



UNIVERSIDAD MICHOACANA DE SAN NICOLAS DE HIDALGO

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS Y BIOLÓGICAS DR. IGNACIO CHAVEZ

HOSPITAL INFANTIL DE MORELIA" EVA SAMANO DE LOPEZ MATEOS"

MEMORIA DE TESIS:

**Experiencia del Hospital Infantil de Morelia en la atención de niños con Miastenia
Gravis y propuesta de un protocolo de diagnóstico.**

PRESENTA:

KARLA NATALIA ALVAREZ OCHOA

MEDICO RESIDENTE PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALIDAD EN PEDIATRIA
MEDICA

ASESOR DE TESIS:

DR. JOEL FERNANDO MENDOZA CRUZ

NEURÓLOGO PEDIATRA.

ASESOR METODOLÓGICO:

DR. JOSE LUIS MARTINEZ TOLEDO

MAESTRO EN INVESTIGACIÓN Y SALUD PÚBLICA.

MORELIA, MICHOACÁN A MARZO DEL 2019



FIRMAS DE AUTORIZACION.

***Dr. Francisco Vargas Saucedo.
Director del Hospital Infantil de Morelia “Eva Sámano de López Mateos”***

***Dr. Antonio Sánchez Sánchez.
Jefe de enseñanza e investigación del Hospital Infantil de Morelia “Eva Sámano de López Mateos”***

***Dr. Joel Fernando Mendoza Cruz
Jefe del servicio de neurología pediátrica del Hospital Infantil de Morelia “Eva Sámano de López Mateos”***

***Dr. José Luis Martínez Toledo.
Coordinador de investigación del Hospital Infantil de Morelia “Eva Sámano de López Mateos”***

DEDICATORIA

A LA MEMORIA DE EL SR. **MARTIN ALVAREZ GARCIA**....mi padre quien siempre me inspiró a superarme y a luchar por mis sueños.

AGRADECIMIENTOS

A mi familia:

Mi amado marido Carlos Alberto y mis queridos hijos Martin y Goretti, que son para mí el centro del Universo, lo que me impulsa cada día a seguir luchando.

A mi madre Guadalupe Ochoa, porque me han dado todo lo que ha tenido, por su amor incondicional y por ser ejemplo de lucha y superación en la vida, porque sin su apoyo no habría podido terminar esta especialidad tan maravillosa.

A mis hermanos Brenda y Juan Pablo y a sus familias hermosas, que son parte de mí tanto como la mía propia, por su apoyo incondicional.

A mis suegros el maestro Jesús Reyes y la maestra Esther Botello por haberme recibido desde el primer momento como mi familia y por haber apoyado mi carrera y la de mi esposo.

A mis maestros de la especialidad de pediatría:

Al Dr. Joel Fernando Mendoza Cruz director de esta tesis, por ser para mí ejemplo y apoyo, y por confiar siempre en mis posibilidades, por enseñarme a ser un buen pediatra humano.

A la Dra. Karen Paola Vargas Pérez por inspirarme para realizar esta especialidad y por ser mi ejemplo de una mujer exitosa.

A la Dra. Mayra Isis Tena Sumaya por ser el ejemplo más importante, por sus enseñanzas, por su paciencia, objetividad, compromiso, responsabilidad y tenacidad.

A los neurólogos: Dr. Ricardo Avalos Plata y Dr. Omar Gregorio Márquez Ramírez con quien vi mis primeros pacientes neurológicos y di los primeros pasos por el apasionante mundo de la Neurología.

A la Dra. Paola López Hernández por darme la oportunidad de trabajar con ella por sus enseñanzas, por regalarme el interés por la investigación.

A los pacientes que integran esta serie y sus padres, los afectados por miastenia gravis en el hospital infantil de Morelia, por permitirme aprender de ellos y por su buena predisposición en todo momento a colaborar con la realización de este trabajo.

A mis amigos y compañeros de todos estos años, la Dra. Paulina Berenice Crespo Morfín por ser mi mejor estudiante y posteriormente mi amiga y cómplice, Sandy Nava Andrade mi compañera y amiga de la facultad de medicina, a mis amigos tan queridos de la preparatoria, Q.F.B Álvaro Chávez Trujillo y la M.V.Z Alma Cabrera García los cuales siempre me han apoyado y animado, por su confianza en mí, por haber emprendido un sueño juntos y haberlo logrado;

A todas aquellas personas que cuando llegue a esta ciudad maravillosa me ayudaron a seguir en este sueño les doy las gracias y a dios por haberlas puesto en mi camino y por todo lo que he aprendido con ellos de la Medicina y de la vida.

A mis compañeros de la residencia por su apoyo en especial a la Dra. Diana leal corona por su apoyo incondicional en estos años de especialidad y por ser mi mano derecha en varios servicios por su dedicación, por ser una de las amigas que me dejo la residencia, a la guardia en "llamas" la mejor guardia del mundo, gracias por su amistad y por su apoyo.

ABREVIATURAS

Acs = Anticuerpos

Ach = Acetilcolina

AchE = Acetilcolinesterasa

AchR = Receptor de acetilcolina

MuSK = Anticuerpos anti-receptor específico muscular de tirosina quinasa

IgG = Inmunoglobulina G

EPC = Corriente de la placa terminal

EPP = Potencial de la placa terminal

ER = Estimulación repetitiva

IL = Interleuquina.

MAC = Complejo de ataque de membrana

MEPP = Potencial miniatura de la placa terminal

MG = Miastenia gravis

MGFA = Federación Americana de Miastenia Gravis.

MGO = Miastenia gravis ocular.

HLA = antígeno leucocitario humano

MGJ= miastenia gravis juvenil

EMGFU= Electromiografía de fibra muscular única.

P = Nivel de significación

TNF = Factor de necrosis tumoral

INDICE

RESUMEN.....	10
ABSTRAK.....	11
I.MARCO TEORICO.....	12
I.1 RESEÑA HISTORICA.....	12
I.2 EPIDEMIOLOGIA DE MIASTENIA GRAVIS.....	16
I.3 DEFINICION DE MIASTENIA GRAVIS.....	18
I.4 LA UNION NEUROMUSCULAR:PLACA MOTORA.....	18
I.5 FISIOPATOLOGIA AUTOINMUNE.....	20
I.6 CUADRO CLINICO.....	23
I.7 DIAGNOSTICO.....	30
I.8 TRATAMIENTO.....	36
I.9 PRONOSTICO.....	42
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	44
III. JUSTIFICACION.....	45
IV. HIPOTESIS.....	46
V. OBJETIVOS.....	47
VI. MATERIAL Y METODOS.....	48
VII. RESULTADOS.....	54

VIII. DISCUSION.....	64
IX. CONCLUSIONES.....	69
X RECOMENDACIONES.....	70
XI. BIBLIOGRAFIA.....	72

Experiencia del Hospital Infantil de Morelia en la atención de niños con Miastenia Gravis y propuesta de un protocolo de diagnóstico.

