



# Actualización en Miastenia gravis.

**Myasthenia gravis: An Update.**

**Sheila Castro-Suarez<sup>1,2,a</sup>, César Caparó-Zamalloa<sup>1,3,a</sup>, María Meza-Vega<sup>1,4,a,b</sup>.**

## RESUMEN

La miastenia gravis (MG) es una enfermedad autoinmune, caracterizada por fatiga y debilidad muscular localizada o generalizada, a predominio proximal y de curso fluctuante; los síntomas provienen del bloqueo post-sináptico de la transmisión neuromuscular por anticuerpos contra los receptores de acetilcolina y otras proteínas de la membrana post-sináptica. La incidencia es de 8 a 10 casos por millón de personas y la prevalencia, de 150 a 250 por millón; estas cifras, sin embargo, varían en las diferentes poblaciones estudiadas. El diagnóstico de MG se basa en el cuadro clínico y resultados positivos de tests tales como anticuerpos específicos, test neurofisiológicos o prueba terapéutica. La búsqueda de patologías asociadas es un paso importante en la evaluación. El tratamiento se sustenta en tres pilares: tratamiento con fármacos inhibidores de la acetilcolinesterasa (piridostigmina), inmunoterapia (corticoides o inmunosupresores/inmunomoduladores) e intervención quirúrgica (timectomía).

**PALABRAS CLAVE:** Miastenia gravis, timoma, unión neuromuscular.

## SUMMARY

Myasthenia gravis (MG) is an autoimmune disease, characterized by fatigue and localized or generalized muscle weakness, with proximal predominance and fluctuating course; these symptoms stem from the post-synaptic blockade of neuromuscular transmission by antibodies against anti-acetylcholine antibodies and other post-synaptic membrane proteins. The incidence is 8 to 10 cases per million people, and the prevalence of 150 to 250 cases per million; however these figures vary in the different populations studied. The diagnosis of MG is based on the clinical manifestations and positive results of tests such as specific antibodies, neurophysiological tests or therapeutic interventions. The search for associated pathologies should be an important component of the evaluation. The treatment is based on three pillars: use of acetylcholinesterase inhibitors (pyridostigmine), immunotherapy (corticosteroids or immunosuppressants / immunomodulators) and surgical management (thymectomy).

**KEY WORDS:** Myasthenia gravis, neuromuscular junction, thymoma.

<sup>1</sup> Centro de Investigación Básica en Demencias y Enfermedades Desmielinizantes del Sistema Nervioso Central, Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas, Lima, Perú

<sup>2</sup> Instituto Peruano de Neurociencias. Lima, Perú.

<sup>3</sup> Centro de Excelencia en Esclerosis Múltiple. Lima, Perú.

<sup>4</sup> Facultad de medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima Perú.

<sup>a</sup> Médico neurólogo, <sup>b</sup> Magister en Neuropsicología.

## INTRODUCCIÓN

La Miastenia gravis (MG) es una enfermedad autoinmune que se produce por el bloqueo postsináptico de la placa mioneural, a través de autoanticuerpos que se unen a los Receptores de Acetilcolina (RACH) o a moléculas de la membrana postsináptica (funcionalmente relacionadas con la unión neuromuscular); lo que genera fatiga y debilidad muscular localizada o generalizada, a predominio proximal y de curso fluctuante (1). La debilidad muscular puede llegar a ser muy severa y comprometer la musculatura respiratoria (diafragma, músculos intercostales así como también la musculatura de las vías respiratorias altas), llegando el paciente a requerir ventilación mecánica e intubación endotraqueal; además puede generar disfagia; este cuadro clínico es conocido como crisis miasténica y debe ser manejado en una unidad de cuidados intensivos (2,3).

### Patogenia

Se asume que una falta de regulación de la respuesta inmunitaria puede interferir con la tolerancia tanto de las células B como las células T en el timo, lo que ocasiona una respuesta intensa contra los RACH. Quizá uno de los hallazgos más importantes es la presencia de células mioides en las glándulas tímicas que expresan en su superficie RACH; sin embargo, el mecanismo por el cual se produce esta disregulación se desconoce; aunque podría desencadenarse por una infección viral o bacteriana (4).

Los RACH se encuentran agregados en las criptas de la membrana muscular post-sináptica, esta agregación requiere de la unión de la proteína derivada de la motoneurona agrin a la lipoproteína de baja densidad relacionada con el receptor de proteína 4 (LRP4), que es el receptor de agrin, lo que activa la tirosina quinasa músculo específico (MuSK), en la cual también intervienen otras proteínas como la rapsin (5).

En la MG con anticuerpos anti RACH se pueden encontrar anomalías tímicas (hiperplasia y timoma); en estos centros germinales las células B generarían los anticuerpos principalmente contra la región más inmunogénica de los RACH, que son las unidades alfa. Estos anticuerpos son de varias subclases pero predominan los de tipo IgG3 (anticuerpo específico de los RACH) y los IgG1 (generador de la fijación de complemento) que interfieren con la transmisión neuromuscular, gatillando tres mecanismos: 1.- Bloquean la unión de la acetilcolina con su receptor o inhibe la apertura de los canales iónicos, 2.-Generan la formación de complejos de ataque de membrana, 3.- Incrementan la endocitosis y degradación del receptor de acetilcolina; estos dos últimos mecanismos conducen a su vez al daño de la membrana post-sináptica, la remodelación de los receptores y la remoción de proteínas asociadas a los RACH (6). A pesar de ello, un 12 a 26% de los pacientes con MG generalizada tienen anticuerpos anti RACH negativos (7), existiendo otros anticuerpos como los anticuerpos anti-MuSK (IgG4) no fijador de complemento que bloquea la transmisión neuromuscular interfiriendo en la interacción de la LRP4/MuSK; estos anticuerpos se unen a un epítipo estructural en el primer dominio similar a Ig de MuSK y de esa manera evitan la unión entre MuSK y LRP4, además inhiben la fosforilación de MuSK estimulada por agrin y no tienen efecto directo sobre MuSK o su internalización (8). Recientemente se han descrito anticuerpos anti LRP4 tipo IgG1, que tienen el potencial de inhibir la interacción de la proteína derivada de la motoneurona agrin y la porción extracelular de la LRP4 activador directo de MuSK. Los mecanismos por los cuales los anticuerpos anti LRP4 producen MG involucran el sistema de complemento y la disminución o bloqueo de la señalización del complejo agrin/LRP4/MuSK (9); estos mecanismos alterarían el desarrollo embrionario de la unión neuromuscular como también el mantenimiento de la sinapsis postnatal lo que conduce a una menor estabilidad de la

**Tabla 1.** Clasificación de la Miastenia gravis según anticuerpos y edad de inicio.

Subgrupos de MG	Anticuerpos	Edad de inicio	Timo
MG de inicio temprano	Receptor de Acetilcolina	Menor de 50 a.	Frecuente: Hiperplasia tímica
MG de inicio tardío	Receptor de Acetilcolina	Mayor de 50 a.	Frecuente: Atrofia tímica
MG con timoma	Receptor de Acetilcolina	Variable	Linfoepitelioma
MG anti MuSK	Kinasa de Músculo específico	Variable	Normal
MG LRP4 positiva	LRP4	Variable	Normal
Seronegativa	No detectado	Variable	Variable
MG ocular	Variable	Variable	Variable

unión neuromuscular y distribución más dispersa de los RACH, lo que interfiere con su interacción con la acetilcolina (6).

