- Agudeza visual corregida
- Test de Ishihara
- Estudio pupilar: tamaño y descartar presencia de defecto pupilar aferente
- Estudio de motilidad:

Pacientes con diplopía fluctuante - Diseño del estudio y diseño esquemático del protocolo

- En visión lejana se mide con cover test y prismas la diplopía en mirada superior, inferior, mirada hacia la derecha, mirada hacia la izquierda y en posición primaria de la mirada.
- Presencia de diplopía en visión cercana
- Amplitud de fusión
- Presencia de fatiga
- Movimientos sacádicos
- Presencia de ptosis
- Estudio de polo anterior: córnea, cámara, presencia de facoescclerosis
- Tensión ocular
- Fondo de ojo: mácula y papila
- Verificación de los criterios de inclusión/exclusión
- Verificación mejoría de la diplopía con prismas si el que los llevan.

Si las pruebas son negativas, la diplopía sigue los criterios diagnósticos de sagging eye y se mantiene estable se diagnostica de sagging eye.

5.3 Financiación

Este estudio no dispone de financiación.

6 Metodología

6.1 Pacientes

Se incluyeron 45 pacientes con diplopía de pequeño ángulo derivados desde urgencias o desde los centros de asistencia primaria del área, a la unidad de neuromuscular del Parc de Salut Mar. Desde octubre de 2019 hasta abril de 2020.

6.1.1 Criterios de inclusión

- Edad del paciente de 18 a 90 años en el momento de inclusión
- Pacientes con diplopía fluctuante de reciente inicio
- Pacientes que cumplieran los siguientes criterios de miastenia gravis:
 - Clínica sugerente de esta enfermedad⁶⁹ : diplopía fluctuante, fatigabilidad o diplopía incoordinada como consecuencia de la debilidad muscular. Y además:
 - Positividad de anticuerpos nicotínicos anti acetilcolina en la analítica y/o
 - alteración de las siguientes pruebas electrofisiológicas:
 - estimulación nerviosa repetitiva con decremento mayor del 10% a partir del 4º potencial motor compuesto y/o
 - aumento del jitter o intervalo interpotencial entre fibras musculares de la misma unidad motora.
- Pacientes sin anomalías pupilares excepto anisocoria por enfermedades locales o post cirugía.

Pacientes con diplopía fluctuante - Metodología

- Pacientes con prueba de neuroimagen normal (Tomografía axial computerizada o resonancia) para descartar tumores, lesiones isquémicas, inflamación, hipertrofia, atrofia o hipoplasia de los músculos.
- Pacientes con pruebas electrofisiológicas de jitter de fibra única realizadas.
- Pacientes con analítica con las siguientes pruebas solicitadas: anticuerpos anti-acetilcolina, tirotropina, tiroxina libre, velocidad de sedimentación, anticuerpos anti-nucleares, anticuerpos anti-tiroglobulina.
- Pacientes con consentimiento informado firmado.
- Todos los pacientes fueron evaluados por un neurólogo especialista en enfermedades neuromusculares que corroboró el diagnóstico de todos los casos.
- Un seguimiento mínimo de 6 meses fue realizado en todos los casos antes de realizar el diagnóstico.

6.1.2 Criterios de exclusión

- Estrabismo desde la infancia.
- Cirugía de estrabismo previa.
- Diplopía con patrón de paresia oculomotora.
- Nistagmus.
- Paresia supranuclear.
- Antecedentes de traumatismo orbitario.
- Miopatías restrictivas.
- Miopía magna sugestiva de síndrome de “heavy eye”.
- Tumores o lesiones vasculares cerebrales.

Pacientes con diplopía fluctuante - Metodología

- Patrón de estrabismo bien reconocido.
- Pacientes que no quisieron someterse a la prueba con piridostigmina o que este medicamento estuviera contraindicado.
- Pacientes que no se hubieran realizado todas las pruebas complementarias.
- Pacientes que no acudieron a todas las visitas.
- Mujeres embarazadas o en período de lactancia.

6.1.3 Diagnóstico de sagging eye

Se definió como síndrome de sagging eye a aquellos pacientes con endotropía sintomática en la distancia, con ortoforia o con endoforia asintomática de 10 o menos dioptrías prismáticas a 33 cm en la visión cercana, los estrabismos cicloverticales de pequeño ángulo también fueron incluidos.

Se requirió normalidad de las sacadas y alteraciones palpebrales asociadas a la edad como: deformidad del surco superior, ptosis aponeurótica o aumento del pliegue palpebral superior.

Otras causas de diplopía fueron descartadas.

9 de los pacientes diagnosticados de sagging tuvieron hallazgos en la resonancia sugerentes de esta patología (la banda entre el recto lateral y el recto superior no pudo ser identificada en 6 pacientes y se observó desplazamiento de los rectos laterales en 5 casos).

Finalmente 10 de los pacientes con sagging fueron tratados con prismas.

Pacientes con diplopía fluctuante - Metodología

6.1.4 Predeterminación del tamaño de la muestra

Para el cálculo del tamaño muestral usamos la fórmula de Buderer⁷⁰. Cuando se evalúa la capacidad de una prueba diagnóstica para detectar una enfermedad son de interés los parámetros de sensibilidad, especificidad y valores predictivos.

Los requisitos del tamaño de la muestra del estudio pueden calcularse sobre la base de un grado de precisión clínicamente aceptable, los valores hipotéticos de sensibilidad y especificidad y la prevalencia estimada de la enfermedad en la población destinataria.

Estos son los valores esperados: sensibilidad: 95%; especificidad 80%; prevalencia de la enfermedad 0.2 precisión esperada 0.15; nivel de confianza 90% no habrá pérdidas.

El tamaño teórico final de la muestra es de 29 pacientes. Pero en nuestro estudio conseguimos 30 pacientes

6.1.5 Reclutamiento de pacientes

Se estudiaron los pacientes que acudieron por diplopía fluctuante al servicio de oftalmología y neurología del Hospital del Mar y del Hospital de la Esperanza, así como los pacientes que acudieron a oftalmología de los centros de atención primaria correspondientes al Parc de Salut Mar.

Los pacientes con diplopía fueron estudiados con neuroimagen y pruebas serológicas para descartar miastenia gravis, luego de forma retrospectiva en función del diagnóstico final fueron clasificados como miastenia o sagging eye.

6.2 Fármaco en estudio

6.2.1 Dosis, posología, vía de administración y forma farmacéutica

Piridostigmina 60 mg comprimido

Dosis: un comprimido

Posología: dosis única

Vía de administración: vía oral

Forma farmacéutica: sólida en cápsulas.

6.3 Metodología del estudio

Se citó a los pacientes seleccionados de 8 a 10 de la mañana. Se midió la agudeza visual, el tamaño pupilar, la presencia de defecto pupilar aferente y finalmente la desviación ocular con prismas y cover test en las cinco posiciones de la mirada: superior, inferior, mirada la derecha, mirada a la izquierda y en posición primaria de la mirada. Se examinó siempre en el mismo orden.

Consideramos diplopía fluctuante aquella situación en que aparece debilidad en la musculatura extraocular en uno o ambos ojos después de fijar la mirada en una posición determinada después de 120 segundos.

Para poder observar la diplopía en la consulta se intentó romper la fusión mediante maniobras de cover/uncover y se indicó al paciente que sostuviera la mirada principalmente en elevación. Mediante una caja con 22 prismas universales Luneau se objetivó la variación de la desviación.

Pacientes con diplopía fluctuante - Metodología

Se colocaron los prismas delante del ojo no fijador haciendo fijar la visión en punto pequeño lejano (letra aislada de 0.1) y se fue incrementando la potencia de los prismas hasta que desapareció el movimiento de refijación con la maniobra de cover test (incrementos: 1-2-4-6-8-10-12-14-16-18-20-25-30-35-40). Se anotó el valor del prisma con el que no había movimiento.

En el caso de que hubiera dos componentes, primero se anuló el componente horizontal y posteriormente se colocó el prisma vertical en el ojo fijador y se siguió el mismo proceso, se anotó el valor en el cual se anulaban los movimientos.

Si sólo había componente vertical se realizó el mismo procedimiento poniendo el prisma en el ojo no fijador.

Se valoró la diplopía en posición cercana y también se realizó el fondo de ojo sin dilatar.

60 minutos después de haber tomado un único comprimido de piridostigmina, se volvió a valorar la desviación en las 5 posiciones de la mirada siguiendo el mismo orden y el mismo procedimiento en las mismas condiciones. La duración de cada evaluación de la diplopía fue de 15 minutos. Las mediciones fueron realizadas siempre por el mismo neuro-oftalmólogo.

6.4 Análisis estadístico

6.4.1 Consideraciones generales

Todos los resultados clínicos obtenidos se registraron en una base de datos con el programa Microsoft Excel 2013.

Una vez realizado el cierre de la base de datos se usó el programa IBM SPSS 22.

Estadística descriptiva:

Para las variables categóricas se calculó el porcentaje (%) en base al número de pacientes (n) y para las variables cuantitativas se calculó la media aritmética, así como el rango y la desviación estándar (DE)

Estadística inferencial:

Para comparar el ángulo de desviación y las características de desviación dentro del mismo grupo de pacientes se analizaron las desviaciones del ángulo pre y post-test con el test de Wilcoxon.

El ángulo de desviación pre-test entre los dos grupos de pacientes se comparó con la U de Mann Whitney.

Las variables categóricas se analizaron con el test de chi cuadrado.

Un p valor menor de 0.05 fue considerado estadísticamente significativo.

Para determinar el punto de corte en el que se alcanza la sensibilidad y especificidad más alta y evaluar la capacidad discriminativa del test diagnóstico se realizó un análisis de curva

Pacientes con diplopía fluctuante - Metodología

receiver operator characteristic (ROC). Se calcularon los intervalos de confianza (IC) del 95%.