RESUMEN

OBJETIVOS: Determinar la incidencia de Miastenia Gravis por edad, sexo y tipo en los niños del Hospital Infantil de Morelia en un periodo de 6 años, identificar las principales manifestaciones clínicas, alteraciones de laboratorio e imagen en los niños estudiados, describir el tratamiento y evolución de los casos estudiados, diseñar una propuesta de protocolo diagnóstico del niño con MGJ.

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio observacional, analítico y retrospectivo. Se obtuvo información de los expedientes clínicos de los pacientes pediátricos con MG del servicio de neurología pediátrica en el Hospital Infantil de Morelia, encontrándose un total de 15 pacientes, 13 cumplieron con los criterios de inclusión y se excluyeron 2.

RESULTADOS: La MGJ se observó en 60% en el sexo masculino y 40% en el femenino, en la etapa prepuberal se observó una relación 1.2:1 predominando el sexo masculino y en la etapa postpuberal una relación 3:1 con predominio femenino, la moda fue de 2 años mientras que la mediana de 6.6 años, según la clasificación de Osserman la forma clínica más frecuente fue la generalizada leve (IIa) en un 61%, los síntomas más frecuentes fueron: ptosis palpebral, fatigabilidad muscular e hipotonía. Los anticuerpos Anti-AchR fueron positivos en 39%, no se demostraron alteraciones en el timo, el tratamiento más utilizado fue piridostigmina, esteroide e inmunoglobulina intravenosa, la evolución posterior al tratamiento fue: asintomáticos en 54% de los pacientes. **CONCLUSIONES:** La MGJ se presenta de manera equitativa en la etapa prepuberal tanto en mujeres como en hombres, sin embargo, en la etapa postpuberal tiene predominio por el sexo femenino, según la clasificación de Osserman predomina la forma de presentación generalizada leve, el diagnóstico de la MGJ es complicado debido a la poca tolerabilidad y disponibilidad limitada en los pacientes pediátricos, por lo cual continua siendo un reto.

PALABRAS CLAVES: *Unión neuromuscular, placa motora, Miastenia gravis juvenil, Escala de Osserman, anticuerpos Anti AChR, piridostigmina, prednisona, inmunoglobulina intravenosa.*

**Experience of the Children's Hospital of Morelia in the care of children with Myasthenia
Gravis and proposal of a diagnostic protocol.**

ABSTRACT.

OBJECTIVES: To determine the incidence of Myasthenia Gravis by age, sex and type in children of the Children's Hospital of Morelia in a period of 6 years, to identify the main clinical manifestations, laboratory and image alterations in the children studied, to describe the treatment and evolution of the cases studied, design a proposed diagnostic protocol for the child with MGJ.

MATERIAL AND METHODS: Observational, analytical and retrospective study. Information was obtained from the clinical files of pediatric patients with MG from the pediatric neurology service at the Children's Hospital of Morelia, where a total of 15 patients were found, 13 met the inclusion criteria and 2 were excluded.**RESULTS:** The MGJ was observed in 60% in the male sex and 40% in the female, in the prepubertal stage a 1.2: 1 relationship was observed, predominantly the male sex and in the postpubertal stage a 3: 1 ratio with female predominance, fashion was 2 years whereas the median was 6.6 years, according to the Osserman classification the most frequent clinical form was the generalized mild (IIa) in 61%, the most frequent symptoms were: palpebral ptosis, muscular fatigability and hypotonic. The Anti-AchR antibodies were positive in 39%, no alterations were demonstrated in the thymus, the most used treatment was pyridostigmine, steroid and intravenous immunoglobulin, the evolution after the treatment was: asymptomatic in 54% of the patients. **CONCLUSIONS:** MGJ presents equitably in the prepubertal stage in both women and men, however, in the postpubertal stage it is predominantly female, according to the Osserman classification and the form of mild generalized presentation predominates. MGJ is complicated due to the limited tolerability and limited availability in pediatric patients, which continues to be a challenge.

KEYWORDS: *Neuromuscular junction, motor plate, Juvenile myasthenia gravis, Osserman scale, Anti AChR antibodies, pyridostigmine, prednisone, intravenous immunoglobulin.*

I. MARCO TEORICO

I.1 RESEÑA HISTORICA

La miastenia gravis (MG) es una enfermedad autoinmune, de causa desconocida, adquirida, crónica, y que afecta a la unión neuromuscular. Produce debilidad de la musculatura esquelética y tiene, como característica más típica, la fatigabilidad, es decir, el empeoramiento con el ejercicio repetido y la mejoría con el reposo. *Thomas Willis* egresado de la Universidad de Oxford describe con gran precisión en su libro *De anima Brutorum* los síntomas típicos de una miastenia gravis, incluyendo la disartria, disfagia, diplopía y la dificultad respiratoria, anotando el hecho característico de recuperación de la fuerza muscular tras un reposo no muy prolongado. El siguiente es un aparte del texto escrito por *Willis*: *“En estos momentos tengo bajo mi cargo una mujer honesta y prudente que desde hace muchos años sufre una parálisis espuria, que no solo afecta sus extremidades sino también su lengua, de tal manera que durante un rato puede hablar sin molestias y con una intensidad aceptables, pero después de hablar durante un tiempo, de manera apresurada o con ansiedad y se vuelve muda como un pez , para después recuperar su voz en una hora o dos este tipo de parálisis espuria que parece originarse de un defecto, o más bien, de una debilidad de los espíritus animales que de una obstrucción, puede sospecharse que no solamente los espíritus en sí mismos muestran un error sino que en ocasiones la impotencia del movimiento local depende de un fallo en la unión que existe entre la sangre y las fibras motrices”* ⁽¹⁾

Escrito inicialmente en latín, fue traducida al inglés en 1683 por *Samuel Pordage*, pero no fue hasta 1903, doscientos años después, cuando *Guthrie* en 1903, escribió una carta en la revista *The Lancet*, acreditando a *Willis* como el autor de la primera descripción clínica de la enfermedad. Destacan las contribuciones de Sir Samuel Wilks del *“Guy’s Hospital”* de Londres, Wilheim Heinrich Erb de la *“Friederich’s Clinic”* de Heidelberg, y Oppenheim de la *“Westphal’s Clinic”* de Berlín. ⁽²⁾

En 1890, *Shaw*, describe una insuficiencia respiratoria terminal en un paciente afecto de parálisis bulbar sin cambios estructurales en la médula espinal. Lo notable de este caso es que, aunque el paciente murió de insuficiencia respiratoria, fue la primera ocasión en que se utilizó la respiración artificial

como parte del tratamiento de la MG. Este primer paso en el reconocimiento de la fisiopatología, fue confirmado por *German Hoppe* médico norteamericano que trabajó con *Oppenheim* en la “Westphal's Clinic”, y que recopiló todos los casos publicados hasta entonces y realizó un estudio comparativo de los síntomas de la enfermedad. Remarcó que No aparecían alteraciones en los estudios cerebrales y propuso que la debilidad estaba causada por alguna toxina endógena que afectaba a los centros motores. ⁽¹⁾