### Clasificación

Dependiendo de los autores se puede clasificar a la MG en base a la edad; es así que la miastenia pediátrica se clasifica en miastenia neonatal transitoria, síndromes miasténicos congénitos y la miastenia gravis juvenil que se presenta antes de los 19 años de edad (10). En los adultos, teniendo en cuenta la edad, los mecanismos autoinmunes (anticuerpos presentes) y el estado del timo se puede dividir la MG en subgrupos (Tabla 1) (1). Además se cuenta con la clasificación de Osserman que permite la determinación clínica (Tabla 2) (11,12).

### Epidemiología

Una revisión sistemática realizada el año 2010, que incluyó 55 estudios realizados entre 1950 y el 2007 encontró una incidencia de 8 a 10 casos por millón de personas y una prevalencia de 150 a 250 casos por un millón de personas; sin embargo la incidencia y prevalencia varía en las poblaciones estudiadas por lo que la tasa de incidencia acumulada no puede extrapolarse a poblaciones no estudiadas; en esta revisión sólo participaron de Latinoamérica dos países Colombia y Uruguay (13). En el 2017 ha sido publicado un estudio de incidencia en Buenos Aires

Argentina donde la densidad de incidencia ajustada para la población de Argentina fue 38,8 por 1 000 000 personas-año (95% CI 27,09-50,51) y para Buenos Aires fue de 47,49 (95% CI 34,73-60,25) (14). El Perú no cuenta con estudios epidemiológicos que permitan conocer la incidencia y prevalencia de esta enfermedad.

Las crisis se presentan en un 15-30% de pacientes con MG, sobre todo en los 2 a 3 primeros años de realizado el diagnóstico; sin embargo, puede presentarse en cualquier momento de la enfermedad y pueden ser precipitadas por el empleo de fármacos (Tabla 3), el embarazo, las cirugías, fiebre, infecciones, etc.(3,15,16).

El inicio de la enfermedad no está definido claramente y se asociarían varios factores predisponentes y ambientales; dentro de ellos la susceptibilidad genética, la implicancia de los microARNs y la influencia de las hormonas sexuales.

### Factores medio ambientales

Se ha propuesto que factores como la exposición a ciertos fármacos, contaminación y patógenos podría incrementar el riesgo de enfermedades autoinmunes, reportes clínicos demuestran el desarrollo de MG luego de la terapia con interferón beta 1a o b o D-penicilamina (4).

**Tabla 2.** Clasificación de Osserman de la Miastenia Gravis

Tipo	Características
I	Miastenia ocular pura limitada a los músculos externos del ojo y el párpado (Cualquier debilidad de músculos oculares, puede haber debilidad para el cierre palpebral).
II	Miastenia generalizada leve (debilidad ligera en músculos distintos a los oculares, puede existir afectación menor de los músculos orofaríngeos)
III	Miastenia generalizada moderado (Debilidad moderada en músculos distintos a los oculares, puede existir debilidad de cualquier grado en los músculos oculares).
IV	Miastenia generalizada severa, con debilidad intensa en músculos distintos a los oculares, puede existir debilidad de cualquier grado en los músculos oculares.
V	Intubación con o sin ventilación mecánica, excepto al utilizarse durante el tratamiento posquirúrgico de rutina. El uso de una sonda para alimentación sin intubación coloca al paciente en la clase IVb.
<b>La clasificación II a IV tiene dos subgrupos</b>	
A	Compromiso a predominio de músculos de extremidades, axiales o ambos, puede existir afectación menor de los músculos orofaríngeos.
B	Afectación predominante de músculos orofaríngeos, respiratorios o ambos, también puede existir afectación menor o idéntica de músculos de extremidades, axiales o ambos.

Tomado y modificado de Principios de Neurología. Adams y Víctor Diagnostik und Therapie der Myasthenia gravis und des Lambert-Eaton-Syndroms. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie.

**Tabla 3.** Fármacos que pueden exacerbar los síntomas de la Miastenia Gravis.

Grupo Farmacológico	Fármacos
Antibióticos	Aminoglucosidos Quinolonas Macrólidos
Antiepilépticos	Fenitoína Carbamazepina
Antipsicóticos	Clorpromazina Proclorperazina
Fármacos cardiovasculares	Beta bloqueadores Bloqueadores de canales de calcio Lidocaina y procainamida
Bloqueadores neuromusculares	Succinilcolina
Relajantes musculares	Benzodiazepinas Baclofeno
Otros	Contrastes iodados Sulfato de Magnesio Carbonato de litio Corticoides

En el contexto de la MG los agentes infecciosos, principalmente las infecciones víricas (virus de Epstein Barr, citomegalovirus y el virus del Nilo) se asocian a patologías tímicas y posiblemente son los gatilladores de los síntomas de la MG; sin embargo es difícil vincular la MG con una infección vírica en particular (17).

### Factores hereditarios

Estudios demuestran la presencia de diferentes antígenos leucocitarios en los subgrupos de MG; en aquellos de inicio temprano se ha identificado los HLA-DR3 y HLA-B8, y en los de inicio tardío los HLA-DR2, HLA-B7 y HLA-DRB1 15.01; además cerca del 3-5% de los pacientes tendrá un miembro de su familia con MG o con otras patologías autoinmunes como los trastornos tiroideos, lupus eritematoso sistémico, trastorno del espectro de la neuromielitis óptica, etc. con lo que su influencia genética queda demostrada (1).

### Cuadro clínico

La fluctuación de la debilidad muscular y la fatigabilidad son lo característico, aunque no universal en esta enfermedad.

En la MG con anticuerpos anti-receptor de acetilcolina la edad de inicio tiene un patrón bimodal, distinguiéndose las de inicio temprano en menores

de 50 años y los de inicio tardío en mayores de 50 años (18). La miastenia ocular representa del 15-25%, se caracteriza por síntomas confinados a los músculos oculares como la ptosis palpebral, diplopía o la combinación de ambos y cuando estos síntomas permanecen aislados por aproximadamente dos a tres años la probabilidad que se generalicen es rara (1,19). La ptosis puede ser unilateral, completa y cuando es bilateral es asimétrica, alternante en la gran mayoría de casos (20). A veces los pacientes tienden a intentar elevar las cejas para compensar la ptosis palpebral.

La MG afecta ciertos grupos musculares; en algunos pacientes puede producir debilidad de la musculatura facial lo que lleva a una pérdida de la expresión facial (21); disfagia por compromiso de algunos músculos cráneo-bulbares y faciales estriados (labios, lengua, maseteros y faríngeos); pueden presentar también regurgitación nasal, fatiga para masticar, hablar, voz nasal o hipofonía. La debilidad cervical afecta predominantemente músculos flexores, lo que podría generar caída de la cabeza y dolor. La debilidad bulbar puede generar dificultad respiratoria, manifestada como disnea, ortopnea por compromiso de músculos como el diafragma; es más frecuente en pacientes adultos mayores. La debilidad en extremidades puede presentarse asociada o no al compromiso bulbar u ocular; es simétrico a predominio proximal, y en ocasiones no reportado por el paciente, pero evidenciado en el examen físico luego de maniobras de fatigabilidad; en raras ocasiones la debilidad es distal

y puede ser el primer y único signo de la enfermedad originando la “mano miasténica” descrita por Janssen (22).