6.4.2 Tamaño de la muestra

El tamaño de la muestra final fueron 15 pacientes con SES y 15 pacientes con MG

6.4.3 Tratamiento de los datos incompletos

Para evitar sesgos potenciales en las estimaciones de los parámetros de interés no se incluyeron a pacientes con datos incompletos.

6.4.4 Variable principal

Ángulo de desviación medido en dioptrías prismáticas

6.4.5 Variables secundarias

Variables independientes:

- Posición de la mirada:
 - Elevación
 - Infraducción
 - Mirada a la derecha
 - Mirada a la izquierda
 - Posición primaria de la mirada
- Causa de la diplopía: miastenia gravis o sagging eye.

Variables dependientes:

- Ptosis (medida como presencia o ausencia)

Pacientes con diplopía fluctuante - Metodología

- Edad
- Sexo
- Grado de desviación (medido en dioptrías prismáticas)

6.4.6 Tratamientos concomitantes

Los pacientes con sagging eye y miastenia no estaban con ningún tratamiento inmunosupresor ni con piridostigmina.

6.5 Acontecimientos adversos

Si bien los efectos secundarios de la piridostigmina están descritos, ningún paciente refirió ningún efecto secundario por la toma de una dosis única de piridostigmina.

6.6 Aspectos éticos

Ver en anexos el informe del comité de ética y el consentimiento informado.

Al ser un estudio con medicamento tuvimos que obtener la clasificación del estudio por la AEMPS como estudio posautorización de tipo observacional con medicamentos de uso humano. (ver anexo)

Finalmente obtuvimos la autorización de la Generalitat de Catalunya, Departament de Salut, Direcció general d'ordenació i regulació sanitària, sub-direcció general d'ordenació i qualitat sanitàries i farmacèutiques. (ver anexo)

6.6.1 Confidencialidad de los datos

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la legislación en la Unión Europea (UE) sobre datos personales, en concreto el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD) y la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales. Esta nueva normativa establece un nuevo marco en materia de protección de datos. El promotor se compromete su cumplimiento, y por ello, es importante que conozca la siguiente información:

De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, y limitar el tratamiento de datos que sean incorrectos, solicitar una copia o que se trasladen a un tercero (portabilidad) los

Pacientes con diplopía fluctuante - Metodología

datos que usted ha facilitado para el estudio. Para ejercitar sus derechos, diríjase al investigador principal del estudio o al Delegado de Protección de Datos del centro en [protecciódedades@imim.es]. Le recordamos que los datos no se pueden eliminar, aunque deje de participar en el ensayo para garantizar la validez de la investigación y cumplir con los deberes legales y los requisitos de autorización de medicamentos. Así mismo tiene derecho a dirigirse a la Agencia de Protección de Datos si no quedara satisfecho/a. Los datos de contacto se pueden encontrar en el sitio web: www.agpd.es.

Tanto el Centro como el Promotor son responsables respectivamente del tratamiento de sus datos y se comprometen a cumplir con la normativa de protección de datos en vigor. Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código, de manera que no se incluya información que pueda identificarle, y sólo su médico del estudio/colaboradores podrá relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a ninguna otra persona salvo a las autoridades sanitarias, cuando así lo requieran o en casos de urgencia médica. Los Comités de Ética de la Investigación, los representantes de la Autoridad Sanitaria en materia de inspección y el personal autorizado por el Promotor, únicamente podrán acceder para comprobar los datos personales, los procedimientos del estudio clínico y el cumplimiento de las normas de buena práctica clínica (siempre manteniendo la confidencialidad de la información).

El Investigador y el Promotor están obligados a conservar los datos recogidos para el estudio al menos hasta 25 años tras su finalización. Posteriormente, su información personal solo se conservará por el centro para el cuidado de su salud y por el promotor

Pacientes con diplopía fluctuante - Metodología

para otros fines de investigación científica si usted hubiera otorgado su consentimiento para ello, y si así lo permite la ley y requisitos éticos aplicables.

Si realizáramos transferencia de sus datos codificados fuera de la UE a las entidades de nuestro grupo, a prestadores de servicios o a investigadores científicos que colaboren con nosotros, los datos del participante quedarán protegidos con salvaguardas tales como contratos u otros mecanismos por las autoridades de protección de datos.

7 Resultados

7.1 Pacientes

45 pacientes fueron estudiados por diplopía fluctuante (**Tabla 4**), de los cuales:

- 15 pacientes fueron diagnosticados con miastenia gravis (6 mujeres y 9 hombres; rango de edad, 50-86 años; media [desviación estándar] edad 71 [11.9] años)
- 15 pacientes con SES (6 mujeres y 9 hombres; rango de edad, 57-88 años; media [desviación estándar] edad 76.6 [9.2] años.
- Los otros 15 fueron excluidos.

Características	Miastenia (n=15)	SES (n=15)	P valor
Edad media y desviación estándar	71 +/- 11.91	76.6 +/- 9.2	0.184
Rango de edad	50-86	57-88	
Edad mediana	74	79	
Género (mujeres)	40%	40%	1.00
Ptosis	66,70%	40%	0.143
Desviación máxima pre-test (dioptrías prismáticas)	5.2 +/-3.4	5.2 +/- 3.1	0.643

Tabla 4 Comparativa de las principales características de cada grupo

7.2 Evaluación de la variable principal

7.2.1 Características descriptivas de la desviación en las diferentes posiciones de la mirada

A continuación, se muestran las características de la desviación en cada una de las posiciones previo al tratamiento en cada uno de los grupos (**Tablas 5 y 6**)

Posición	Num. Pac.	Med. Desv. (DP)	Err. Est. med.	Mna.	Máx.	Mín.
Elevación vertical	15	1,133	0,533	0	7	0
Elevación horizontal	15	2,333	0,59	4	6	0
Derecha vertical	15	1,067	0,441	0	5	0
Derecha horizontal	15	2,933	0,511	4	5	0
Izquierda vertical	15	1,133	0,412	0	4	0
Izquierda horizontal	15	2,667	0,567	4	6	0
Infraducción vertical	15	0,867	0,400	0	4	0
Infraducción horiz.	15	2,4	0,616	4	6	0
Ppm vertical	15	0,933	0,4	0	4	0
Ppm horizontal	15	2,2	0,562	3	5	0

Tabla 5 Características descriptivas de las desviaciones en cada una de las posiciones de la mirada previo al tratamiento en el grupo de SES (Sagging eye)

Num. Pac.: Número de pacientes; **Med. Desv. (DP):** Media de la desviación medida en dioptrías prismáticas; **Err. Est. Med:** Error estándar de la media; **Mna.:** Mediana; **Min.:** Mínimo; **Máx.:** Máximo; **Ppm:** Posición primaria de la mirada.

Posición	Num. Pac.	Med. Desv. (DP)	Err. Est. med.	Mna.	Máx.	Mín.
Elevación vertical	15	2,467	0,631	2	0	6
Elevación horizontal	15	2,267	0,825	1	0	10
Derecha vertical	15	1,933	0,897	0	0	12
Derecha horizontal	15	2,6	0,93	1	0	10
Izquierda vertical	15	2,2	0,85	0	0	10
Izquierda horizontal	15	2,667	0,876	1	0	10
Infraducción vertical	15	1,8	0,562	1	0	6
Infraducción horiz.	15	1,8	0,857	0	0	10
Ppm vertical	15	1,733	0,650	0	0	7
Ppm horizontal	15	1,8	0,857	0	0	10

Tabla 6 Características descriptivas de las desviaciones en cada una de las posiciones de la mirada previo al tratamiento en el grupo de MG.

Num. Pac.: Número de pacientes; **Med. Desv. (DP):** Media de la desviación medida en dioptrías prismáticas; **Err. Est. Med:** Error estándar de la media; **Mna.:** Mediana; **Mín.:** Mínimo; **Máx.:** Máximo; **Ppm:** Posición primaria de la mirada.

7.2.2 Comparación de las desviaciones entre los dos grupos

➤ *Comparaciones pre-test*

No hubo diferencias significativas entre los grupos en las desviaciones pre-test (**Tabla 7**)

(**Fig. 16**)

Posición	P valor
Elevación vertical	0,137
Elevación horizontal	0,744
Derecha vertical	0,806
Derecha horizontal	0,285
Izquierda vertical	0,683
Izquierda horizontal	0,73
Infraducción vertical	0,217
Infraducción horiz.	0,461
Ppm vertical	0,567
Ppm horizontal	0,461

Tabla 7 Comparación entre los dos grupos pre-test con la prueba U Mann Whitney.

Ppm: Posición primaria de la mirada.