Friedrich Jolly en 1895 fue quien empleo primero el nombre de miastenia gravis, al que añadió el termino pseudoparalitica para indicar la falta de cambios estructurales en la necropsia. También fue *Jolly* quien demostró que la debilidad podía producirse mediante estimulación farádica repetida del nervio motor y que el musculo “fatigado” aun reaccionaria a la estimulación galvánica de su membrana. ⁽²⁾

Sin embargo, la descripción clínica de la miastenia gravis que hizo *Samuel Goldflan* en 1893, ha sido para muchos autores, el paso más importante en la historia de la MG. Describió todos los síntomas que debían estar presentes y que la diferenciaban de la parálisis de Duchenne (distrofia muscular). Refirió como debían ser los síntomas fluctuantes a lo largo del tiempo, la distribución de los grupos musculares afectados, la ausencia de atrofia o espasmos musculares y la normalidad de los reflejos osteotendinosos durante las crisis. Enfatizó que la mejoría o remisión de los síntomas podía ser espontánea, que la enfermedad en algunos casos podía ser benigna y que debía diferenciarse de la histeria. Por eso la miastenia gravis todavía es conocida como el síndrome de Erb-Goldflan ⁽³⁾

En la Reunión de la Sociedad Berlinesa de Psiquiatría y Neurología de 1899 se aceptó el nombre de **Miastenia Gravis**, propuesto por *Friedrich Jolly*. Más tarde, *Henry Dale* y *Wilhelm Siegmund Feldberg*, demostraron que la Ach se liberaba en las terminales motoras y que su acción era inhibida por la acetilcolinesterasa (AChE). Describieron la fisostigmina, un inhibidor de dicha enzima, producía una mejoría clínica en los pacientes con MG, postulando que la debilidad se debe a una alteración en la función de la placa motora. Sus investigaciones se premiaron con el Nobel en 1936. ⁽⁴⁾

En 1935, *Lindsley*, mediante el estudio electromiográfico, demostró la existencia de una variación anormal en la amplitud de los potenciales motores voluntarios con un ritmo y rango normales. ⁽⁵⁾

La relación entre la miastenia gravis y el timo, no se estableció hasta entrado el siglo XX, aunque *Oppenheim* ya describió en 1899 un tumor tímico en la necropsia de un paciente con MG, posteriormente *Carl Weigert* en 1901, relaciona por primera vez la hiperplasia tímica y las linforragias intramusculares, y creyó que los infiltrados eran metástasis procedentes de un tejido tímico malignizado y por tanto la causa de la MG. *Bell*, en 1917, tras revisar la literatura constató que la mitad de los pacientes con MG presentaban anomalías tímicas. ⁽⁶⁾

En la segunda mitad del siglo XX, empieza a cobrar fuerza la idea de un mecanismo inmunológico subyacente a la MG. *John Simpson*, en 1960, defendió la posibilidad de un componente autoinmune a nivel de la placa motora, apoyándose en la asociación de la MG y otras enfermedades autoinmunes, las alteraciones tímicas, la fluctuación de los síntomas y la existencia de miastenia neonatal transitoria. ⁽⁷⁾

Los primeros tratamientos para la miastenia gravis no aparecieron hasta 1930 y su hallazgo los debemos a dos mujeres. La primera fue la doctora *Harriet Edgeworth*, que padecía miastenia gravis y observo como al tomar efedrina, un derivado de la planta de origen chino *Ma Huang*, por otros motivos médicos, sus síntomas mejoraban. ⁽⁸⁾

En 1934 *Mary Broadfoot Walker* (1888-1974), una médico residente del “*St. Alfege’s Hospital*” en Inglaterra demostró por primera la efectividad de la fisostigmina en el tratamiento de la miastenia. Su trabajo, publicado en la revista *Lancet*, refería el caso de una paciente de 54 años afecta de MG. Dado que los síntomas recordaban a una intoxicación por curare decidió tratar a su paciente con el antídoto del curare, la fisostigmina y tras su uso subcutáneo observó una espectacular aunque breve mejoría de los síntomas. ⁽⁹⁾

En España en 1988, *Ponseti y Fort* del hospital Vall d'Hebron de Barcelona, tratan a 5 pacientes miasténicos con inmunoglobulinas intravenosas y, también por primera vez en España, las utilizan como preparación preoperatoria en sustitución de la plasmaféresis. Desde entonces hasta ahora las investigaciones se han centrado en dilucidar el modo de acción de las inmunoglobulinas en la MG. ⁽¹⁰⁾

Blalock es considerado el pionero en la timectomía moderna. ⁽¹¹⁾ *Geoffrey Keynes* realizó la primera timectomía transesternal en Europa, aunque los primeros resultados no se publicaron hasta 1949, con una serie de 151 pacientes; de los 120 pacientes con miastenia que no tenían timoma y que superaron la operación, el 65% mostró completa o casi completa remisión de los síntomas, pero los resultados eran peores en los pacientes que presentaban timoma. Desde las primeras descripciones hasta ahora han transcurrido más de 200 años. La enfermedad en este tiempo ha cambiado radicalmente, tanto en lo que respecta a la epidemiología, diagnóstico y manejo como, sobre todo, al estado funcional de los pacientes, hasta tal punto que el apelativo de “*gravis*” se puede considerar inapropiado en la mayoría de los casos. ⁽¹²⁾

I.2 EPIDEMIOLOGIA DE MIASTENIA GRAVIS.

La miastenia gravis es la causa más frecuente de los trastornos de la unión neuromuscular. MG es una enfermedad rara. Existe una gran variabilidad en las tasas de incidencia reportadas y las tasas de prevalencia, se basa en varios estudios epidemiológicos realizados principalmente en Europa y Estados Unidos durante los últimos 70 años. *Philips* en 1996 realizó un estudio donde se encontraron 50 tasas de incidencia reportadas en 29 lugares, en uno de los estudios realizados en Virginia, E.U.A, se reportó la incidencia más alta de 14.2 casos por cada 100,000 habitantes, con un intervalo de confianza del 95%, lo que correspondería a 25,922 casos en estados unidos.⁽¹³⁾

En un meta-análisis actual publicado en el 2010 se revisaron 4030 trabajos, de los cuales, solo 55 fueron seleccionados, se revisaron un total de 8033 casos en un periodo de 17 años(1950-2007),35 estudios fueron realizados en Europa ,con la contribución de países escandinavos(9 estudios),del norte de Italia (5 estudios) y de la unión soviética (6 estudios).Solo 35 estudios examinaron la incidencia, en los cuales, las tasas oscilaron entre 1.7 a 21.3 casos por millón de personas por año, existe un rango muy amplio y variable sin embargo en promedio se calculó una incidencia de 5.3 casos por millón de personas por año. La heterogeneidad observada podría explicarse por una serie de factores; ya sea biológicos o técnicos. En 44 estudios se examinó la prevalencia y se estimó en 77.7 casos por millón de habitantes al año. En 7 estudios únicamente se examinó la tasa de mortalidad la cual oscilo entre 0.06 a 0.89 casos por millón de personas al año.⁽¹⁴⁾