Existen diferencias clínicas en los subgrupos de MG dependiendo de los anticuerpos; sin embargo, en muchos casos los síntomas podrían superponerse. En el grupo de pacientes anti-MuSK, ellos desarrollan enfermedades más severas ya que en la mayoría de casos afectan principalmente músculos bulbares y respiratorios, aunque se han reportado casos aislados oligo-mono sintomáticos con compromiso sólo de músculos oculares, disfagia aislada, disnea o caída de cabeza. La sintomatología de los pacientes anti-LPR4 es similar a la descrita en pacientes anti-MuSK (20,23).

### Diagnóstico

El diagnóstico de la MG se basa en la sospecha clínica (historia clínica y examen neurológico) y la positividad de un test: anticuerpos específicos, test neurofisiológicos o la prueba farmacológica; sin embargo, en casos de miastenia ocular o MG leve los exámenes auxiliares pueden resultar negativos y la prueba terapéutica con respuesta favorable apoya el diagnóstico de esta enfermedad; en estos casos se deben considerar diagnósticos diferenciales (20).

Una buena anamnesis debe ser realizada, respaldada por un examen neurológico orientado a buscar fatigabilidad con maniobras de ciertos grupos musculares (Tabla 4) (21).

La ptosis palpebral podría disminuir con el frío, y es por ello que se debe tener en cuenta, como parte de la evaluación, el test del hielo; considerada una herramienta útil en el diagnóstico diferencial de la MG. El mecanismo por el cual el frío hace que el

párpado se eleve es a través de la reducción de la actividad de la acetilcolinesterasa, aumentando la disponibilidad y eficiencia de la acetilcolina para provocar la despolarización en la placa; su sensibilidad y especificidad es de 96% y 88% respectivamente con un valor de p significativo <0,05, así mismo el valor predictivo positivo es de 88%, y el valor predictivo negativo 95% (24).

Para confirmar la sospecha clínica se recurre a realizar exámenes auxiliares que se pueden dividir en tres grupos: farmacológicos, inmunológicos y neurofisiológicos.

- 1.- Farmacológico: El test de Tensilon o prueba de Edrofonio, consiste en administrar hasta 10 mg de edrofonio EV; inicialmente se administra 2 mg y se observa 90 segundos, dependiendo de la respuesta se va administrando de 3 mg a 8 mg, con la dosis que se obtenga respuesta adecuada (elevación del párpado) se puede suspender la prueba; su mecanismo se basa en suprimir la acción de la acetilcolinesterasa, lo cual permite a la acetilcolina permanecer más tiempo en la hendidura post-sináptica e interactuar con su receptor incrementando la duración y la amplitud del potencial de placa terminal; una vez administrado inicia sus efectos a los 30 segundos y su duración es de 5 a 10 minutos; durante este tiempo se van monitorizando los efectos adversos como hipotensión y bradicardia que son de inusual presentación; pero de objetivarlo se puede administrar atropina de 0.4 a 2 mg EV (25). La sensibilidad de este test oscila entre 71.5% a 95% en MG generalizada (26), aunque en algunos casos de MG anti-MuSK puede ser negativo.
- 2.- Inmunológico, la sensibilidad del dosaje de anticuerpos es bajo sobre todo en la MG ocular; pero su especificidad para el diagnóstico de MG es cerca del 99% con los anticuerpos anti-RACH.

**Tabla 4.** Maniobras de fatigabilidad clínica.

Maniobras de fatigabilidad clínica	Manifestaciones
Agotamiento palpebral (mirada sostenida hacia arriba por 30 a 60 segundos).	Acentuación de la ptosis y debilidad del recto interno.
Abducción de extremidades superiores sostenida (2 minutos).	El paciente no puede elevar los brazos hacia arriba, o debilidad objetivada con tareas manuales.
Elevación sostenida de miembros inferiores en decúbito dorsal (90 segundos)	El paciente no puede mantener los miembros inferiores elevados por mucho tiempo.
Levantarse repetidas veces de la silla sin usar los brazos (20 veces).	Fatiga después de varios intentos.
Contar hasta 50 en voz alta.	Acentuación de la disartria o disfonía.

Los anticuerpos más empleados en el diagnóstico de MG se muestran en la tabla 5 (20,27).

- 3.- Los test neurofisiológicos para detectar la transmisión neuromuscular son dos, la estimulación repetitiva del nervio y la electromiografía de fibra única. La literatura proporciona evidencia que ambos exámenes se deben continuar utilizando como test válidos en el diagnóstico de la MG, sobre todo recomiendan valorar los músculos faciales ya que incrementaría la sensibilidad de estos test (28). La estimulación repetitiva de un nervio motor es el estudio neurofisiológico más usado, se estimula a bajas frecuencias (2-5Hz) por 5 segundos al menos dos nervios motores, uno distal y otro proximal, debe producir una disminución de la amplitud del potencial de placa terminal en al menos el 10%, para considerar la prueba positiva (25); su sensibilidad para el diagnóstico de la MG generalizada es de 53% a 100% y de 10% a 17% en la MG ocular; mientras que la sensibilidad de la electromiografía de fibra única es de 82% a 99%, este último test utiliza una técnica de registro con una aguja especial para identificar y registrar el potencial de acción de una fibra muscular individual (29).

El diagnóstico puede también ser apoyado por imágenes, sobre todo orientadas a la búsqueda de patologías del timo; estas incluyen timoma, hiperplasia linfocitaria e involución del timo; un diagnóstico preciso de estas patologías es importante no sólo por la posibilidad de su manejo quirúrgico, sino también para planificar una apropiada terapia; para el diagnóstico recomiendan una tomografía de tórax con contraste o una resonancia magnética y en algunos casos de sospecha de patología maligna en el timo puede ser útil la cintigrafía de somatostatina (30)

En algunos casos los pacientes con MG podrían además tener otra enfermedad inmunológica asociada como por ejemplo hipotiroidismo, hipertiroidismo, anemia perniciosa, trastorno del espectro de la neuromielitis óptica o neuromielitis óptica, etc. En este contexto el paciente necesitará otras evaluaciones (Ejemplo: Endocrinología) y otros exámenes auxiliares según el contexto (dosaje de vitamina B12, perfil tiroideo, anticuerpos anti-acuaporina-4, resonancias magnéticas cervicales, etc.)(1).

Al inicio de la enfermedad los síntomas se pueden confundir con diversas patologías, es por ello que se debe tener en cuenta los diagnósticos diferenciales; empezando por los clásicos síndromes miasténicos como el de Lambert-Eaton, botulismo, síndromes miasténicos congénitos. Si los síntomas son limitados a la región ocular tener en cuenta la enfermedad tiroidea, dehiscencia del elevador de párpado, blefarospasmo, lesión del tronco encefálico, neuropatía craneal diabética, síndrome de Horner, síndrome de Miller Fisher, oftalmoplegia externa progresiva crónica, distrofia muscular orofaríngea, espasmo convergente idiopático, etc; sin embargo, si los síntomas son generalizados tener en cuenta enfermedades como fatiga crónica, esclerosis lateral amiotrófica, neuropatía

**Tratamiento**

El manejo del paciente con MG, abarca medidas generales y preventivas, tratamiento sintomático, inmunoterapia, recambio plasmático o con inmunoglobulinas, además del tratamiento quirúrgico; dado lo complejo del manejo de cada uno de los pacientes, se recomienda que el tratamiento debe ser

**Tabla 5.** Principales anticuerpos en Miastenia gravis.

Anticuerpos en MG	Características
<b>Anti-RACH</b>	Presentes en el 50% de pacientes con MG ocular y en el 85% de pacientes con MG generalizada. Aproximadamente un 50% de paciente inicialmente seronegativos serán positivos con técnicas como ensayo basado en células. No correlaciona con la severidad de los síntomas.
<b>Anti-Musk</b>	Son hallados en el 40% del 15% MG generalizada negativa a anticuerpos anti-RACH. Son raramente positivos en Miastenia ocular.
<b>Anti-LRP4</b>	Son encontrados en aproximadamente el 18% de pacientes que son seronegativos para anticuerpos anti-RACH y anti-Musk.

individualizado (31).