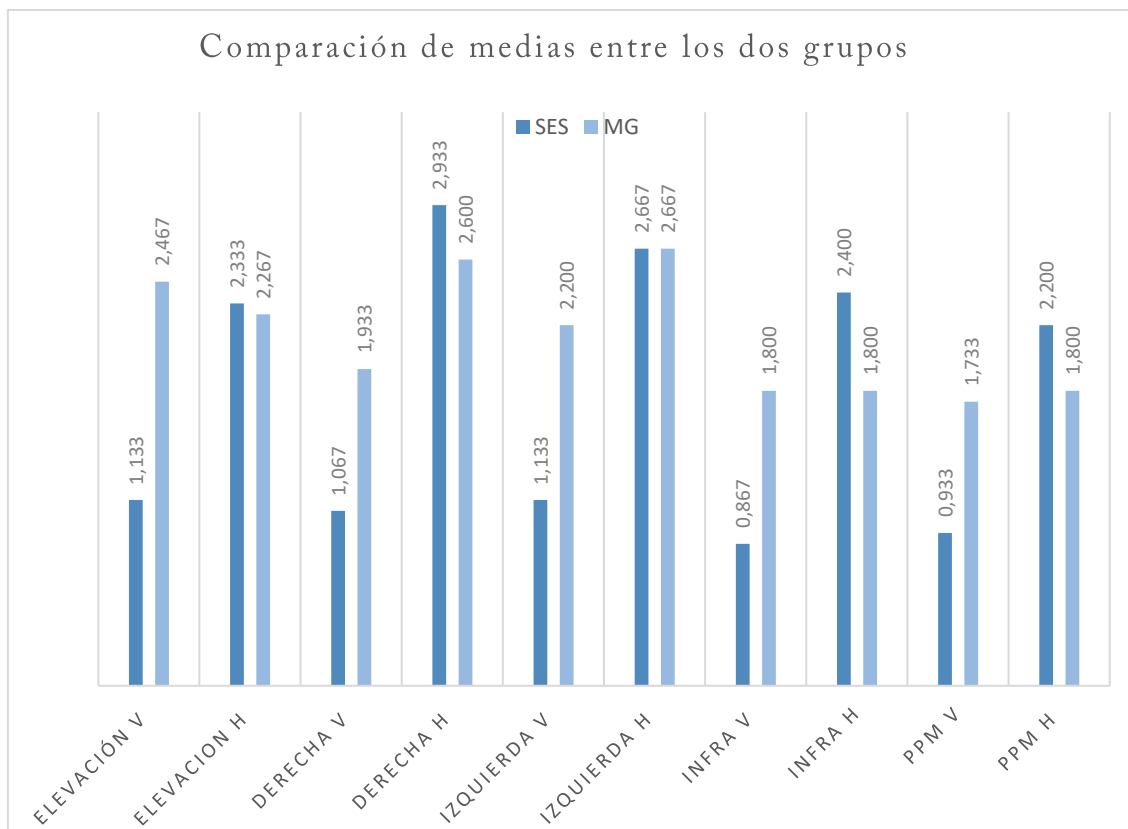


Fig. 19 Comparación de la media de la desviación en cada una de las miradas en ambos grupos pretratamiento.

V: vertical; **H:** horizontal; **Ppm:** posición primaria de la mirada; **Infra:** Infraducción

Si bien se observan diferencias a nivel de las medias más evidentes en las desviaciones verticales, estas diferencias no son estadísticamente significativas. La mayor diferencia observada a nivel de las medias es el componente vertical en elevación, que coincide con la p más baja 0,137.

➤ *Comparaciones pre y post test entre los diferentes grupos*

Las comparaciones entre las desviaciones pre-test y las desviaciones post-test en cualquier posición de la mirada no fueron estadísticamente significativas en el grupo de SES. Sin embargo, sí que se encontraron diferencias significativas pre y post test en el grupo de miastenia. (**Tabla 8**)

Posición	SES (P valor)	MG (P valor)
Elevación vertical	0,18	0,039
Elevación horizontal	1	0,024
Derecha vertical	1	0,109
Derecha horizontal	0,317	0,018
Izquierda vertical	0,317	0,042
Izquierda horizontal	0,317	0,017
Infraducción vertical	1	0,317
Infraducción horiz.	0,665	0,102
Ppm vertical	0,157	0,285
Ppm horizontal	0,317	0,039

Tabla 8 Comparación en las desviaciones pre y post-test en ambos grupos.

Ppm: Posición primaria de la mirada. En azul oscuro los valores estadísticamente significativos.

Se encontraron diferencias significativas en la posición de elevación tanto en el componente horizontal (p 0.024) como en el vertical (p 0.039), en mirada a la derecha en el componente horizontal (p 0.018), en mirada a la izquierda tanto en el componente horizontal (p 0.017) como en el vertical (p 0.042), en posición primaria de la mirada en el componente horizontal (p 0.039) sin embargo los hallazgos están limitados por el tamaño de la muestra. Cuando comparamos las medias antes y después del tratamiento en ambos grupos (**Fig. 17 y 18**) observamos que no hay diferencias en el grupo de SES, en cambio, se observa disminución de la media post piridostigmina en el grupo de MG en todas las posiciones de la mirada. 2 pacientes con miastenia no mejoran nada tras el tratamiento con piridostigmina, pero únicamente el 47% de los pacientes con MG tuvieron una mejoría total en al menos uno de los componentes de desviación.

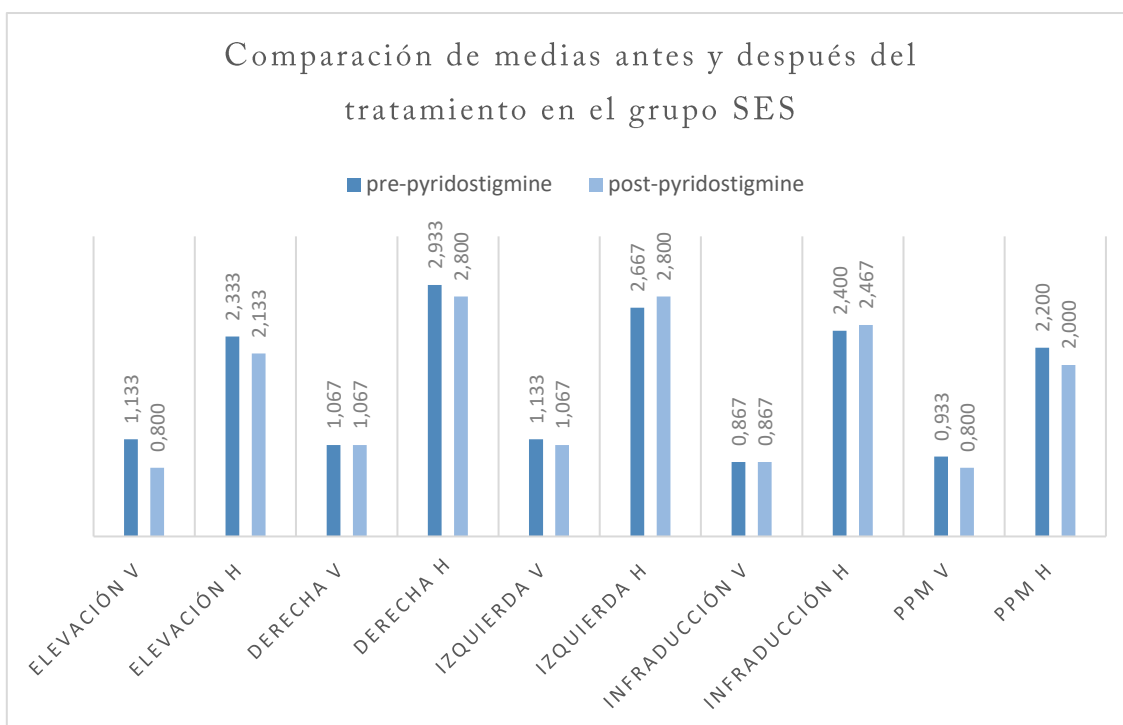


Fig. 20 Comparativa de la media de desviación en cada una de las miradas en el grupo de SES antes y después del tratamiento.

V: vertical; **H:** horizontal; **Ppm:** posición primaria de la mirada; **Infra:** Infraducción

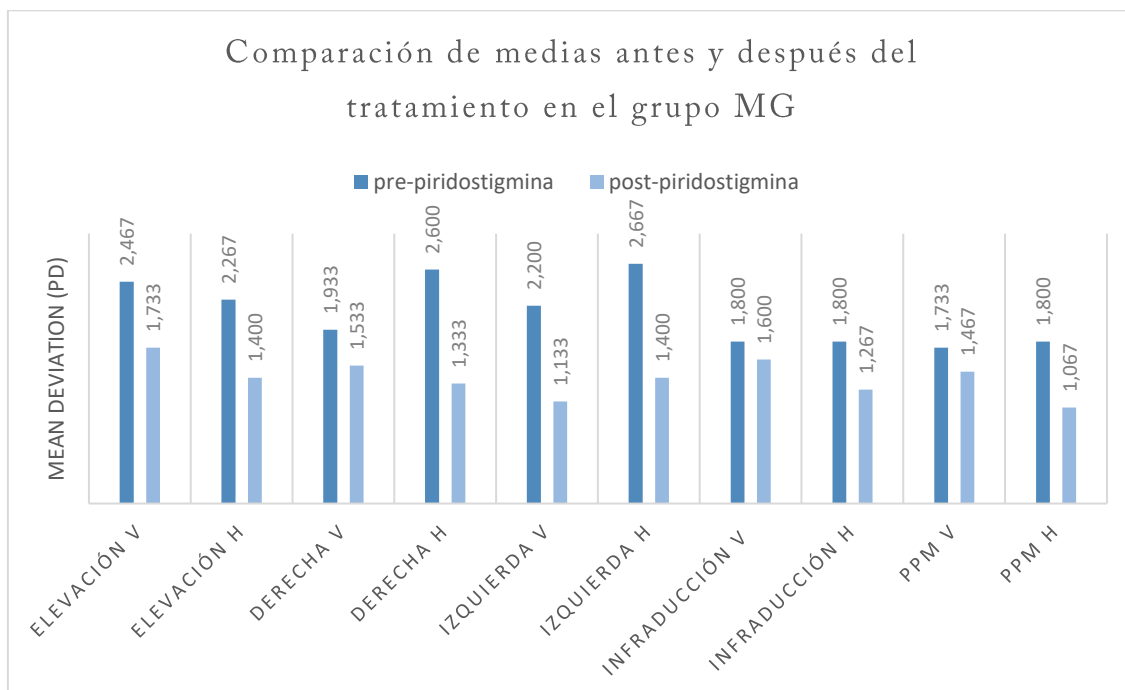


Fig. 21 Comparación de medias de desviación en cada una de las miradas en el grupo de MG antes y después del tratamiento.