Se realizó una revisión sistemática de la incidencia de miastenia gravis en Europa, Tanzania, Hong Kong, Japón, América del Norte, Cuba, Curazao y Aruba, las estimaciones más confiables de incidencias encontradas fueron 30 / 1, 000,000 / año con la mayoría de estudios originados en Europa. La mayoría de los estudios realizaron en una revisión retrospectiva de registros médicos, lo que mejoró la comparabilidad. En este mismo estudio se revisó una incidencia en niños y adolescentes de 0 a 19 años entre 1-5 /1.000.000 / año. Existen Pocos estudios de tasas de incidencia en la población pediátrica.⁽¹⁵⁾

Reportes aislados *in extenso* publicados en revistas indizadas nacionales o internacionales han dado cuenta de algunas de las características de la MG en medios hospitalarios, sobre todo de la capital del país en donde se ha descrito su patogénesis, comorbilidad, tratamiento y pronóstico. ⁽¹⁶⁾

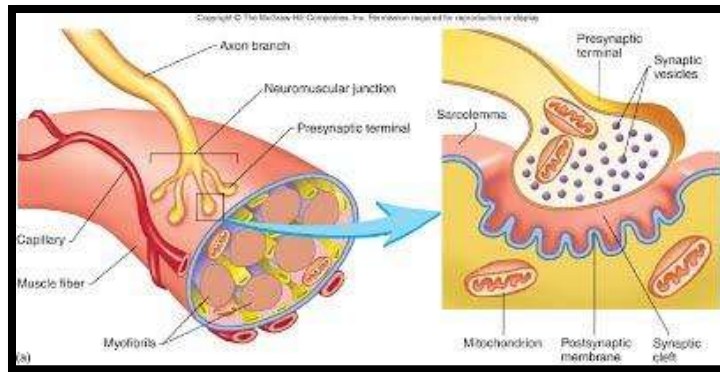
La Miastenia gravis juvenil (MGJ), representa el 11-29% de todos los pacientes con Miastenia Gravis. La miastenia infantil difiere del adulto en su prevalencia de género, gravedad, etiología y elección de las modalidades de tratamiento. ⁽¹⁷⁾ La incidencia es aproximadamente igual durante la etapa prepuberal y postpuberal. Los informes anteriores en relación con mujeres y hombres en el grupo de edad prepuberal (>12años) es 1:1 y en la etapa postpuberal es 4:1(>12años). ⁽¹⁸⁻²⁰⁾

I.3. DEFINICION DE MIASTENIA GRAVIS.

La Miastenia Gravis es la enfermedad autoinmune mejor entendida del sistema nervioso, en donde existen anticuerpos dirigidos contra el AChR en la unión neuromuscular, lo que resulta en debilidad que empeora con la actividad muscular sostenida o repetitiva. ⁽²¹⁾

I.4. LA UNION NEUROMUSCULAR: LA PLACA MOTORA.

La unión neuromuscular o sinapsis neuromuscular, es la unión entre el axón de una neurona (de un nervio motor) y un efector, que en este caso es una fibra muscular. En la unión neuromuscular intervienen las siguientes estructuras: una neurona presináptica (botón presináptico o botón terminal), espacio sináptico (la hendidura sináptica) y una o más células musculares (la célula diana). Esta unión funcional es posible debido a que el músculo es un tejido eléctricamente excitable. El neurotransmisor más frecuente en este tipo de sinapsis es la acetilcolina que tiene sus receptores en la membrana postsináptica ⁽²²⁾, como se muestra en la siguiente imagen:

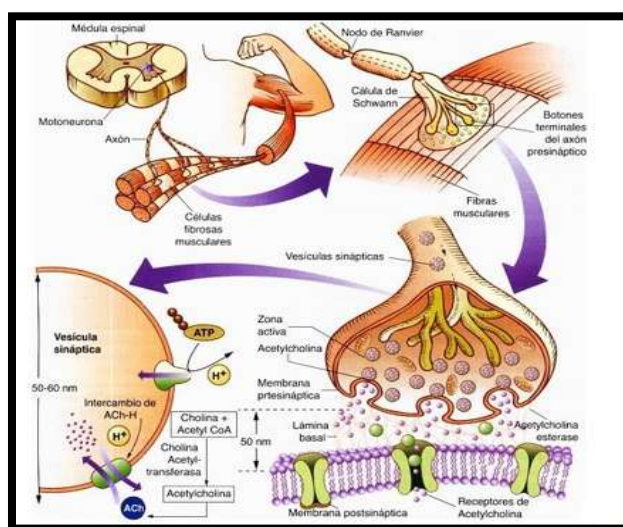


Fuente: <https://sites.google.com/site/trulylocomotion/where-nerve-meets-muscle-the-neuromuscular-junction>.

UNIDAD MOTORA.

Una neurona motora (motoneurona) es la neurona que emite el impulso causante de la contracción de la fibra muscular, es decir, conduce los impulsos del cerebro y la médula espinal hacia los efectores (músculos). La neurona motora y el conjunto de todas las fibras musculares a las que estimula constituyen una unidad motora. Ramas de una misma motoneurona pueden llegar a inervar hasta 500

fibras musculares, sin embargo mientras más fino es el movimiento que debe efectuar el músculo, menor es el tamaño de la unidad motora, existiendo situaciones en que cada fibra nerviosa inerva sólo una fibra muscular ⁽²²⁾. Para que la fibra del músculo esquelético se contraiga, debe aplicársele un estímulo. Los estímulos son liberados por las neuronas. Las neuronas constan de un terminal llamado axón. Este al entrar en el músculo se ramifica en varias terminales axonales. La región de la membrana de la fibra muscular adyacentes a estos terminales recibe el nombre de placa motora. El extremo distal de un terminal axonal contiene muchas vesículas rodeadas de membrana llamadas vesículas sinápticas dentro de las cuales se encuentra un neurotransmisor llamado acetilcolina que se libera en la unión neuromuscular. En la zona de contacto, el terminal axonal forma una dilatación que se aloja en una depresión poco profunda de la superficie de la fibra llamada hendidura sináptica primaria. Cuando el potencial de acción alcanza a la placa motora, el neurotransmisor acetilcolina, contenido en las vesículas sinápticas, se libera y se difunde a través de la hendidura. Este se une a receptores de acetilcolina presentes en la membrana postsináptica, e induce la despolarización del sarcolema. Esta despolarización es transmitida a los tubos T donde provocan la liberación de iones de calcio (Ca^{++}) al retículo sarcoplasmático. Una vez liberados los iones calcio, originan la contracción de las miofibrillas al difundirse entre los filamentos proteicos de actina y miosina ⁽²²⁾, como se muestra en la siguiente imagen:



Síntesis y liberación de la acetilcolina.

Fuente: Chicharro López, J. y Fernández Vaquero, A. Fisiología del ejercicio. Madrid: Ed. Panamericana, 2006

I.4.2 RECEPTORES DE ACETILCOLINA.