Las medidas generales y preventivas están en el contexto de evitar complicaciones, para ello las evaluaciones neurológicas regulares tanto para valorar los aspectos clínicos como de efectos adversos de los fármacos instaurados son de vital importancia; así mismo educar al paciente sobre su enfermedad y los medicamentos que recibe o son contraindicados en esta enfermedad forman parte fundamental del manejo integral de los pacientes (4,6-7,10)

El objetivo del tratamiento sería llegar al estado de mínima manifestación (MMS de sus siglas en inglés) donde el paciente no tiene síntomas o no tiene limitaciones funcionales por la MG, pero tiene algo de debilidad en algunos músculos en el examen clínico; y al grado 1 de los criterios de terminología común para los eventos adversos del medicamento (CTCAE de sus siglas en inglés) el paciente esta asintomático o con síntomas leves y donde no está indicado ninguna intervención (32). Sin embargo, un 10 a 15% de todos los pacientes con MG, no responden al tratamiento a largo plazo con corticosteroides o tratamientos inmunosupresores o presentan efectos adversos intolerables para estas terapias, en ocasiones requieren tratamiento continuo con inmunoglobulina intravenosa o intercambio plasmático ya que pueden presentar exacerbaciones frecuentes, que pueden poner en riesgo la vida y requerir hospitalización o cuidados intensivos (7).

### **Inhibidores de la acetilcolinesterasa (AChEI)**

Los AChEI proporcionan tratamiento sintomático temporal y constituyen la terapia base sintomática más importante de la MG, los AChEI inhiben la destrucción de acetilcolina en la unión neuromuscular, por lo tanto, aumentan la disponibilidad de esta para estimular a su receptor y facilitar la activación y contracción muscular. En una revisión Cochrane del 2014 solo un pequeño e inconcluso estudio de neostigmina intranasal fue controlado randomizado; ya que la respuesta a los AChEI en pacientes con MG en estudios observacionales es tan clara que sería difícil justificar un ensayo aleatorizado controlado que prive a los participantes del grupo placebo de la respuesta a los AChEI (33). Se debe titular la dosis hasta encontrar la dosis mínima efectiva, iniciar con 30 mg (½ tableta) de piridostigmina cuatro veces al día por 2 a 4 días, luego 60 mg (1 tableta) cuatro veces al día por 5 días y evaluar con el tiempo, si fuese necesario se puede aumentar la dosis a 90 mg (1 ½

tableta) cuatro veces al día y dependiendo de cada paciente se podría requerir dosis diarias divididas en 5 tomas; sin embargo, si la piridostigmina no controla los síntomas satisfactoriamente dentro de algunas semanas, considerar iniciar tratamiento concomitante con prednisona y cuando se haya logrado estabilizar el cuadro clínico y el paciente se muestre asintomático, retirar 30-60 mg de piridostigmina por semana hasta conseguir la dosis mínima efectiva (34). Otros fármacos empleados son la efedrina que tiene mayores efectos adversos (muerte súbita, infarto de miocardio) y la 3,4-Diaminopiridina que parece ser efectiva solo en miastenia congénita (hereditaria y no inmune) (26,29).

Los efectos adversos son causados por el aumento de la concentración de acetilcolina tanto en las sinapsis nicotínicas y muscarínicas; los más frecuentes son hipermovilidad gastrointestinal (calambres estomacales, diarrea), aumento de sudoración, aumento de secreciones respiratorias y gastrointestinales, y bradicardia. Los efectos nicotínicos más comunes son fasciculaciones y calambres musculares (9,27,29-31). Los efectos adversos colinérgicos pueden ser controlados con propantelina o mebeverine (29).

### **Inmunoterapia**

El objetivo de la inmunoterapia es inducir y mantener la remisión de los síntomas, es considerado el tratamiento definitivo de la MG y está dirigido a suprimir la producción de anticuerpos patogénicos o del daño inducido por dichos anticuerpos.

*Corticoesteroides:* estudios retrospectivos mostraron una tasa de respuesta entre 70-80%, y por lo tanto deben tener prioridad en su uso, debería usarse en combinación con un agente ahorrador de corticoide (12). Algunos pacientes pueden experimentar un empeoramiento temporal de la MG cuando se inicia el corticoide a dosis altas, este empeoramiento ocurre luego de 4 a 10 días de iniciado el tratamiento y algunas veces puede precipitar una crisis, por lo que se recomienda iniciar con dosis bajas y aumentar la dosis gradualmente (Iniciar con prednisona 10 mg en días alternos por tres dosis y aumentar 10 mg cada 3 dosis hasta que los síntomas mejoren teniendo en cuenta que la dosis máxima de prednisona es 100 mg en días alternos o 1.5 mg/Kg para MG generalizada); mantener 2 a 3 meses hasta lograr el MMS, luego disminuir buscando la dosis mínima efectiva. La prednisona puede disminuirse de la siguiente manera (34):

- Reducir 10 mg/mes hasta tener 40 mg en días

alternos.

- Luego reducir en 5 mg/mes hasta tener 20 mg en días alternos.
- Luego reducir en 2.5 mg/mes hasta tener 10 mg en días alternos.
- Luego reducir 1 mg/mes, teniendo como fin la dosis de mantenimiento de 7 u 8 mg.

La prednisona puede generar diversos efectos adversos, dentro de ellos puede inducir o exacerbar la diabetes mellitus, por ello se debe monitorizar o emplear dosis diarias en vez de alternas lo cual podría mejorar el control glicémico.

En las exacerbaciones severas se puede emplear pulsos de metilprednisolona a dosis de 500-2000 mg/día EV por 5 días, seguido de disminución oral de corticoides como lo han demostrado estudios abiertos donde se evidenció la mejoría de los pacientes; sin embargo, no existe ningún estudio doble ciego, randomizado (12). La pulsoterapia puede también ayudar a pacientes con síntomas bulbares, en quienes la función deglutoria se deteriora rápidamente.

La falta de respuesta, es decir pacientes que no responden adecuadamente a dosis apropiadas de corticoides luego de 3 meses son candidatos a inmunosupresión o la presencia de efectos adversos al incrementar la dosis pueden llevar al uso de recambio plasmático, inmunoglobulina endovenosa o inmunosupresión, siendo los criterios para iniciar esta última los siguientes (34):

- Una dosis de prednisona por encima de 15 a 20 mg en días alternos es probablemente una indicación para inmunosupresión.
- Efectos adversos de corticoides intolerables son indicación de inicio de inmunosupresión, con el objetivo de reducir la dosis de mantenimiento del corticoide.

*Azatioprina:* es el agente inmunosupresor de primera línea para MG, existe evidencia de estudios clínicos randomizados que soportan su uso, así como el consenso de expertos, no obstante algunos pacientes tratados con azatioprina pueden tener deficiencia de la enzima tiopurina metiltransferasa (TPMT) y estar expuestos al incremento de efectos adversos y al uso de menores dosis (12,31,32,34,35). Consideraciones a tener en cuenta con el uso de azatioprina:

- Si está disponible, debe medirse la actividad de TPMT antes del inicio del tratamiento
- Aumentar la dosis durante el primer mes hasta una dosis de mantenimiento de 2.5 mg/Kg (34).