V: vertical; **H:** horizontal; **Ppm:** posición primaria de la mirada; **Infra:** Infraducción

➤ *Comparación de la frecuencia de afectación de cada una de las miradas en los dos grupos*

Posición de la mirada	Diagnóstico	Pre-test	Post-test	P1	P2
Elevación Vertical	MG	9 (60%)	9 (60%)	0,143	0,65
	SES	5 (33,3%)	4 (26,6%)		
Elevación Horizontal	MG	8 (53,3%)	6 (40%)	1	0,488
	SES	8 (53,30%)	5 (33,30%)		
Derecha Vertical	MG	5 (33,3%)	5 (33,3%)	1	1
	SES	5 (33,3%)	5 (33,3%)		
Derecha Horizontal	MG	8 (53,3%)	6 (40%)	0,256	0,065
	SES	11 (73,3%)	11 (73,3%)		
Izquierda Vertical	MG	6 (40%)	5 (33,3%)	1	1
	SES	6 (40%)	5 (33,3%)		
Izquierda Horizontal	MG	8 (53,3%)	5 (33,3%)	0,456	0,068
	SES	10 (66,6%)	10 (66,6%)		
Inferior Vertical	MG	8 (53,3%)	8 (53,3%)	0,136	0,136
	SES	4 (26,6%)	4 (26,6%)		
Inferior Horizontal	MG	5 (33,3%)	3 (20%)	0,269	0,058
	SES	8 (53,3%)	8 (53,3%)		
Ppm Vertical	MG	6 (40%)	6 (40%)	0,705	0,439
	SES	5 (33,3%)	4 (26,6%)		
Ppm Horizontal	MG	5 (33,3%)	3 (20%)	0,269	0,121
	SES	8 (53,3%)	7 (46,6%)		

Tabla 9 Comparación de la frecuencia de afectación en las distintas posiciones de la mirada en los dos grupos antes y después de la prueba.

P valor 1: comparación de la medida de la frecuencia pre test entre los dos grupos

P valor 2: comparación de la medida de la frecuencia después de la prueba entre los dos grupos.

Pacientes con diplopía fluctuante - Resultados

No se observan diferencias significativas entre ambos grupos. Una determinada posición de la mirada se afecta de igual manera en el grupo de SES y en el grupo de MG (**Tabla 9**).

En los pacientes con SES el 73,3% tenían endotropía mientras que 13,3% de los pacientes tuvieron un componente vertical y el 13,3% tuvieron los dos componentes afectados.

En pacientes con miastenia el 40% de los pacientes tenía componente vertical el 33,3% tenía componente horizontal y el 26,6% tenían ambos componentes. Únicamente un paciente con miastenia presentó exotropía.

7.3 Evaluación de la sensibilidad y la especificidad de la prueba

Para distinguir un punto de corte que permita diferenciar los pacientes con sagging de los pacientes con miastenia se realizó un análisis en base a curva ROC.

El análisis ROC reveló que una disminución de una dioptría de prisma (mejora) tenía una sensibilidad del 86,67% (IC del 95%: 59,54% a 98,34%) y una especificidad del 80% (IC del 95%: 51,91% a 95,67%). Con una disminución de dos dioptrías de diplopía en cualquier mirada después de la piridostigmina, la sensibilidad de la evaluación fue del 80% (IC del 95%: 51,91% a 95,67%), mientras que la especificidad fue del 86,67% (IC del 95%: 59,54% a 98,34%). El gráfico de la curva ROC muestra un valor AUC de 0,836 (IC 95%: 0,677-0,995).

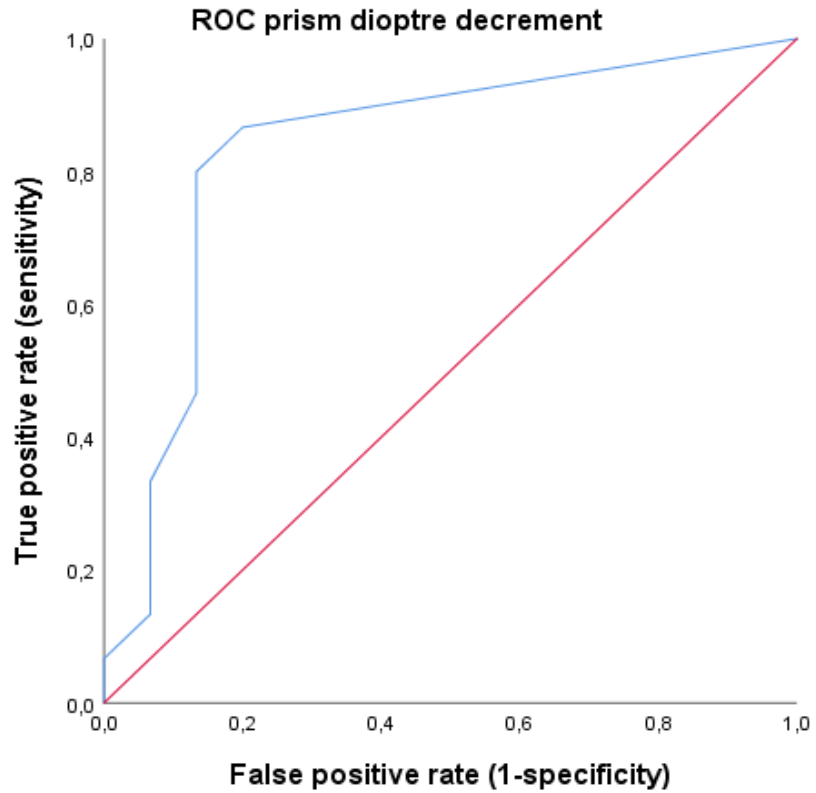


Fig. 22 Curva ROC para la disminución de las dioptrías prismáticas de desviación en el grupo de pacientes con miastenia y en el grupo de SES. El área bajo la curva ROC corresponde a 0,836. El punto de corte en el que se alcanza mayor sensibilidad y especificidad se sitúa entre 0,5 y 1,5 DP.

8 Discusión

La diplopía mejora tras la administración de piridostigmina en el grupo de pacientes con miastenia mientras que en el grupo de SES no hubo ningún cambio significativo. En el grupo de miastenia observamos la mejoría en todas las posiciones de la mirada pero no todas ellas son significativas. Probablemente debido al pequeño tamaño muestral.

¿Por qué los cambios inducidos por la piridostigmina no han sido medidos hasta ahora para el diagnóstico de MG?

La piridostigmina es un inhibidor de la acetilcolinestara y constituye la base del tratamiento sintomático para el tratamiento de la MG. Los inhibidores de la acetilcolinesterasa evitan la degradación de la acetilcolina a nivel de la unión neuromuscular y en consecuencia la interacción de la acetilcolina con su receptor se prolonga y de esta manera se refuerza la transmisión neuromuscular^{71 15}. Los efectos clínicos de la piridostigmina se inician a los 30 a 45 minutos después de su administración. La concentración plasmática máxima se alcanza entre una y dos horas después. La vida media de la piridostigmina es de 3 a 4 horas¹⁵. El nivel del fármaco en pacientes ya tratados con la piridostgmina a las 12 h es del 12.5%.

Los inhibidores de la acetilcolinesterasa son generalmente más efectivos tratando la ptosis que la diplopía ^{72 73}. Los pacientes con diplopía no refieren mejoría salvo que esté completamente resuelta, lo cual ocurre pocas veces. Con prismas, las desviaciones de pequeño ángulo pueden ser medidas y nos permite ser más sensibles a pequeños cambios. En este estudio, únicamente 2 pacientes con miastenia no mejoran nada tras

Pacientes con diplopía fluctuante - Discusión

el tratamiento con piridostigmina, pero únicamente el 47% de los pacientes con MG tuvieron una mejoría total en al menos uno de los componentes de desviación. La mejoría después de una única dosis de piridostigmina en pacientes con SES no ha sido descrita en la literatura. Esto podría ser el resultado de que estos pacientes tienen una diplopía fluctuante y sea difícil valorar la mejoría de forma subjetiva o a la baja tasa de absorción de la piridostigmina que provoca una biodisponibilidad baja o a que la piridostigmina pudiera actuar mejorando muy parcialmente la neurotransmisión de pacientes con estrabismo. Este es el primer estudio en el que la diplopía de pacientes con miastenia es medida después de dar una única dosis de piridostigmina.

La disminución de al menos una dioptría del prisma en cualquier posición tras la administración de piridostigmina tenía una sensibilidad del 86,67% con una especificidad del 80,00%. No obstante, no animamos a tomar este pequeño valor como punto de corte real, ya que esta pequeña disminución puede sobrestimarse fácilmente. Dos dioptrías de mejora del prisma, en cualquier posición de la mirada, aunque pierden algo de sensibilidad (80%) pueden ser identificadas más fácilmente, proporcionando igualmente una gran ayuda para distinguir MG de SES. La reducción de dos dioptrías del prisma podría ser fácil de pasar por alto, sin embargo, debe tenerse en cuenta que la medición debe ser realizada por el mismo especialista antes y después de la prueba de la piridostigmina y en las mismas condiciones. Además, la desviación media máxima antes de la prueba era de 5,2 dioptrías prismáticas en ambos grupos, por lo que no cabía esperar grandes reducciones.

Pacientes con diplopía fluctuante - Discusión

Chatzistefanou, K. I et al⁷⁴ encuentran una sensibilidad del 61,5% y una especificidad, 98,2% para el test del hielo con una resolución de al menos a la mitad de uno de los componentes en desviación primaria de la mirada. La sensibilidad del test de edrofonio para la detección de miastenia gravis ocular es del 97% y la sensibilidad alrededor del 50-83%⁷⁵. El test del signo de Cogan tiene una sensibilidad del 75% y una especificidad del 99% para el diagnóstico de miastenia gravis⁷⁶. Rakocevic et al demostraron una correlación significativ< entre el jitter anormal del músculo orbicular y la respuesta al tratamiento de la miastenia. En su estudio, un jitter anormal tiene una sensibilidad del 100% y una especificidad del 85,7% para la respuesta al tratamiento⁶⁸.