El receptor de acetilcolina es una proteína transmembrana formada por: 2 subunidades α idénticas (que constituyen elementos importantes estructurales a los sitios vinculantes con Ach) y 3 subunidades diferentes, denominadas β , γ y δ . En la forma adulta la subunidad gamma es sustituida por la unidad ϵ , que le confiere propiedades cinéticas más rápidas en relación con el canal iónico situado en la parte central del receptor. Algunos músculos de los adultos; en particular los músculos extraoculares, siguen expresando el receptor de Ach embrionario. Existen otras proteínas presinápticas transmembrana, entre ellas la tirosina muscular específica quinasa (MuSK), que es el principal auto antígeno en algunos pacientes con MGJ. La expresión de MuSK en el desarrollo y madurez muscular es similar al receptor de Ach. En el músculo maduro, la proteína MuSK está presente solo en un lugar destacado de la UNM, donde forma parte del receptor para Agrin. La proteína Agrin es una proteína sintetizada por las neuronas motoras y secretada hacia la lámina basal sináptica, la señalización mediada por la interacción Agrin/MuSK desencadena y mantiene la agrupación del receptor de acetilcolina. La Rapsina es una proteína periférica de la membrana expuesta en la superficie citoplasmática de la membrana postsináptica, necesaria para la agrupación del receptor de acetilcolina ⁽²²⁾

I.5 FISIOPATOLOGIA AUTOINMUNE

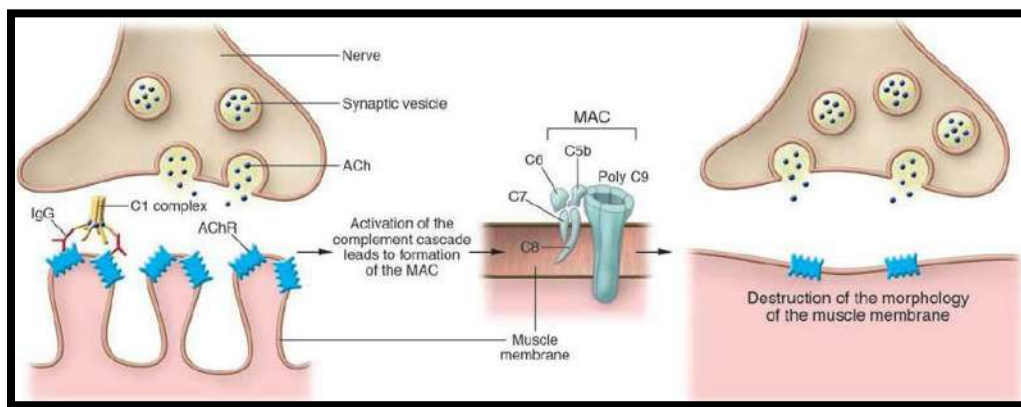
La MG cumple los criterios estrictos de un trastorno autoinmune debido a que cumple con las siguientes características: los anticuerpos están presentes en el lugar de la patología, la unión neuromuscular, la inmunización de animales con el receptor de acetilcolina reproduce la enfermedad y las terapias que eliminan anticuerpos disminuyen la gravedad de los síntomas de la miastenia gravis. ⁽²³⁾

ANTICUERPOS EN LA MIASTENIA GRAVIS

Los anticuerpos contra el receptor de Ach afectan la transmisión neuromuscular por lo menos con 3 mecanismos ⁽²²⁾:

1. Activación del complemento en la UNM.

La unión neuromuscular de los pacientes con MG activa la cascada del complemento y el complejo de ataque a membrana(MAC),produciendo disminución del número de receptores y destrucción de la morfología de la membrana muscular postsináptica.diferentes líneas de evidencia indirecta sugieren que la activación del complemento en la placa neuromuscular podría ser la principal causa de pérdida del receptor de acetilcolina y el fracaso de la transmisión neuromuscular.como se muestra en la siguiente imagen:



Activación del complemento en la UNM. Fuente: Conti-Finne Bm, Milani M, Kaminski H. Myasthenia Gravis: Past, Present And Future. Science In Medicine. 2006 Noviembre; 116(11): P. 2842-2846.

2. Degradación acelerada de los receptores de acetilcolina.

Proceso conocido como: modulación antigénica, que es la capacidad de un anticuerpo para cruzar la barrera, iniciando así, una señal celular que causa la endocitosis acelerada y degradación de los receptores de acetilcolina.

3. Bloqueo funcional de los receptores de acetilcolina.

Los anticuerpos contra el receptor de acetilcolina tienen la propiedad de bloquear el sitio de unión de la acetilcolina. No obstante que esto representa un potente mecanismo, se encuentran pequeñas cantidades y desempeñan un papel menor en la mayoría de los casos.

En el 2001 fueron identificados anticuerpos contra el receptor muscular específico de tirocinasa (MuSKAb) en pacientes con miastenia gravis generalizada seronegativa ⁽²⁴⁾. En los casos donde hay anticuerpos negativos, las pruebas neurofisiológicas y la respuesta al tratamiento asegura el diagnóstico. ⁽²⁵⁾

PAPEL DE LAS MOLECULAS HLA Y LAS CELULAS TCD4 +

Se denomina HLA al complejo de antígeno leucocitario humano, el cual es un grupo de genes implicados en el reconocimiento inmunológico entre las células del sistema inmune. El HLA se encarga de codificar los antígenos de histocompatibilidad, estos a su vez son los responsables de captar fragmentos de péptidos de proteínas extrañas para presentarlas a las células T específicas del antígeno. Existe un papel importante de las moléculas HLA de clase II, que presentan los epítomos del antígeno específico de las células T CD4 +. Los pacientes con MGJ. Al igual que pacientes con otras enfermedades autoinmunes, expresan algunos alelos HLA con mayor frecuencia que la esperada en la población general. Unos productos de genes HLA de clase II, el DR3 y el DW3 se encuentran con frecuencia en pacientes con MGJ. En un estudio realizado en la población mestiza mexicana se demostró con mayor frecuencia el HLA-DR11 en pacientes con MGJ asociada a timoma, lo que sugiere que este alelo podría ser un marcador genético para este subgrupo de pacientes. ⁽²⁶⁾

Las citosinas Th1 pro inflamatorias inducen la expresión de HLA de clase II en el músculo, lo que facilita la presentación de los epítomos del receptor de acetilcolina y aumenta la producción de IFN inducido por las citosinas y sus receptores en el músculo, timo y ganglios linfáticos de pacientes con MGJ. Una disminución en la expresión de citosinas proinflamatorias se correlaciona con menor severidad de los síntomas. ⁽²²⁾

PAPEL DEL TIMO EN MIASTENIA GRAVIS.

Debido al importante papel de los linfocitos en la patogenia de la miastenia gravis, se propuso que el origen de esta respuesta autoinmune se origina en el timo.