- Después de haber conseguido MMS, la dosis puede ser lentamente disminuida hasta una dosis mínima efectiva, algunos pacientes pueden mantenerse solamente con 50 mg/día (32).
- Se debe monitorizar exámenes sanguíneos semanalmente (hemograma completo, urea, electrolitos, pruebas de función hepáticas) mientras se llega a la dosis de mantenimiento (34).
- Cerca al 80% de pacientes con azatioprina aumentan el volumen corpuscular medio de los eritrocitos. Se ha visto que en los respondedores, este aumento es más frecuente y marcado que en los no respondedores (12).
- Si toma medicación que interfiere con la xantina oxidasa (alopurinol), sólo debe usarse el 25% de la dosis para evitar efectos mielotóxicos (32).
- Durante el uso crónico se recomienda exámenes dermatológicos regulares por la incidencia aumentada de hiperqueratosis cutánea y cáncer de piel (32).
- En Europa consideran que es posible usar azatioprina durante el embarazo y se considera segura durante la lactancia, mientras que en EEUU es considerado de alto riesgo durante el embarazo (32,34).

Los efectos adversos más reportados son los síntomas pseudogripales, disturbios gastrointestinales, pancreatitis, hepatitis, elevación de enzimas hepáticas, leucopenia, anemia, trombocitopenia, pancitopenia, linfoma, síndromes mielodisplásicos, infecciones oportunistas (9, 27, 29–31).

*Rituximab:* es un anticuerpo monoclonal quimérico dirigido contra el marcador de superficie celular CD20 de las células B, genera depleción de linfocitos B por unos 6 a 9 meses; diferentes reportes de caso y pequeñas series han sugerido que pacientes con MG (especialmente anti-MuSK) mejoran después del tratamiento con rituximab (32,35). Tiene indicación para pacientes con MG refractaria a tratamiento en combinación con otros inmunosupresores (12). Se considera también su uso en MG generalizada severa donde las opciones de tratamiento convencional han fallado (32), y está recomendada como terapia de segunda línea en MG anti MuSK (32).

Las reacciones a la infusión, reacciones de hipersensibilidad, fiebre, escalofríos, trombocitopenia, síndromes de liberación de citoquinas, leucoencefalopatía multifocal progresiva (riesgo de 3:100000 con el esquema de uso de reumatología) son los efectos adversos más frecuentes y severos

reportados (9,27,29–31).

Consideraciones para el uso de rituximab (12,32,35):

- Se puede utilizar el esquema de uso de reumatología: dos dosis de 1000 mg cada una separada por 14 días.
- Se puede utilizar también el esquema de uso de hematología: cuatro dosis de 375 mg/m<sup>2</sup> una vez por semana.
- Debe realizarse en una unidad de infusión con acceso a equipo de resucitación y coche de paro.
- Si durante la infusión se encuentran síntomas respiratorios o hipotensión, debe monitorizarse 24 horas.
- Monitorizar síndromes de liberación de citoquinas.
- Se debe suspender el tratamiento si hay efectos adversos como disnea, broncoespasmo e hipoxemia.
- Repetición de dosis cada 6 meses.
- Durante el tratamiento deben monitorizarse la función hepática, función renal, hemograma, bioquímica urinaria.

*Ciclosporina A*: es un inhibidor de la función de células T a través de la inhibición de la señalización de calcineurina. Un estudio placebo controlado evidenció efectividad de ciclosporina A como monoterapia en MG, además análisis retrospectivos han reportado mejoría en la mayoría de pacientes que la usan con o sin corticoides (12,31,32,34–36). En comparación con azatioprina, tiene efecto más rápido, en promedio de 4 a 6 semanas.

Consideraciones con el uso de ciclosporina:

- La dosis recomendada: 5 a 6 mg/Kg/día divididas en dos dosis.
- Iniciar con dosis de 3 a 4 mg/Kg/día, posteriormente aumentar 2 a 2.5 mg/Kg/día (12,36).
- El nivel sanguíneo debe monitorizarse al mes, teniendo como objetivo 75 a 150 ng/l.
- La presión sanguínea y creatinina deben monitorizarse mensualmente, ajustar la dosis para mantener una creatinina menor a 150% de valores pre tratamiento (32).
- El nivel sanguíneo puede incrementar con el uso concomitante de macrólidos, antagonistas de calcio, opioides (12,32).
- El nivel sanguíneo puede disminuir con el uso concomitante de barbitúricos, carbamazepina, fenitoína, metazolol y rifampicina (12).

*Micofenolato de mofetilo*: su metabolito activo es

el ácido micofenólico, es un inhibidor de la síntesis de purinas y deteriora la proliferación selectiva de linfocitos. Algunos estudios, que incluyen uno doble ciego, controlado con placebo, han mostrado su efectividad en pacientes con MG pobremente controlada como un medicamento ahorrador de corticoides (12,31,32,34,35). El 2012 se aprobó en Alemania como tratamiento *off label* para MG (32). Se puede intentar su uso en pacientes con pobre respuesta o intolerancia a azatioprina. Tiene una latencia de efecto entre 2 y 4 meses.

Consideraciones con el uso de micofenolato (12,32).

- Dosis típica es 1000 mg dos veces al día y la dosis máxima de 3000 mg al día.
- Controlar hemograma completo semanal durante el primer mes, quincenal el segundo y tercer mes y mensual después (35).
- Si existe reducción de neutrófilos, se debería suspender el tratamiento (35).
- Descontinuar al menos 4 meses antes de un embarazo planificado.

*Tacrolimus*: es un fármaco que inhibe la proliferación de células T activadas por el camino del calcio-calcineurina, también actúa en la liberación de calcio mediada por el receptor de rianodina del retículo sarcoplásmico para potenciar la contracción en el músculo esquelético (12,31,32,34–36). Reportes de casos y un pequeño estudio abierto reportan utilidad en mejorar los síntomas de la MG con efectos adversos menores. Pacientes con anticuerpos RyR (y disfunción de acoplamiento excitación contracción) tienen una respuesta rápida al tratamiento, lo que indica un efecto sintomático en la fuerza muscular adicional a la inmunosupresión. Tacrolimus está aprobado para MG en Japón. Debe intentarse en paciente con MG con enfermedad poco controlada, especialmente con anticuerpos RyR positivo.

Consideraciones con el uso de tacrolimus:

- Dosis efectiva de 3 a 5 mg/día.
- Se puede dozar el nivel sanguíneo para ajustar la dosis.
- Se considera fácil de administrar con pocos efectos adversos.
- Control mensual de glucosa, función hepática y renal.
- En adultos mayores el problema está en que deteriora la tolerancia a glucosa o diabetes, por lo tanto requiere control regular de glicemia.
- Interacciones con muchas drogas por inducción o bloqueo del metabolismo CYP3A4.

- Usualmente aumentan los niveles de potasio.

*Ciclofosfamida*: es una sustancia alquilante con propiedades inmunosupresoras, que puede utilizarse en MG severa con pobre respuesta a terapia estándar(12,31,35) y en MG con tumor tímico(35). Pulsos endovenosos de ciclofosfamida permiten reducir la dosis sistémica de corticoides sin deterioro de la fuerza muscular ni efectos adversos serios (31) Las consideraciones en el uso de ciclofosfamida son (12):

- Terapia en pulsos: 500 mg/m<sup>2</sup> cada 4 semanas hasta estabilización.
- Terapia inmuno/mieloablasiva: 50 mg/kg
- Debe administrarse con glucocorticoides.
- Documentar la dosis cumulativa y duración de la terapia por riesgos de trastornos de fertilidad y malignidad.
- Puede usarse la dosis cumulativa máxima de vasculitis ANCA positiva: 50-70 g.