Los autores de este estudio no tienen constancia de estudios previos que comparen el ángulo de desviación de pacientes con SES y con MG. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la desviación pre-test en cualquier posición de la mirada entre los dos grupos, no se encontraron diferencias significativas en cuanto a la frecuencia de afectación en cada una de las posiciones de la mirada. No se encontraron diferencias significativas de las características basales entre los dos grupos. Todos estos datos confirman la sospecha de que estos dos diagnósticos son muy similares.

La endotropía fue más frecuente en SES (63%) mientras que el componente vertical representó (37%). El SES puede causar estrabismo vertical y/o horizontal. En la MG el componente vertical se afectó en el 51,51% de los casos mientras que el componente horizontal se afectó en el 48,5% de los casos. La miastenia gravis ocular puede mimetizar

Pacientes con diplopía fluctuante - Discusión

cualquier estrabismo comitante o incomitante, el músculo extraocular más afectado es el recto medio seguido del recto superior⁷⁷.

Aunque lo ideal es confirmar el diagnóstico de miastenia gravis previo al tratamiento si la sospecha clínica es elevada, aunque las pruebas complementarias resulten negativas (serología y test electrofisiológicos) la respuesta clínica al tratamiento farmacológico puede ayudarnos al diagnóstico definitivo⁷⁵.

También sabemos que hay pacientes con miastenia que no responden a la piridostigmina.

Este estudio tiene limitaciones que deben ser mencionadas. Primero el estudio tiene un número limitado de pacientes. El test de la piridostigmina no fue estandarizado y el examinador conocía los síntomas o el diagnóstico de algunos de los pacientes. La diplopía de la miastenia tiene una presentación variable y por lo tanto puede resultar complicado medirla y comparar los resultados en un mismo paciente. Finalmente se trata de un estudio preliminar y los resultados muestran que se requiere más investigación.

9 Conclusiones

En pacientes con únicamente manifestaciones oculares de la miastenia el diagnóstico puede ser complicado. Los pacientes con las formas oculares de la miastenia pueden tener las pruebas serológicas y electromiográficas negativas y el jitter puede presentar falsos positivos.

- En consecuencia, la mejoría de la diplopía tras la administración de inhibidores de la acetilcolinesterasa pueden ser claves en el diagnóstico de miastenia y en particular en las formas oculares. Al ser una mejora débil, la cuantificación de la diplopía debe ser evaluada mediante prismas antes y después de la administración de piridostigmina, la valoración subjetiva por el paciente puede no ser suficientemente precisa. La ventaja de esta prueba es que puede ser realizada en el momento de la consulta.
- La presentación clínica del sagging eye y de la miastenia gravis ocular puede ser muy similar.

10 Líneas de investigación futura

Comparar la respuesta de pacientes con miastenia gravis en tratamiento con piridostigmina y de pacientes con miastenia gravis en tratamiento inmunosupresor para evaluar la influencia del tratamiento inmunosupresor en la diplopía.

Comparar los efectos de la piridostigmina en la diplopía pasados los 30 minutos y compararlos con los efectos pasados los 60 minutos.

Valorar si al medir la diplopía antes y después del primer comprimido de piridostigmina puede predecir la respuesta sintomática a largo plazo.

11 Artículo publicado

Marta Saint-Gerons, Miguel Angel Rubio, Ana Martinez & Ana Matheu (2021) Quantification of Cover Test Prior and Post Pyridostigmine in Diagnosis of Myasthenia Gravis, Journal of Binocular Vision and Ocular Motility, 71:2, 71-76, DOI: 10.1080/2576117X.2021.1904097

12 Bibliografía

1. Sagging Eye Syndrome - EyeWiki. Accessed October 20, 2019.
https://eyewiki.org/Sagging_Eye_Syndrome
2. Yee RD, Whitcup SM, Williams IM, Baloh RW, Honrubia V. Saccadic Eye Movements in Myasthenia Gravis. *Ophthalmology*. 1987;94(3):219-225.
doi:10.1016/S0161-6420(87)33470-0
3. Binks S, Vincent A, Palace J. Myasthenia gravis: a clinical-immunological update. *J Neurol*. 2016;263(4):826-834. doi:10.1007/s00415-015-7963-5
4. Thanvi BR, Lo TCN. Update on myasthenia gravis. *Postgrad Med J*. 2004;80(950):690-700. doi:10.1136/pgmj.2004.018903
5. Smith S V., Lee AG. Update on Ocular Myasthenia Gravis. *Neurol Clin*. 2017;35(1):115-123. doi:10.1016/j.ncl.2016.08.008
6. Gilhus NE, Tzartos S, Evoli A, Palace J, Burns TM, Verschuuren JJGM. Myasthenia gravis. *Nat Rev Dis Prim*. 2019;5(1):1-19. doi:10.1038/s41572-019-0079-y
7. Chaudhuri Z, Demer JL. Sagging eye syndrome: Connective tissue involution as a cause of horizontal and vertical strabismus in older patients. *JAMA Ophthalmol*. 2013;131(5):619-625. doi:10.1001/jamaophthalmol.2013.783

8. Clark RA, Demer JL. Effect of aging on human rectus extraocular muscle paths demonstrated by magnetic resonance imaging. *Am J Ophthalmol.* 2002;134(6):872-878. doi:10.1016/s0002-9394(02)01695-1
9. Chaudhuri Z, Demer JL. Medial Rectus Recession Is as Effective as Lateral Rectus Resection in Divergence Paralysis Esotropia. *Arch Ophthalmol.* 2012;130(10):1280-1284. doi:10.1001/archophthalmol.2012.1389
10. Godts D, Deboutte I, Mathysen DGP. Long-term evolution of age-related distance esotropia. *J Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2018;22(2):97-101. doi:10.1016/j.jaapos.2017.12.010
11. Goseki T, Suh SY, Robbins L, Pineles SL, Velez FG, Demer JL. Prevalence of Sagging Eye Syndrome in Adults with Binocular Diplopia. *Am J Ophthalmol.* 2020;209:55-61. doi:10.1016/j.ajo.2019.09.006
12. Godts D, Mathysen DGP. Distance esotropia in the elderly. *Br J Ophthalmol.* 2013;97(11):1415-1419. doi:10.1136/bjophthalmol-2013-303139
13. Peragallo J, Newman N. Diplopia—An Update. *Semin Neurol.* 2016;36(04):357-361. doi:10.1055/s-0036-1585428
14. Okun MS, Charriez CM, Bhatti MT, Watson RT, Swift T. Tensilon and the diagnosis of myasthenia gravis: Are we using the tensilon test too much? *Neurologist.* 2001;7(5):295-299. doi:10.1097/00127893-200109000-00004
15. Maggi L, Mantegazza R. Treatment of myasthenia gravis: Focus on pyridostigmine. *Clin Drug Investig.* 2011;31(10):691-701.

doi:10.2165/11593300-000000000-00000

16. O'Colmain U, Gilmour C, MacEwen CJ. Acute-onset diplopia. *Acta Ophthalmol.* 2014;92(4):382-386. doi:10.1111/aos.12062
17. Merino P, Fuentes D, Gómez de Liaño P, Ordóñez MA. Diplopía binocular en un hospital terciario: etiología, diagnóstico y tratamiento. *Arch Soc Esp Ophthalmol.* 2017;92(12):565-570. doi:10.1016/j.ofal.2017.05.008
18. Friedman D. Pearls: Diplopia. *Semin Neurol.* 2010;30(01):054-065. doi:10.1055/s-0029-1244995
19. Comer RM, Dawson E, Plant G, Acheson JF, Lee JP. Causes and outcomes for patients presenting with diplopia to an eye casualty department. *Eye.* 2007;21(3):413-418. doi:10.1038/sj.eye.6702415
20. Jacques Tenon y su famosa cápsula – Ilustración Médica. Accessed August 1, 2019. <https://ilustracionmedica.wordpress.com/2016/11/01/jacques-tenon-y-su-famosa-capsula/>
21. Chaudhuri Z, Demer JL. Sagging Eye Syndrome. *JAMA Ophthalmol.* 2013;131(5):619. doi:10.1001/jamaophthalmol.2013.783
22. Lee AG, Brazis PW, eds. 10: Diplopia. In: *Clinical Pathways in Neuro-Ophthalmology*. Georg Thieme Verlag; 2003. doi:10.1055/b-0034-50842
23. Goseki T, Suh SY, Robbins L, Pineles SL, Velez FG, Demer JL. Prevalence of Sagging Eye Syndrome in Adults with Binocular Diplopia. *Am J Ophthalmol.* Published online 2019. doi:10.1016/j.ajo.2019.09.006

24. Glisson CC. Approach to Diplopia. *Continuum (Minneap Minn)*. 2019;25(5):1362-1375. doi:10.1212/CON.0000000000000786
25. Pineles SL. Divergence Insufficiency Esotropia: Surgical Treatment. *Am Orthopt J*. 2015;65:35-39. doi:10.3368/aoj.65.1.35
26. Strabismus much more than orbital pulleys and muscles. Published online 2016. Accessed July 28, 2019. <https://www.opthmologytimes.com/modern-medicine-feature-articles/strabismus-much-more-orbital-pulleys-and-muscles>
27. Clark RA, Demer JL. Effect of aging on human rectus extraocular muscle paths demonstrated by magnetic resonance imaging. *Am J Ophthalmol*. 2002;134(6):872-878. doi:10.1016/s0002-9394(02)01695-1
28. Gómez de Liaño Sanchez P, Olavarri González G, Merino Sanz P, Escribano Villafuela JC. Orbital magnetic resonance imaging is useful in age-related distance esotropia. *J Optom*. 2018;11(2):86-92. doi:10.1016/j.optom.2017.04.002
29. Kawai M, Goseki T, Ishikawa H, Hoshina M, Shoji N. Causes, background, and characteristics of binocular diplopia in the elderly. *Jpn J Ophthalmol*. 2018;62(6):659-666. doi:10.1007/s10384-018-0617-2
30. Orbitopatía tiroidea (fisiopatología, diagnóstico y tratamiento). Accessed June 1, 2020. http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-66912003000800004
31. Bahn RS. Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med*. 2010;362(8):726. doi:10.1056/NEJMra0905750