El timo es un órgano linfoide central, en el que las células madre de la médula ósea se diferencian en linfocitos T maduros. Una gran proporción de pacientes con miastenia gravis presenta anormalidades en el timo; en general, 70% tiene hiperplasia folicular, 15% tiene timomas y el resto tiene timos histológicamente normales. Los linfocitos en el timo y en sangre periférica al parecer son sensibilizados en la MG, las células mioides similares a las células musculares se encuentran en el timo, por lo que en pacientes con MG se enriquece el tejido tímico de AChR reactivo a células T, esta relación además de otros estímulos causan alteración de la tolerancia inmunológica, que conduce a una respuesta autoinmune. En pacientes jóvenes se observa más frecuentemente hiperplasia, con una razón mujer-hombre de 3 a 1, ésta afecta principalmente la médula del timo, donde se observan centros germinales ubicados en los espacios perivasculares que son similares a los encontrados en los ganglios linfáticos, lo cual indica que en estos timos miasténicos ocurre activación y proliferación de linfocitos B. En pacientes con hiperplasia del timo se han encontrado títulos de anticuerpos contra AchR mayores a los de quienes no tienen hiperplasia. Se ha llegado a concluir, entonces, que el timo en casos de miastenia gravis contiene todos los elementos necesarios y suficientes para montar una respuesta inmune dirigida contra el AChR y que, a la vez, es fuente de células inmunes activadas contra este mismo objetivo que emigran y se siembran en tejidos periféricos. ⁽²⁷⁾

I.6 CUADRO CLINICO.

Los síntomas cardinales incluyen debilidad muscular fatigable, fluctuando y alternando con ptosis, disartria o disfagia y disfunción respiratoria. Puede tener síntomas limitados a los ojos (miastenia ocular) o generalizados. ⁽²⁸⁾

La miastenia se caracteriza por debilidad de la musculatura esquelética y fatiga fácil que puede afectar a los distintos grupos musculares de nuestra anatomía. La debilidad muscular empeora con el ejercicio y mejora con el reposo, existiendo variaciones horarias así como estacionales, pudiendo cursar con brotes de agravación. Los músculos oculares, faciales y bulbares son los más frecuentemente comprometidos por la enfermedad, produciendo síntomas como ptosis palpebral, diplopía, facies amímica, disartria, dificultad para la masticación y deglución, falta de fuerza en brazos y piernas y, en los casos más graves, afección de la musculatura respiratoria con disnea o parada respiratoria. Los

pacientes manifiestan empeoramiento de la debilidad muscular ante infecciones intercurrentes, fiebre, agotamiento físico y cambios emocionales. La debilidad muscular puede mejorar con el frío y empeorar con el calor, cambios térmicos que pueden utilizarse como prueba diagnóstica tanto clínica como electromiográficamente. El dato más característico de la enfermedad es la exacerbación de la debilidad muscular tras el ejercicio físico y la mejoría tras el reposo. En más del 70% de los casos la enfermedad se inicia con afección de la musculatura ocular y en un 20% continúa afectando exclusivamente a los ojos, mientras que en la mayoría de los casos la sintomatología ocular va seguida de nuevos brotes con afección de mayores territorios musculares. Como toda enfermedad autoinmune, en un pequeño número de casos, pueden presentarse remisiones espontáneas. ⁽²⁹⁾

I.6.1 MIASTENIA GRAVIS PEDIATRICA

SINDROMES MIASTENICOS CONGENITOS

Los síndromes miasténicos congénitos (CMS) son un grupo diverso de trastornos genéticos causados por señales anormales transmisión en la placa terminal motora, un contacto sináptico especial entre los axones motores y cada fibra del músculo esquelético. La mayoría de los CMS provienen de defectos moleculares en el receptor de acetilcolina nicotínico muscular, pero también pueden ser causados por mutaciones en proteínas presinápticas, mutaciones en proteínas asociadas con la lámina basal sináptica, defectos en la placa terminal de desarrollo y mantenimiento, o defectos en la glucosilación de proteínas. El diagnóstico específico de algunos CMS puede a veces ser alcanzado por pistas fenotípicas que apuntan al gen mutado. Los niños con CMS a menudo tendrán un familiar que se vea afectado de manera similar. Estos niños presentarán debilidad fatigable, generalmente a una edad muy temprana, y pueden presentarse en la infancia. Los músculos afectados pueden ser solamente oculares, lo que puede conducir a una ptosis fatigable aislada, o todos los músculos esqueléticos pueden estar afectado que conduce a una debilidad más generalizada. ⁽³⁰⁾

MIASTENIA NEONATAL TRANSITORIA

La miastenia neonatal transitoria (TNM) es un trastorno mediado por anticuerpos que difiere de la Miastenia Gravis Juvenil y los síndromes miasténicos congénitos. Esta enfermedad se presenta poco

después del nacimiento en bebés de madres que tienen enfermedades autoinmunes (Miastenia Gravis). Los autoanticuerpos maternos circulantes cruzan la placenta hasta el feto, lo que lleva a un niño afectado después del nacimiento. Hijos de madres que tienen miastenia grave desarrollarán TNM aproximadamente 5-30% de las veces. Los síntomas que pueden presentar son hipotonía generalizada, llanto débil, dificultad respiratoria, mala succión y debilidad muscular extraocular, los síntomas generalmente pueden ser autolimitados aunque en algunos casos pueden requerir apoyo ventilatorio. Los pacientes responden bien al tratamiento con neostigmina e intercambio de plasma. TNM se puede distinguir de CMS mediante la detección de autoanticuerpos, y cuando se demuestra que la enfermedad es transitoria una vez los autoanticuerpos se eliminan del bebé y los síntomas desaparecen. ⁽³¹⁾

MIASTENIA GRAVIS JUVENIL

La Miastenia Gravis Juvenil (MGJ) es un trastorno crónico auto inmune de la transmisión neuromuscular que se manifiesta por fatiga muscular precoz con progresión a la parálisis durante estados de contracción muscular iterativos (movimientos) o sostenidos (posturas). La recuperación de la fuerza muscular ocurre de segundos a minutos después que se interrumpe la contracción muscular. Por lo tanto, los síntomas de fatiga o debilidad muscular son más obvios hacia el final del día. Los músculos extra oculares y elevadores de los párpados tienen más tendencia a la parálisis sin recuperación durante el reposo que los músculos inervados por otros pares craneales y de las extremidades. Las formas de presentación de la MGJ son las que se describen a continuación: generalizadas (47%), ocular (43%) y crisis miasténica (10%). Al cabo de 1-3 años la forma generalizada aumenta al 80%, las formas oculares disminuyen al 20% y las crisis miasténicas, que ocurren solamente en las formas generalizadas, disminuyen al 5%. ⁽³²⁾

- PRESENTACION OCULAR:

Existen anticuerpos circulantes en contra del receptor nicotínico de Ach, estos Acs pueden afectar el receptor de Ach y causar variedad de formas clínicas, entre ellas una de las manifestaciones más frecuentes es la miastenia ocular, de la cual existen algunas hipótesis.