*Eculizumab*, un anticuerpo monoclonal humanizado que se une con alta afinidad a la proteína C5 del complemento, inhibe la escisión enzimática de las proteínas C5a y C5b y previene la quimiotaxis inducida por C5a de células proinflamatorias y la formación del complejo de ataque de membrana inducido por C5b; actualmente está aprobado para el tratamiento de la hemoglobinuria paroxística nocturna (en casi 50 países) y el síndrome urémico hemolítico atípico (en casi 40 países) y también está aprobado para la miastenia gravis generalizada refractaria a anticuerpos anti-receptor de acetilcolina positiva en 28 países con solicitudes pendientes en Estados Unidos y Japón; su eficacia en MG está respaldada por resultados de un estudio piloto en el que se observó mejorías clínicas y en el estudio fase 3 que mostró que el eculizumab fue bien tolerado, pero que aún requiere realizarse investigaciones sobre el papel del complemento y su eficacia en estos pacientes (7).

### **Recambio plasmático e inmunoglobulinas**

*Inmunoglobulinas endovenosas (IVIG)*: afectan la inmunidad humoral y celular a través de múltiples vías, suprimen la producción de anticuerpos, tiene actividad anti-idiotipo, interfieren con moléculas coestimuladoras e inhiben la activación del complemento y formación del complejo de ataque de membrana, modula la expresión y función de los receptores Fc en macrófagos y altera la activación, diferenciación y funciones efectoras de las células T (32). En MG debe inhibir la cascada del complemento

y competir con autoanticuerpos por los sitios de unión en la membrana post sináptica (32). En 1984 se reportó el primer uso de IVIG en MG, y posteriormente ha demostrado ser efectiva en reducir el tiempo de ventilación mecánica en crisis miasténicas (12,32). También se emplea para estabilizar a los pacientes con MG previo a la cirugía y previo al uso de altas dosis de corticoides (12,31,32,35) y en enfermedad rápidamente progresiva (12,31,36). Una revisión Cochrane compara la efectividad de IVIG con recambio plasmático terapéutico y concluye que son igual de efectivos (37).

Consideraciones de uso: (12,32,34,36)

- La dosis diaria recomendada es de 0.4 mg/kg/día por 5 días o 1 g/kg/día por 2 días.
- Si los síntomas persisten luego de uso, podría usarse una segunda dosis de IVIG o recambio plasmático terapéutico.

*Recambio plasmático terapéutico (RPT)*: remueve los componentes no celulares de la sangre por centrifugación o separación plasmática. Desde 1976 se usa en MG autoinmune (12,32). En 1986 el panel de consenso de NIH reporta que se puede usar para estabilizar pacientes previos a la timentomía y durante el periodo post operatorio (12,31,36); también para disminuir los síntomas durante el inicio de terapia inmunosupresora y la crisis miasténica (12,31,36). El recambio plasmático terapéutico está recomendado para MG seronegativa y MG anti-MuSK (36) y los recambios repetidos no esta recomendado como tratamiento para obtener inmunosupresión prolongada en MG (31).

Consideraciones de uso (12,32,35) :

- Esquema típico de 6 a 8 recambios de 1-1.5 veces el volumen plasmático, usualmente inter diario, hasta lograr estabilización clínica.
- El efecto clínico dura unas cuantas semanas, a menos que se use concomitantemente inmunosupresores.
- La depleción temporal de factores de coagulación limitan la tasa de recambio, por lo tanto monitorizar.
- Terminar el procedimiento si se presentan complicaciones.

### **Timentomía**

El uso clínico de timentomía en MG se basa en observaciones empíricas y numerosos reportes de mejoría luego de resección tímica en los últimos 75 años (32). Tradicionalmente las timentomías se realizan mediante una esternotomía media o una técnica transcervical abierta, pero actualmente las

técnicas mínimamente invasivas como la timentomía video endoscópica ; empleada en casos de MG no timomatosa, timomas pequeños y otras patologías tímicas benignas puede ser una excelente alternativa a los enfoques tradicionales, sobre todo porque se asocian con estancias hospitalarias más cortas, disminución del dolor postoperatorio, baja morbilidad y mortalidad con eficacia equivalente en comparación con las técnicas abiertas (38).

La revisión retrospectiva más convincente compara pacientes timentomizados con pacientes tratados médicamente antes de 1965, donde se mostró una tasa de remisión más alta en el grupo de pacientes timentomizados. Datos de diversos estudios observacionales clase III sugieren que la timentomía puede ser benéfica en MG (39). Se ha reportado que la timentomía es más eficaz en MG cuando se realiza tempranamente en la enfermedad (dentro de los dos primeros años del diagnóstico) y en pacientes jóvenes (<45 años) con MG generalizada en quienes no se usó terapia inmunosupresora (12,32,34–36,40). Para MG Osserman I la timentomía puede no tener efecto benéfico, sin embargo para MG Osserman II a IV (particularmente con anticuerpos anti-RACH) la timentomía provee mejoría significativa; en casos severos, se recomienda estabilización con IVIG o RPT previo a la cirugía (35).

El año 2016, Wolfe et al. publicaron el primer estudio clínico randomizado que compara timentomía más prednisona con prednisona sola en pacientes adultos con MG generalizada no timomatosa y concentración de anticuerpos anti-RACH elevada, se concluyó que la timentomía mejora los resultados clínicos (promedio de score cuantitativo de MG dependiente de tiempo y promedio de dosis de prednisona requerida dependiente de tiempo) en un periodo de 3 años en pacientes con MG no timomatosa (41).

Dentro de la práctica común esta limitar la timentomía a pacientes positivos para anticuerpos anti-RACH, ya que en los negativos el beneficio no es claro (12,32,34). Hay evidencia insuficiente respecto de la eficacia de la timentomía in pacientes con MG MuSK positivos, los resultados son discrepantes por tanto se concluye que la timentomía no tiene valor en MG MuSK positivo (12,32,40).

La mejoría clínica usualmente está retardada y se identifica retrospectivamente, luego de algunos años (32). Los signos clínicos de MG suelen reducirse

alrededor de los 24 meses después de la operación, pudiendo también reducirse la medicación (35).

La presencia de timoma siempre tiene indicación quirúrgica sin importar la severidad de MG (32,34–36,40), en ancianos y pacientes con múltiples comorbilidades, la terapia de radiación puede ser adecuada. El factor pronóstico más importante es el estadiaje y la histología del tumor (32).

Consideraciones en timentomía (40):

- Realizar previamente una tomografía de tórax con contraste.
- La programación de timentomía debe realizarse cuando la condición clínica del paciente sea óptima.
- Previo a la timentomía debe valorarse el progreso reciente de la enfermedad, grupos musculares afectados, comorbilidades y pruebas de función pulmonar.
- La capacidad vital forzada es un indicador útil del pronóstico post operatorio.
- En pacientes con signos bulbares o respiratorios debe realizarse previamente RCT o tratamiento con IGIV.
- Continuar con el tratamiento anticolinesterásico hasta la cirugía, incluso la última dosis debe darse en la mañana del día operatorio.
- Luego de cirugía, el paciente debe tener una temprana evaluación por el anesestesiólogo.
- El paciente debe permanecer en una Unidad de Cuidados Intensivos.
- Para valorar el estado respiratorio, se pueden realizar medidas de capacidad vital cada 6 horas.
- Reiniciar el tratamiento anticolinesterásico temprano en el post operatorio.
- Si hay empeoramiento de la respiración, debe considerarse plasmaféresis inmediata.
- Los efectos adversos en la timentomía también son reportados, dentro de estos tenemos: crisis miasténica, infecciones, lesión del nervio recurrente laríngeo o del nervio frénico.