32. Cassandrini D, Trovato R, Rubegni A, et al. Congenital myopathies: Clinical phenotypes and new diagnostic tools. *Ital J Pediatr.* 2017;43(1).
doi:10.1186/s13052-017-0419-z
33. Fraser JA, Biousse V, Newman NJ. The neuro-ophthalmology of mitochondrial disease. *Surv Ophthalmol.* 2010;55(4):299-334.
doi:10.1016/j.survophthal.2009.10.002
34. Yu-Wai-Man P. Chronic Progressive External Ophthalmoplegia Secondary to Nuclear-Encoded Mitochondrial Genes. In: *Mitochondrial Case Studies: Underlying Mechanisms and Diagnosis.* Elsevier Inc.; 2016:159-169.
doi:10.1016/B978-0-12-800877-5.00018-8
35. Tinley C, Dawson E, Lee J. The management of strabismus in patients with chronic progressive external ophthalmoplegia. *Strabismus.* 2010;18(2):41-47.
doi:10.3109/09273971003758388
36. Wicklund MP. The muscular dystrophies. *Contin Lifelong Learn Neurol.* 2013;19(6):1535-1570. doi:10.1212/01.CON.0000440659.41675.8b
37. Mensah A, Witting N, Duno M, Milea D, Vissing J. Delayed diagnosis of oculopharyngeal muscular dystrophy in Denmark: From initial ptosis to genetic testing. *Acta Ophthalmol.* 2014;92(3). doi:10.1111/aos.12243
38. Phillips WD, Vincent A. Pathogenesis of myasthenia gravis: update on disease types, models, and mechanisms. *F1000Research.* 2016;5.
doi:10.12688/f1000research.8206.1

39. Neuromuscular Junction - an overview | ScienceDirect Topics. Accessed July 28, 2019. <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/neuromuscular-junction>
40. Cortés Vicente E. Nuevos biomarcadores de enfermedad y pronóstico en miastenia gravis. Published online 2018.
41. Meriggioli MN, Sanders DB. Muscle autoantibodies in myasthenia gravis: beyond diagnosis? *Expert Rev Clin Immunol*. 2012;8(5):427-438. doi:10.1586/eci.12.34
42. Meriggioli MN. Myasthenia Gravis with Anti-Acetylcholine Receptor Antibodies. In: *Immune-Mediated Neuromuscular Diseases*. Vol 26. KARGER; 2009:94-108. doi:10.1159/000212371
43. Huijbers MG, Vergoossen DL, Fillié-Grijpma YE, et al. MuSK myasthenia gravis monoclonal antibodies: Valency dictates pathogenicity. *Neurol Neuroimmunol neuroinflammation*. 2019;6(3):e547. doi:10.1212/NXI.0000000000000547
44. Huijbers MG, Zhang W, Klooster R, et al. MuSK IgG4 autoantibodies cause myasthenia gravis by inhibiting binding between MuSK and Lrp4. *Proc Natl Acad Sci*. 2013;110(51):20783-20788. doi:10.1073/pnas.1313944110
45. Guptill JT, Sanders DB. Update on muscle-specific tyrosine kinase antibody positive myasthenia gravis. *Curr Opin Neurol*. 2010;23(5):530-535. doi:10.1097/WCO.0b013e32833c0982

46. Kim N, Stiegler AL, Cameron TO, et al. Lrp4 Is a Receptor for Agrin and Forms a Complex with MuSK. *Cell*. 2008;135(2):334-342.
doi:10.1016/j.cell.2008.10.002
47. Li M, Han J, Zhang Y, et al. Clinical analysis of Chinese anti-low-density-lipoprotein-receptor-associated protein 4 antibodies in patients with myasthenia gravis. *Eur J Neurol*. Published online June 2, 2019:ene.13979.
doi:10.1111/ene.13979
48. Illa I, Cortés-Vicente E, Martínez MÁ, Gallardo E. Diagnostic utility of cortactin antibodies in myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci*. 2018;1412(1):90-94.
doi:10.1111/nyas.13502
49. Gilhus NE, Tzartos S, Evoli A, Palace J, Burns TM, Verschuuren JJGM. Myasthenia gravis. *Nat Rev Dis Prim*. 2019;5(1):30. doi:10.1038/s41572-019-0079-y
50. Marx A, Pfister F, Schalke B, Saruhan-Direskeneli G, Melms A, Ströbel P. The different roles of the thymus in the pathogenesis of the various myasthenia gravis subtypes. *Autoimmun Rev*. 2013;12(9):875-884. doi:10.1016/j.autrev.2013.03.007
51. Ocular myasthenia gravis - UpToDate. Accessed September 2, 2019.
<https://www.uptodate.com/contents/ocular-myasthenia-gravis>
52. Evoli A, Tonali P, Bartoccioni E, Monaco M Lo. Ocular myasthenia: diagnostic and therapeutic problems. *Acta Neurol Scand*. 1988;77(1):31-35.
doi:10.1111/j.1600-0404.1988.tb06970.x

53. Engstrom J. Myasthenia Gravis: Diagnostic Mimics. *Semin Neurol*. 2004;24(02):141-147. doi:10.1055/s-2004-830903
54. Safa H, Johnson DH, Trinh VA, et al. Immune checkpoint inhibitor related myasthenia gravis: Single center experience and systematic review of the literature. *J Immunother Cancer*. 2019;7(1):319. doi:10.1186/s40425-019-0774-y
55. Kubis KC, Danesh-Meyer H V, Savino PJ, Sergott RC. The ice test versus the rest test in myasthenia gravis. *Ophthalmology*. 2000;107(11):1995-1998. doi:10.1016/s0161-6420(00)00458-9
56. Meriggioli MN. Myasthenia Gravis with Anti-Acetylcholine Receptor Antibodies. In: *Immune-Mediated Neuromuscular Diseases*. KARGER; 2009:94-108. doi:10.1159/000212371
57. Guptill JT, Sanders DB. Update on muscle-specific tyrosine kinase antibody positive myasthenia gravis. *Curr Opin Neurol*. 2010;23(5):530-535. doi:10.1097/WCO.0b013e32833c0982
58. Lin Y-P, Iqbal U, Nguyen P-A, et al. The Concomitant Association of Thyroid Disorders and Myasthenia Gravis. *Transl Neurosci*. 2017;8:27-30. doi:10.1515/tnsci-2017-0006
59. Chang K-H, Lyu R-K, Ro L-S, Wu Y-R, Chen C-M. Coexistence of Pernicious Anemia and Myasthenia Gravis—A Rare Combination of Autoimmune Diseases in Taiwan. *J Formos Med Assoc*. 2006;105(11):946-949. doi:10.1016/S0929-6646(09)60181-9

60. Nair AG, Patil-Chhablani P, Venkatramani D V, Gandhi RA. Ocular myasthenia gravis: a review. *Indian J Ophthalmol*. 2014;62(10):985-991. doi:10.4103/0301-4738.145987
61. Pascuzzi RM. The Edrophonium Test. *Semin Neurol*. 2003;23(1):083-088. doi:10.1055/s-2003-40755
62. Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis. *Neurology*. 2016;87(4):419-425. doi:10.1212/WNL.0000000000002790
63. Kupersmith MJ, Latkany R, Homel P. Development of Generalized Disease at 2 Years in Patients With Ocular Myasthenia Gravis. *Arch Neurol*. 2003;60(2):243. doi:10.1001/archneur.60.2.243
64. Monsul NT, Patwa HS, Knorr AM, Lesser RL, Goldstein JM. The effect of prednisone on the progression from ocular to generalized myasthenia gravis. *J Neurol Sci*. 2004;217(2):131-133. doi:10.1016/j.jns.2003.08.017
65. Kupersmith MJ. Does early treatment of ocular myasthenia gravis with prednisone reduce progression to generalized disease? *J Neurol Sci*. 2004;217(2):123-124. doi:10.1016/j.jns.2003.10.014
66. Narayanaswami P, Sanders DB, Wolfe G, et al. International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis: 2020 Update. *Neurology*. 2021;96(3):114-122. doi:10.1212/WNL.0000000000011124
67. *FICHA TÉCNICA*. Accessed September 2, 2019.

https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/23524/23524_ft.pdf

68. Rakocevic G, Moster M, Floeter MK. Single-fiber electromyography in the orbicularis oculi muscle in patients with ocular myasthenia gravis symptoms: Does abnormal jitter predict response to treatment? *BMC Neurol.* 2017;17(1). doi:10.1186/s12883-017-0891-5
69. Lo YL, Najjar RP, Teo KY, Tow SL, Loo JL, Milea D. A reappraisal of diagnostic tests for myasthenia gravis in a large Asian cohort. *J Neurol Sci.* 2017;376:153-158. doi:10.1016/j.jns.2017.03.016
70. Buderer NMF. Statistical Methodology: I. Incorporating the Prevalence of Disease into the Sample Size Calculation for Sensitivity and Specificity. *Acad Emerg Med.* 1996;3(9):895-900. doi:10.1111/j.1553-2712.1996.tb03538.x
71. Skeie GO, Apostolski S, Evoli A, et al. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *Eur J Neurol.* 2010;17(7):893-902. doi:10.1111/j.1468-1331.2010.03019.x
72. Kupersmith MJ, Ying G. Ocular motor dysfunction and ptosis in ocular myasthenia gravis: Effects of treatment. *Br J Ophthalmol.* 2005;89(10):1330-1334. doi:10.1136/bjo.2004.063404
73. Luchanok U, Kaminski HJ. Ocular myasthenia: Diagnostic and treatment recommendations and the evidence base. *Curr Opin Neurol.* 2008;21(1):8-15. doi:10.1097/WCO.0b013e3282f4098e
74. Chatzistefanou KI, Kouris T, Iliakis E, et al. The Ice Pack Test in the