Una de ellas la *hipótesis fisiológica* que menciona diferencias de los músculos extraoculares estructuralmente, las fibras de los músculos extraoculares son más pequeñas y variables en tamaño con más innervación que los músculos de las extremidades. Son los músculos que más paradójicamente pueden ser más resistentes a la fatiga. Hay dos clases amplias de fibras musculares; las *fibras rápidas* (contracción nerviosa) tienen una placa final única y pueden generar un potencial de acción en respuesta a un único estímulo nervioso, constituyen alrededor del 80% de los músculos extraoculares. Las *fibras lentas* (tónicas) tienen múltiples placas terminales y no generan un potencial de acción, más bien muestran contracciones lentas, estos comprenden alrededor del 5% de los músculos extraoculares y son localizados principalmente en la capa adyacente al globo ocular. Comparando las fibras de contracción nerviosa de las extremidades y las fibras de los músculos extraoculares, se observó que estas últimas desarrollaron más tensión en menos tiempo y su frecuencia durante movimientos bruscos puede exceder los 400 Hz, dos veces más que en los músculos de las extremidades. La imagen de asimetría fluctuante de oftalmoplejia externa con ptosis palpebral y cierre ocular débil es característica de la miastenia ocular. A menudo se enseña que la miastenia ocular debería ser considerada como una alteración de la motilidad que respeta la pupila y es una forma atípica de parálisis nerviosa. Patrones combinados de parálisis del músculo elevador del párpado superior y músculo orbicular, son altamente indicativos de miastenia. En una encuesta de pacientes con miastenia ocular el 10% solamente tuvieron ptosis, 90% combinación de ptosis y diplopía, 25% tienen adicionalmente debilidad del músculo orbicular. Al igual que en otras causas de ptosis una caída del párpado puede parecer leve debido a una compensación parcial, la mejoría de la ptosis es un signo relacionado en el cual el levantamiento manual del párpado elimina la necesidad de compensación, causa que el otro ojo aparentemente normal desarrolle ptosis y en realidad la disfunción del párpado es bilateral, esta ptosis que se desarrolló en el segundo ojo se había enmascarado por el aumento compensatorio central de la innervación dirigida, para superar la ptosis más

severa, por lo que se distribuye en ambos ojos, conocido como “*Ley de Hering*”. La diplopía es la segunda manifestación más frecuente de miastenia ocular, se puede desarrollar también afección de los músculos extraoculares, así como, un estrabismo concomitante. Puede desarrollar desde la paresia muscular individual hasta la oftalmoplejia externa total, puede imitar parálisis de nervios periféricos, como parálisis del VI, VII y III par craneal. ⁽³³⁾

Los pacientes pediátricos en particular pueden quejarse de visión doble, particularmente durante una lectura prolongada o en el transcurso del día, algunas veces los niños se pueden presentar a los pediatras por tener dificultad(o por sentirse inseguros) al subir escaleras debido a la diplopía. La ptosis induce a los niños a reclinar su cabeza para poder ver mucho mejor. Alrededor del 50% de los niños con síntomas oculares pueden desarrollar compromiso sistémico o bulbar dentro de los 2 años posteriores al inicio. ⁽³⁴⁾

- PRESENTACION GENERALIZADA

Las formas generalizadas desde el comienzo ocurren entre el 47-50 % de los niños y adolescentes con MGJ. Al comienzo la fatiga se ignora ya que nunca llega al extremo de parálisis generalizada, y el diagnóstico es tardío ya que raramente se piensa en esta condición. Los signos de fatiga y debilidad son más evidentes al final del día. En estadios leves, la afección de los músculos flexores del cuello puede ser la única manifestación de la debilidad generalizada, estos músculos son frecuentemente más débiles que los músculos extensores, aunque cualquier músculo de las extremidades o tronco también pueden estar afectados. En general los músculos de las extremidades superiores son más débiles que los músculos de extremidades inferiores. En las extremidades superiores los músculos; deltoides y los extensores de la muñeca son los más frecuentemente involucrados, en las extremidades inferiores los dorsiflexores del pie son los más afectados, seguidos en frecuencia por los músculos flexores de la cadera, gastronemios y cuádriceps. El diagnóstico es de exclusión. ⁽³²⁾

CRISIS MIASTENICA

La forma de comienzo ocurre entre el 7 y 10% de los pacientes con MGJ, con más frecuencia en los post púberes. La fatiga se manifiesta por disnea durante la actividad que desaparece con el reposo

hasta que se hace persistente en el curso de 12 a 24 horas acompañada de disfagia, disfonía, sudoración, taquicardia y parálisis de las extremidades con incapacidad para caminar e insuficiencia respiratoria. El paciente puede requerir ventilación mecánica y hospitalización en unidad de cuidados intensivos. Para el tratamiento se requiere plasmaféresis y/o gammaglobulina intravenosa así como inhibidor de acetilcolinesterasa. ⁽³²⁾

I.6.2 CLASIFICACION CLINICA

La clasificación clínica propuesta por Osserman 1958, sigue siendo mayoritariamente aceptada y es básicamente la siguiente:

- **Grupo I: Miastenia Ocular.**

Es una forma localizada de la enfermedad, que se caracteriza fundamentalmente por ptosis y diplopía (15–20 % de los pacientes miasténicos).

- **Grupo IIA: Miastenia Generalizada Leve**

De comienzo lento, a menudo ocular, que se extiende gradualmente a musculatura bulbar y esquelética, respetando los músculos respiratorios (30% de los pacientes).

- **Grupo IIB: Miastenia Generalizada Moderada.**

Con mayor afectación de la musculatura esquelética y bulbar que la anterior, respetando los músculos respiratorios (25% de los pacientes).

- **Grupo III: Miastenia Aguda Fulminante.**

Comienzo rápido y con afectación precoz e intensa de la musculatura bulbar, esquelética y respiratoria (15% de los pacientes).

- **Grupo IV: Miastenia Grave Tardía:**

Crónica, con progresión gradual o brusca de los grupos I y II, con un intervalo de al menos dos años del comienzo de los síntomas (10% de los pacientes).

La mayoría de las clasificaciones clínicas vigentes son modificaciones de la clasificación de Osserman, que incluye términos que pueden interpretarse de diferente forma por neurólogos clínicos experimentados, como son “miastenia aguda fulminante” o “miastenia grave tardía”. En general, cualquier clasificación tiene una utilización subjetiva por parte del médico, lo que para unos puede tener una intensidad moderada para otros puede ser severa. Recientemente la “Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of América” ha elaborado una nueva clasificación que se recomienda utilizar internacionalmente con el fin de que los diferentes grupos de pacientes sean uniformes y se pueda evaluar, así mismo, la respuesta a los diferentes tratamientos. ⁽¹⁹⁾Esta clasificación es la siguiente:

A. Tipo I.

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

B. Tipo II

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

- **Ila:** Afecta predominantemente a musculatura axial o de extremidades o ambas. Puede existir afectación menor de la musculatura orofaríngea.

- **Ilb:** Afectación predominante de musculatura orofaríngea, respiratoria o ambas. Puede existir menor o igual afectación de musculatura axial, de extremidades o ambas.

C. Tipo III

Debilidad moderada que afecta a otros músculos además de los oculares. Puede existir debilidad de cualquier gravedad en los músculos oculares.

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

D. Tipo IV

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

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

E. Tipo V

Definida por la intubación con o sin ventilación mecánica, excepto empleada de rutina en el manejo postoperatorio.

I.7 DIAGNOSTICO.