### **Pautas del manejo general en MG**

Las pautas mencionadas a continuación son tomadas de la revisión de guías internacionales, basado en ello se elaboró un fluxograma de manejo (figura 1)(27,30,31,36):

- Debe iniciarse el tratamiento con piridostigmina.
- Si los síntomas no se alivian con piridostigmina o si el tratamiento es insuficiente y no se logra el estado de mínima manifestación debe combinarse

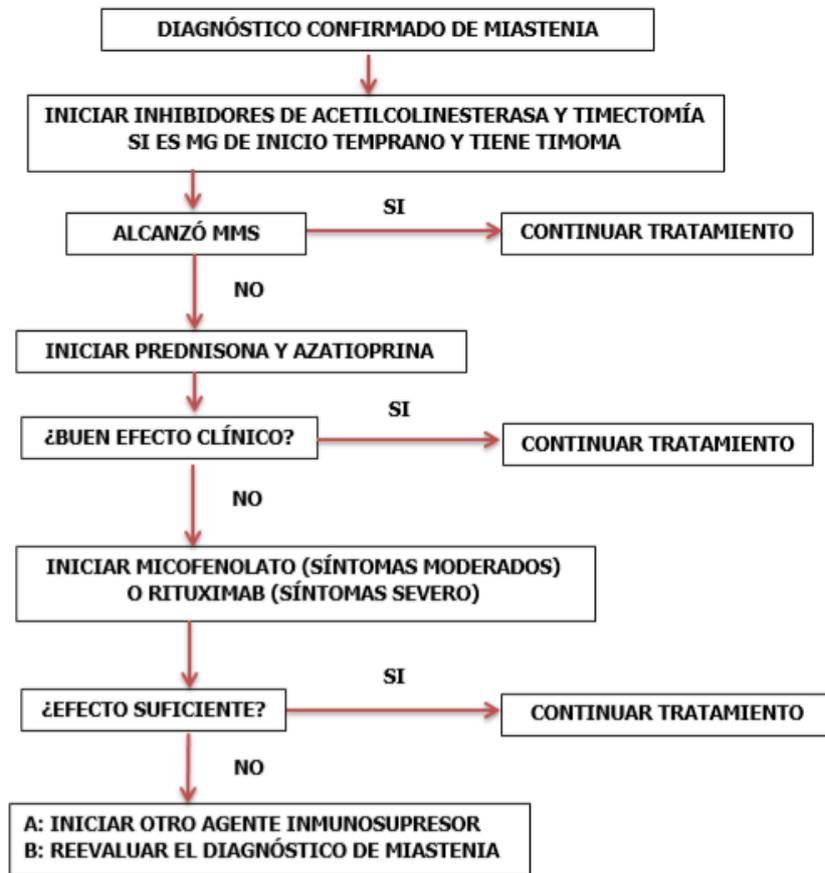


Figura 1. Fluxograma de manejo de MG

con glucocorticoides orales bajo el régimen de días alternos para disminuir el riesgo de empeoramiento durante el inicio del tratamiento ya que un porcentaje de pacientes (40-50%) pueden empeorar; también considerar el uso de algún otro inmunosupresor,

- En pacientes con riesgos particulares de efectos adversos por corticoides (falta de crecimiento, pobre mineralización ósea, susceptibilidad a infecciones), el tratamiento crónico con esteroides debe de usarse con la dosis mínima efectiva para minimizarlos.
- Si el uso de corticoides no resulta en buen control de síntomas o es necesario el uso de dosis altas de corticoides, debe iniciarse tratamiento con un ahorrador de corticoide como azatioprina.
- La timentomía debe realizarse temprano en la evolución para aquellos con anomalías en el timo (hiperplasia o tumor). Si se encuentra timoma, la timentomía está indicada, algunos reportes sugieren que la timentomía puede prevenir la generalización. El paciente debe tener un control

óptimo de miastenia antes de la timentomía, luego referir a un cirujano de tórax con experiencia, con equipo de anesestesiólogos experimentados.

- La timentomía puede ser efectiva y debe considerarse para MG de inicio temprano sin timoma, con anticuerpos anti-RACH positivos e hiperplasia tímica en estadios tempranos.
- La timentomía no es considerada tratamiento de primera línea en MG de inicio tardío sin timoma. El procedimiento debe ser considerado con mucho cuidado en estos casos.
- La medicación con piridostigmina puede reducirse luego de la cirugía
- Los pacientes anti-MuSK positivos tienden a responder pobremente a inhibidores de acetilcolinesterasa, y las dosis convencionales de piridostigmina inducen efectos adversos, responden bien a corticoides y tienden a mantenerse dependientes de ellos a pesar del tratamiento concomitante con inmunosupresores (agentes ahorradores de corticoides). No hay evidencia que

- la timentomía sea efectiva.
- Pacientes con MG anti-MuSK responden bien al RPT, mientras que IGIV parece ser menos efectiva y el Rituximab debería considerarse como una opción terapéutica temprana en los pacientes con respuesta no satisfactoria a inmunoterapia inicial.
  - MG en el embarazo :
    - La planificación del embarazo debe instruirse desde temprano para minimizar el riesgo para el feto, la paciente con MG debe tener un buen control de miastenia antes del embarazo y el manejo multidisciplinario debe ocurrir durante el embarazo, parto y puerperio.
    - La mayoría de mujeres permanecen estables durante el embarazo, pero el empeoramiento es más probable se presente durante los primeros meses post parto.
    - La piridostigmina oral es el tratamiento de primera línea durante el embarazo. Los inhibidores de acetilcolinesterasa endovenosos pueden producir contracciones uterinas, no deben usarse durante el embarazo.
    - La prednisona es el agente inmunosupresor de elección durante el embarazo.
    - La azatioprina y ciclosporina son relativamente seguras para mujeres embarazadas que no tienen control satisfactorio con corticosteroides. Micofenolato de mofetilo aumenta el riesgo de teratogenicidad y está contraindicado en el embarazo.
    - El RPT o IGIV son útiles cuando se requiere una respuesta rápida al tratamiento durante el embarazo.
    - La tomografía computarizada de Tórax debe posponerse hasta después del parto.
    - La timentomía debe posponerse hasta después del parto.
    - El parto vaginal espontáneo debe ser el objetivo y debe de motivarse activamente.
    - El Sulfato de magnesio no está recomendado para el manejo de eclampsia en MG, los barbitúricos o fenitoína usualmente son un tratamiento adecuado.
    - Todos los bebés nacidos de madres con MG, deben ser examinados buscando evidencia de debilidad miasténica transitoria y debe haber acceso rápido a una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.
    - La artrogrifosis fetal es una complicación rara, pero reconocible de madres con MG.

## DECLARACION DE FINANCIAMIENTO Y DE CONFLICTOS DE INTERESES

Autofinanciado. Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

## Correspondencia:

Sheila Castro-Suarez.

Centro de Investigación Básica en Demencias y Enfermedades Desmielinizantes del Sistema Nervioso Central, Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas, Lima. Perú

Jr. Ancash 1271 Lima 1 Perú.