- Differential Diagnosis of Myasthenic Diplopia. *Ophthalmology*. 2009;116(11):2236-2243. doi:10.1016/j.optha.2009.04.039
75. Fortin E, Cestari DM, Weinberg DH. Ocular myasthenia gravis: an update on diagnosis and treatment. *Curr Opin Ophthalmol*. 2018;29(6):477-484. doi:10.1097/ICU.0000000000000526
76. Singman EL, Matta NS, Silbert DI. Use of the Cogan Lid Twitch to Identify Myasthenia Gravis. *J Neuro-Ophthalmology*. 2011;31(3):239-240. doi:10.1097/WNO.0b013e3182224b92
77. Nair AG, Patil-Chhablani P, Venkatramani D V., Gandhi RA. Ocular myasthenia gravis: A review. *Indian J Ophthalmol*. 2014;62(10):985-991. doi:10.4103/0301-4738.145987

13 Anexos

13.1 Informe del Comité de ética

Informe del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Parc de Salut Mar

Doña Cristina Llop Julià Secretaria del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos Parc de Salut MAR,

CERTIFICA

Que este Comité, de acuerdo a la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica, Principios éticos de la Declaración de Helsinki, y resto de principios éticos aplicables, ha evaluado la propuesta para que se realice el proyecto de investigación núm. 2019/8652/I, promovido por el CONSORCI MAR PARC DE SALUT DE BARCELONA, y titulado “*Cuantificación de la sintomatología ocular como herramienta diagnóstica en pacientes con diplopía fluctuante*”.

Versión de documentos:


- Protocolo versión 3.0 de fecha 26/06/2019.
- Hoja de información al participante y consentimiento informado versión 3.0 de fecha 26/06/2019.

Y considera que:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- Son adecuados los procedimientos para obtener el consentimiento informado, y el modo de reclutamiento previsto, así como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el ensayo.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos (si las hubiera).

Y que este Comité acepta que dicho proyecto de investigación sea realizado en el Servicio de Oftalmología del Hospital de l'Esperança por la Dra. Marta Saint-Gerons Trecu como investigadora principal, tal como recoge el ACTA de reunión del día 9/07/2019.

Lo que firmo en Barcelona, 10 de julio de 2019




 Firmado digitalmente por LLOP JULIA CRISTINA - 53314050G
Nombre de reconocimiento (DN): cn=ES, serialNumber=IDCES-53314050G, givenName=CRISTINA, sn=LLOP JULIA, cn=LLOP JULIA CRISTINA - 53314050G
Fecha: 2019.07.10 10:10:06 +02'00'

Firmado:
Secretaria técnica CEIm-PSMAR





CEIm – Parc de Salut MAR

Dr. Aiguader, 88 | 08003 Barcelona | Teléfono 93 316 06 77 | Fax 93 316 06 36
ceic-psmar@imim.es | www.parcdesalutmar.cat

13.2 Clasificación del estudio por la AEMPS como estudio posautorización de tipo observacional con medicamentos de uso humano.

 <p>MINISTERIO DE SANIDAD, CONSUMO Y BIENESTAR SOCIAL</p>	 <p>agencia española de medicamentos y productos sanitarios</p>	DEPARTAMENTO DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO
ASUNTO:	RESOLUCIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO	
DESTINATARIO:	D^a MARTA SAINT-GERONS TRECUCU	
<p>Vista la solicitud-propuesta formulada con fecha 3 de junio de 2019, por D^a MARTA SAINT-GERONS TRECUCU, para la clasificación del estudio titulado “Cuantificación de la sintomatología ocular como herramienta diagnóstica en pacientes con diplopía fluctuante” con código MSG-PIR-2019-01. y cuyo promotores son Marta Saint-Gerons Trecu y Miguel Ángel Rubio Pérez, se emite resolución.</p> <p>Se han tenido en cuenta en la presente resolución las respuestas remitidas por el solicitante con fecha 7 de junio de 2019, en contestación a las aclaraciones solicitadas el 5 de junio de 2019.</p> <p>El Departamento de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), de conformidad con los preceptos aplicables, ⁽¹⁾ RESUELVE clasificar el estudio citado anteriormente como “Estudio Posautorización de seguimiento prospectivo (abreviado como EPA-SP).</p> <p>El promotor del estudio deberá remitir solicitud de autorización del mismo ⁽²⁾ a todas aquellas Comunidades Autónomas en las que se pretenda llevar a cabo, incluyendo la siguiente documentación (una copia en papel y otra en formato electrónico).</p> <ul style="list-style-type: none">• Carta de presentación dirigida a los responsables de esta materia en la Comunidad Autónoma⁽³⁾ en la que se solicite la autorización del estudio e indique la dirección y contacto del solicitante y la relación de documentos que se incluyen⁽⁴⁾.• Resolución de la AEMPS sobre la clasificación del estudio• Protocolo completo, incluidos los anexos, y donde conste el número de pacientes que se pretenden incluir en España, desglosado por Comunidad Autónoma.• Dictamen favorable del estudio por un CEIC acreditado en España.• Listado de Centros Sanitarios donde se pretende realizar el estudio, desglosado por Comunidad Autónoma• Listado de investigadores participantes en la Comunidad Autónoma.• Si el estudio se pretende realizar en otros países, situación del mismo en éstos• Documento acreditativo de haber satisfecho las tasas correspondientes, en aquellas CC.AA. donde se exijan. <p>El plazo máximo establecido para emitir resolución por parte de cada CC.AA. será</p>		
Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios Fecha de la firma: 11/06/2019 <i>Puede comprobar la autenticidad del documento en la sede de la AEMPS: https://sede.aemps.gob.es</i>		Localizador: 96 J A L E G B 5 D 
Página 2 de 3		C/ CAMPEZO, 1 - EDIFICIO 8 28022 MADRID

13.3 Autorización de la Generalitat de Catalunya, departament de salut.

DEP. DE SALUT	 Generalitat de Catalunya Departament de Salut		
	 Generalitat de Catalunya Departament de Salut Direcció General d'Ordenació i Regulació Sanitària		
	<p>Vist l'expedient de sol·licitud d'autorització administrativa per a la realització de l'estudi postautorització amb medicaments "Cuantificació de la sintomatologia ocular como herramienta diagnóstica en pacientes con diplopía fluctuante", amb codi de protocol: MSG-PIR-2019-01, es constaten els següents</p>		
	<p>FETS</p> <p>1. La Sra. Marta Saint-Gerons Trecu, del Parc Salut Mar (Hospital de l'Esperança) - Neurooftalmologia, sol·licita en data 18 de juny de 2019 l'autorització administrativa per a la realització de l'estudi postautorització amb medicaments "Cuantificació de la sintomatologia ocular como herramienta diagnóstica en pacientes con diplopía fluctuante".</p> <p>2. La Comissió Assessora sobre Estudis Postautorització amb Medicaments, de la Direcció General d'Ordenació i Regulació Sanitària, en la reunió del dia 17 de setembre de 2019, avalua el protocol de l'esmentat estudi i emet el corresponent informe, de conformitat amb el que disposa la Instrucció 1/2003 d'aquesta Direcció General.</p>		
	<p>FONAMENTS JURÍDICS</p> <p>L'article 24.1 del Reial Decret 577/2013, de 26 de juliol, pel qual es regula la farmacovigilància de medicaments d'ús humà, disposa que els estudis postautorització hauran de tenir com a finalitat complementar la informació obtinguda durant el desenvolupament clínic dels medicament previ a la seva autorització. Es prohibeix la planificació, realització o finançament d'estudis postautorització amb la finalitat de promoure la prescripció dels medicaments.</p> <p>Així mateix l'article 2.16 de l'esmentat Reial Decret, defineix un estudi postautorització com qualsevol estudi clínic o epidemiològic realitzat durant la comercialització d'un medicament segons les condicions autoritzades en la seva fitxa tècnica, o bé en condicions normals d'ús, en el que el medicament o els medicaments d'interès són el factor d'exposició fonamental investigat. Aquest estudi podrà adoptar la forma d'un assaig clínic o un estudi observacional.</p> <p>L'article 58.2 del Reial Decret Legislatiu 1/2015, de 24 de juliol, pel qual s'aprova el text refós de la Llei de garanties i ús racional dels medicaments i productes sanitaris, estableix que s'entén per estudi observacional l'estudi en el que els medicaments es prescriuen de la forma habitual, d'acord amb les condicions establertes en la seva autorització. L'assignació d'un pacient a una estratègia terapèutica concreta no estarà decidida amb anterioritat pel protocol d'un assaig, si no que estarà determinada per la pràctica habitual de la medicina, i la decisió de prescriure un medicament determinat estarà clarament dissociada de la decisió d'incloure el pacient en el estudi. No s'aplicarà als pacients cap intervenció, ja sigui diagnòstica o de seguiment, que no sigui l'habitual de la pràctica clínica, i s'utilitzaran mètodes epidemiològics per al anàlisis de les dades recollides.</p>		
	<p>Doc original signat per: Marta Sarda Raventos 20/09/2019</p>	<p>Document electrònic garantit amb signatura electrònica. Podeu verificar la integritat d'aquest document a l'adreça web csv.gencat.cat</p> <p>Original electrònic / Còpia electrònica autèntica</p> <p>CODI SEGUR DE VERIFICACIÓ</p> 	<p>Data creació còpia: 23/09/2019 09:55:53 Data caducitat còpia: 23/09/2022 00:00:00 Pàgina 1 de 2</p>
		<p>04JDZRCIWSIQGJ0W50376NOBH26WG1ZE</p>	

En l'apartat 7.3 de l'Ordre SAS/3470/2009, de 16 de desembre, per la qual es publiquen les directrius sobre estudis postautorització de tipus observacional per a medicaments d'ús humà s'estableix que els òrgans competents de les CC.AA. avaluaran la pertinença de l'estudi i resoldran favorable o desfavorablement en el termini màxim de 90 dies naturals des de la seva recepció.