Teléfono: 51-1-4117727.

Correo electrónico: sheics2@hotmail.com

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Gilhus NE. Myasthenia Gravis. *N Engl J Med.* 2016;375(26):2570-81.
2. Wendell LC, Levine JM. Myasthenic crisis. *The Neurohospitalist.* 2011;1(1):16-22.
3. Berrih-Aknin S, Le Panse R. Myasthenia gravis: a comprehensive review of immune dysregulation and etiological mechanisms. *J Autoimmun.* 2014;52:90-100.
4. Sanes JR, Lichtman JW. Induction, assembly, maturation and maintenance of a postsynaptic apparatus. *Nat Rev Neurosci.* 2001;2(11):791-805.
5. Verschuuren JJGM, Huijbers MG, Plomp JJ, Niks EH, Molenaar PC, Martinez-Martinez P, et al. Pathophysiology of myasthenia gravis with antibodies to the acetylcholine receptor, muscle-specific kinase and low-density lipoprotein receptor-related protein 4. *Autoimmun Rev.*;12(9):918-23.
6. Huijbers MG, Zhang W, Klooster R, Niks EH, Friese MB, Straasheijm KR, et al. MuSK IgG4 autoantibodies cause myasthenia gravis by inhibiting binding between MuSK and Lrp4. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013;110(51):20783-8.
7. Higuchi OI, Hamuro J, Motomura M, Yamanashi Y. Autoantibodies to low-density lipoprotein receptor-related protein 4 in myasthenia gravis. *Ann Neurol.* 2011;69(2):418-22.
8. Martin A. Samuels AHR, Klein J. Principios de neurología. Ciudad de Mexico: Mcgraw-Hill/ Interamericana Editores S.A.; 2016.
9. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Diagnostik und Therapie der Myasthenia gravis und des Lambert-Eaton-Syndroms. Berlin: Deutsche Gesellschaft für Neurologie; 2014.
10. Carr AS, Cardwell CR, McCarron PO, McConville J. A systematic review of population based epidemiological studies in Myasthenia Gravis. *BMC*

- Neurol. 2010;10:46.
11. Bettini M, Chaves M, Cristiano E, Pagotto V, Perez L, Giunta D, et al. Incidence of Autoimmune Myasthenia Gravis in a Health Maintenance Organization in Buenos Aires, Argentina. *Neuroepidemiology*. 2017;48(3-4):119-23.
  12. Cavalcante P, Cufi P, Mantegazza R, Berrih-Aknin S, Bernasconi P, Le Panse R. Etiology of myasthenia gravis: innate immunity signature in pathological thymus. *Autoimmun Rev*. 2013;12(9):863-74.
  13. Heldal AT, Owe JF, Gilhus NE, Romi F. Seropositive myasthenia gravis: a nationwide epidemiologic study. *Neurology*. 2009;73(2):150-1.
  14. Nagia L, Lemos J, Abusamra K, Cornblath WT, Eggenberger ER. Prognosis of Ocular Myasthenia Gravis: Retrospective Multicenter Analysis. *Ophthalmology*. 2015;122(7):1517-21.
  15. Nicolle MW. Myasthenia Gravis and Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome. *Contin Minneap Minn*. 2016;22(6):1978-2005.
  16. Rowin J. Approach to the patient with suspected myasthenia gravis or ALS: a clinical guide. *Continuum Lifelong Learning Neurol*. 2009; 15(1): 13-34.
  17. Fitzgerald MG, Shafritz AB. Distal myasthenia gravis. *J Hand Surg*. 2014;39(7):1419-20.
  18. Sanders DB, Guptill JT. Myasthenia gravis and Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Contin Minneap Minn*. 2014;20(5):1413-25.
  19. Natarajan B, Saifudheen K, Gafoor VA, Jose J. Accuracy of the ice test in the diagnosis of myasthenic ptosis. *Neurol India*. 2016;64(6):1169-72.
  20. Meriggioli M. Myasthenia gravis: immunopathogenesis, diagnosis, and manage. *Continuum Lifelong Learning in Neurology*. 2009; 15(1): 35-62.
  21. Pascuzzi RM. The edrophonium test. *Semin Neurol*. 2003; 23(1):83-8.
  22. Meriggioli MN, Sanders DB. Muscle autoantibodies in myasthenia gravis: beyond diagnosis? *Expert Rev Clin Immunol*. 2012;8(5):427-38.
  23. Chiou-Tan FY, Gilchrist JM. Repetitive nerve stimulation and single-fiber electromyography in the evaluation of patients with suspected myasthenia gravis or Lambert-Eaton myasthenic syndrome: Review of recent literature. *Muscle Nerve*. 2015;52(3):455-62.
  24. Meriggioli MN, Sanders DB. Advances in the diagnosis of neuromuscular junction disorders. *Am J Phys Med Rehabil*. 2005;84(8):627-38.
  25. Jordan B, Kellner J, Jordan K, Bähre M, Behrmann C, Zierz S. Thymic pathologies in myasthenia gravis: a preoperative assessment of CAT scan and nuclear based imaging. *J Neurol*. 2016;263(4):641-8.
  26. Skeie GO, Apostolski S, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, Harms L, et al. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *Eur J Neurol*. 2010;17(7):893-902.
  27. Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary. *Neurology*. 2016;87(4):419-25.
  28. Mehndiratta MM, Pandey S, Kuntzer T. Acetylcholinesterase inhibitor treatment for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;10: CD006986.
  29. Sussman J, Farrugia ME, Maddison P, Hill M, Leite MI, Hilton-Jones D. Myasthenia gravis: Association of British Neurologists' management guidelines. *Pract Neurol*. 2015;15(3):199-206.
  30. Li ZY. China guidelines for the diagnosis and treatment of myasthenia gravis. *Neuroimmunol Neuroinflammation*. 2016;3(1):1.
  31. Murai H. Japanese clinical guidelines for myasthenia gravis: Putting into practice. *Clinical and Experimental Neuroimmunology*. 2015; 6: 21-3.
  32. Gajdos P, Chevret S, Toyka K. Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(1):CD002277.
  33. Cea G, Benatar M, Verdugo RJ, Salinas RA. Thymectomy for non-thymomatous myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(10):CD008111.
  34. Aydin Y, Ulas AB, Mutlu V, Colak A, Eroglu A. Thymectomy in Myasthenia Gravis. *Eurasian J Med*. 2017;49(1):48-52.
  35. Wolfe GI, Kaminski HJ, Cutter GR. Randomized trial of thymectomy in myasthenia gravis. *N Engl J Med*. 2016;375(20):2006-7.
  36. Kerty E, Elsaïs A, Argov Z, Evoli A, Gilhus NE. EFNS/ENS Guidelines for the treatment of ocular myasthenia. *Eur J Neurol*. 2014;21(5):687-93.
  37. Massey JM, De Jesus-Acosta C. Pregnancy and myasthenia gravis. *Contin Minneap Minn*. febrero de 2014;20(1):115-27.
  38. Elsaïs A, Popperud TH, Melien Ø, Kerty E. Drugs that may trigger or exacerbate myasthenia gravis]. *Tidsskr Den Nor Laegeforening Tidsskr Prakt Med Ny Raekke*. 2013;133(3):296-9.
  39. Andersen JB, Gilhus NE, Sanders DB. Factors affecting outcome in myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2016;54(6):1041-9.

Recibido: 27/11/2017

Aceptado: 18/12/2017