Fent ús de les atribucions que m'han estat conferides pel Decret 262/2018, de 4 de desembre, de reestructuració parcial del Departament de Salut,

RESOLC

Primer.- Emetre dictamen FAVORABLE per a la realització de l'estudi, "Quantificació de la sintomatologia ocular como herramienta diagnòstica en pacientes con diplopía fluctuante", amb codi de protocol: MSG-PIR-2019-01, en els centres sanitaris de la xarxa sanitària d'utilització pública de Catalunya.

Segon.- Que el promotor haurà de signar un contracte amb les corresponents entitats proveïdores de serveis sanitaris, abans d'iniciar l'estudi. Aquest contracte ha d'incloure, com a mínim els següents aspectes: confidencialitat de les dades, compensació per costos directes e indirectes derivats de la realització de l'estudi, les condicions de publicació dels resultats de l'estudi i la forma de retribució als investigadors implicats en l'estudi.

Tercer.- Que el promotor haurà de complir els protocols i les guies de pràctica clínica establertes pel Servei Català de la Salut en els centres i establiments sanitaris de la xarxa pública.

Quart.- Que el promotor haurà de comunicar a la Direcció General d'Ordenació i Regulació Sanitària la data efectiva de l'inici de l'estudi en cada un dels centres i, anualment, han de presentar un informe de seguiment.

Cinquè.- Que el promotor haurà de comunicar qualsevol canvi metodològic o incidència que afecti a l'estudi autoritzat.

Document signat electrònicament a Barcelona per Maria Sardà Raventós
Directora general d'Ordenació i Regulació Sanitària
EPA/2019-927/CAT

DEP. DE SALUT



Doc original signat per:
Maria Sardà Raventós
20/09/2019

Document electrònic garantit amb signatura electrònica. Podeu verificar la integritat d'aquest document a l'adreça web csv.gencat.cat

Original electrònic / Còpia electrònica autèntica

CODI SEGUR DE VERIFICACIÓ



04JDZRCIWSIQGJ0W50376NOBH26WG1ZE

Data creació còpia:
23/09/2019 09:55:53
Data caducitat còpia:
23/09/2022 00:00:00
Pàgina 2 de 2

13.4 Hoja de información al paciente y consentimiento informado



HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

Versión 26/10/2018

TÍTULO DEL ESTUDIO: Cuantificación de la sintomatología ocular como herramienta diagnóstica en pacientes con diplopía fluctuante.

INVESTIGADOR PRINCIPAL Miguel Ángel Rubio unidad de neuromuscular. Marta Saint-Gerons y Ana Matheu de la unidad de neurooftalmología del Hospital del Mar.

63618@parcdesalutmar.cat

INTRODUCCIÓN

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente de acuerdo a la legislación vigente.

Nuestra intención es tan solo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja

informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

El objetivo de este estudio estudiar es conocer mejor las enfermedades que produce visión doble. La miastenia gravis es una enfermedad que en ocasiones puede ser difícil de diagnosticar ya que las pruebas complementarias análisis de sangre, pruebas electrofisiológicas y pruebas de neuroimagen pueden ser normales. Dentro del protocolo diagnóstico existe una prueba que es con piridostigmina (mestinon), los pacientes con miastenia pueden mejorar la visión doble, mientras que en pacientes con otras enfermedades no hay tanta mejoría. Si decide participar le haremos una visita en la que miraremos cuánto ve, cómo están sus ojos por fuera y por dentro, y mediremos su desviación ocular con prismas. Le daremos una única dosis de piridostigmina y volveremos a medir su desviación ocular al cabo de una hora y le preguntaremos si nota que ha mejorado su visión doble. Posteriormente usted seguirá los pasos habituales para el

diagnóstico de su enfermedad. Si usted ya está diagnosticado de miastenia, lo único que tendrá que hacer es tomar el primer comprimido del día de piridostigmina en la consulta para que nosotros podamos valorar el efecto que tiene este sobre su desviación ocular.

RIESGOS Y MOLESTIAS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

La piridostigmina está comercializada como mestinon. Las indicaciones son para el tratamiento de la miastenia gravis y para el tratamiento del íleo paralítico. También se usa en el diagnóstico de la miastenia. La piridostigmina no puede tomarse en caso de alergia a este compuesto. Los efectos secundarios descritos de la piridostigmina son: trastornos de la acomodación, mareos, hipersecreción bronquial, espasmo bronquial, espasmo laríngeo, bradicardia, hipersalivación, sudoración, incontinencia urinaria, diarrea, calambres abdominales, aumento del peristaltismo. Sin embargo dado que es una única dosis es difícil que puedan observarse. Quedarán excluidas del estudio mujeres embarazadas o en período de lactancia.

BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

Los beneficios de este estudio consisten en conocer mejor las causas de visión doble fluctuantes y de la ptosis ocular. No obtendrá ningún beneficio para su salud. No existe ningún riesgo para su salud al participar en el estudio.

CONFIDENCIALIDAD

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la legislación en la Unión Europea (UE) sobre datos personales, en concreto el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD) y la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales. Esta nueva normativa establece un nuevo marco en materia de protección de datos. El promotor se compromete su cumplimiento, y por ello, es importante que conozca la siguiente información:

De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, y limitar el tratamiento de datos que sean incorrectos, solicitar una copia o que se trasladen a un tercero (portabilidad) los datos que usted ha facilitado para el estudio. Para ejercitar sus derechos, diríjase al investigador principal del estudio o al Delegado de Protección de Datos del centro en [protecciódedades@imim.es]. Le recordamos que los datos no se pueden eliminar, aunque deje de participar en el ensayo para garantizar la validez de la investigación y cumplir con

Pacientes con diplopía fluctuante - Anexos

los deberes legales y los requisitos de autorización de medicamentos. Así mismo tiene derecho a dirigirse a la Agencia de Protección de Datos si no quedara satisfecho/a. Los datos de contacto se pueden encontrar en el sitio web: www.agpd.es.

Tanto el Centro como el Promotor son responsables respectivamente del tratamiento de sus datos y se comprometen a cumplir con la normativa de protección de datos en vigor.

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código, de manera que no se incluya información que pueda identificarle, y sólo su médico del estudio/colaboradores podrá relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica.

Por lo tanto, su identidad no será revelada a ninguna otra persona salvo a las autoridades sanitarias, cuando así lo requieran o en casos de urgencia médica. Los Comités de Ética de la Investigación, los representantes de la Autoridad Sanitaria en materia de inspección y el personal autorizado por el Promotor, únicamente podrán acceder para comprobar los datos personales, los procedimientos del estudio clínico y el cumplimiento de las normas de buena práctica clínica (siempre manteniendo la confidencialidad de la información).

El Investigador y el Promotor están obligados a conservar los datos recogidos para el estudio al menos hasta 25 años tras su finalización. Posteriormente, su información personal solo se conservará por el centro para el cuidado de su salud y por el promotor para otros fines de investigación científica si usted hubiera otorgado su consentimiento para ello, y si así lo permite la ley y requisitos éticos aplicables.

Pacientes con diplopía fluctuante - Anexos

Si realizáramos transferencia de sus datos codificados fuera de la UE a las entidades de nuestro grupo, a prestadores de servicios o a investigadores científicos que colaboren con nosotros, los datos del participante quedarán protegidos con salvaguardas tales como contratos u otros mecanismos por las autoridades de protección de datos.

COMPENSACIÓN ECONÓMICA

Su participación en el estudio no le supondrá ningún gasto. Usted no tendrá que pagar por las exploraciones hechas durante el estudio. No tendrá ninguna compensación económica. A nosotros tampoco se nos pagará por hacer el estudio.

OTRA INFORMACIÓN RELEVANTE

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos y, puede exigir la destrucción de todas las muestras identificables previamente retenidas para evitar la realización de nuevos análisis.

También debe saber que puede ser excluido del estudio si el promotor los investigadores del estudio lo consideran oportuno, ya sea por motivos de seguridad porque consideren que no está cumpliendo con los procedimientos establecidos. En cualquiera de los casos, usted recibirá una explicación adecuada del motivo que ha ocasionado su retirada del estudio

Al firmar la hoja de consentimiento adjunta, se compromete a cumplir con los procedimientos del estudio que se le han expuesto.

CONTACTO EN CASO DE DUDAS

Si durante su participación tiene alguna duda o necesita obtener más información,
Póngase en contacto con Marta Saint-Gerons del servicio de oftalmología Hospital de la
Esperanza 933674100



CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del estudio:

Cuantificación de la sintomatología ocular como herramienta diagnóstica en pacientes con diplopía fluctuante.

Yo

(nombre y apellidos del participante)

He leído la hoja de información que me han proporcionado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con

(nombre y apellidos del investigador)

Pacientes con diplopía fluctuante - Anexos

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1º Cuando quiera.

2º Sin dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en mi atención médica.

Doy libremente mi conformidad para participar en este estudio y mi consentimiento para el acceso y la utilización de mis datos en la condiciones detalladas en la hoja de información.

Si

NO

Nombre y apellidos del **participante**:

Fecha:

Firma

Nombre y apellidos del **investigador**:

Fecha:

Firma