El diagnóstico de MG se basa en las características clínicas (una o más) de las siguientes: la historia típica de fluctuante debilidad muscular, evidencia clínica de fatigabilidad anormal que alivia con el reposo la respuesta a fármacos anticolinesterásicos), alteraciones en la serología y hallazgos electrofisiológicos, además de la exclusión de posibles diagnósticos alternativos. ⁽³⁵⁾

En niños muy pequeños, es particularmente importante distinguir entre miastenia autoinmune y síndromes miasténicos congénitos (CMS), así también las opciones de tratamiento pronóstico y las implicaciones genéticas son muy diferentes. ⁽³⁶⁾

Los pacientes en etapa Prepuberal y postpuberal pueden presentar cuadro clínico muy sugerente y generalmente tienen hasta 90% de anticuerpos AChR positivos en los casos de enfermedad generalizada. El diagnóstico en los niños constituye un desafío particular ya que los síntomas específicos pueden estar o no presentes, los anticuerpos se elevan mínimamente o inclusive pueden estar normales ⁽³⁴⁾

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. Una buena anamnesis debe ser realizada y estar respaldada por un examen neurológico orientado a buscar fatigabilidad con maniobras de ciertos grupos musculares. 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%. ⁽³⁷⁾

En caso de sospecha clínica existen las siguientes pruebas diagnósticas que se describirán a continuación ⁽³⁸⁾:

Serológicas:

- a) Anticuerpos anti receptor de acetilcolina
- b) Anticuerpos anti MuSK

Pruebas terapéuticas:

- a) Test del Edrofonio

Pruebas electrofisiológicas:

- a) Electroestimulación repetitiva
- b) Electromiografía de fibra muscular única.

PRUEBAS SEROLOGICAS.

ANTICUERPOS ANTI-RECEPTOR DE ACETILCOLINA (AChR)

La prueba de anticuerpos contra el receptor de acetilcolina está disponible comercialmente. Tres de los anticuerpos principales de AChR analizados son de: unión, bloqueo y modulación. La presencia de estos auto-anticuerpos es muy importante, ya que, pueden hacer diagnóstico de miastenia gravis en los casos inciertos. En un estudio de pacientes con MGJ encontraron una tasa de positividad de anticuerpos AChR del 72% en los que presentaban síntomas, y 41% en aquellos que presentan síntomas oculares solamente, de estos, los que inicialmente fueron negativos a los AChR, se volvieron positivos hasta el 41% dentro de 2 años posteriores al diagnóstico. ⁽³⁹⁾

Otro estudio retrospectivo más reciente realizado en la universidad del sureste de Texas en E.U.A, durante 20 años se encontró una tasa de positividad de anticuerpos del AChR del 86% en pacientes con MGJ. ⁽²⁰⁾

ANTICUERPOS CONTRA LA PROTEINA KINASA ESPECIFICA MUSCULAR (anti-MuSK)

Los pacientes que son negativos para los anticuerpos AChR se les puede solicitar test para anticuerpos anti-MuSK, que se han encontrado positivos en hasta 40% de todos los pacientes con miastenia gravis autoinmunes. Los niños con anticuerpos anti-MuSK positivos, pueden presentar síntomas más graves, agudos y generalizados, con dificultad respiratoria, similar a lo que ocurre en adultos. ⁽³¹⁾ Sin embargo la positividad de anticuerpos anti-MUSK en MGJ es muy rara. ⁽¹⁸⁾

MAIESTENIA SERONEGATIVA Y OTROS ANTICUERPOS

Mientras que el 80% de los pacientes adultos con miastenia gravis presentan anticuerpos anti-Ach positivos, numerosos estudios han demostrado un alto porcentaje de seronegatividad en los

pacientes pediátricos, sobre todo en la etapa prepuberal o los que presentan miastenia gravis con presentación ocular. ^{(38),(36),(40-44)}

Pacientes que son negativos tanto para anticuerpos AChR como para MuSK, pero que clínicamente tienen miastenia gravis se les llama "doble seronegativo". ⁽³¹⁾

Sin embargo hay otro anticuerpo que se ha encontrado positivo en pacientes doblemente seronegativos, es la proteína-4 de membrana relacionada con receptor de lipoproteína (LRP-4). Pacientes pediátricos puede verse afectado en la miastenia gravis mediada por anti-LRP-4 también. La incidencia de la positividad anti-LRP-4 varía ampliamente de un estudio a otro, probablemente debido a diferentes ensayos utilizados por equipos de investigación. La miastenia gravis asociada a LRP-4 tiende a estar asociado con síntomas leves. ⁽⁴⁵⁾ Otros antígenos potenciales en la unión neuromuscular han sido identificados en los adultos con MG de aparición tardía, pero la relevancia de la población infantil no se ha establecido. ⁽⁴⁶⁾

PRUEBA TERAPEUTICA

PRUEBA DEL TENSILON.

Aplicación intravenosa (IV) de Edrofonio (también conocido como Prueba Tensilón) inhibe la acción de AChE, lo que permite la acetilcolina tener un contacto más prolongado con AChR en la membrana muscular postsináptica. Está indicado desde el 1 año de vida y, debido a los posibles efectos secundarios (aumento salivación, hipotensión, sudoración, náuseas y bradicardia), tiene que realizarse en condiciones de cuidados intensivos dentro de resucitación educada. Los niños deberían tener obvio síntomas clínicos (ptosis, síntomas bulbares); de lo contrario, la interpretación correcta no es posible. También se puede ver en CMS, el Lambert-Eaton, síndrome miasténico, enfermedad de la neurona motora, aneurisma intracraneal, lesiones en el tallo cerebral, tumores del seno cavernoso, fase final enfermedad renal y en enfermedades musculares que afectan los músculos oculares. La dosis óptima del Edrofonio varía entre los pacientes y no puede ser predeterminado. La dosis recomendada es 0.15 mg / kg subcutáneo en recién nacidos e intravenoso en lactantes, precedido mediante una dosis de prueba intravenosa de 0,01 mg / kg y luego sobre los efectos, aumentando dosis de 0,15 mg hasta un máximo de

0.6 mg. En niños mayores de 1 año y con peso corporal debajo de 34 kg la dosis es de 0.5 a 1.0 mg intravenoso inicialmente, posteriormente aumentar la dosis gradual desde 1 mg hasta un máximo de 5 mg (en adolescentes). Debido a los posibles efectos secundarios, no realizamos pruebas de Edrofonio en niños muy pequeños. Aquí, comenzamos con piridostigmina como una dosis oral adaptada a la edad y posteriormente aumentar gradualmente durante el período de varios días. Esta es una buena alternativa en niños muy pequeños. En caso de efecto positivo, hay una mejoría de la debilidad muscular en 30 a 60 minutos. Este régimen puede ser una buena alternativa si el Edrofonio no está disponible. ⁽³⁴⁾ La sensibilidad de este test oscila entre 71.5% a 95% en MG generalizada. ⁽⁴⁷⁾

PRUEBAS ELECTROFISIOLOGICAS

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. ⁽⁴⁸⁾

La estimulación repetitiva o “*prueba de Jolly*” 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. Su sensibilidad para el diagnóstico de la MG generalizada es de 53% a 100% y de 10% a 17% en la MG ocular ⁽⁴⁹⁾, sin embargo, 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. La mayor parte de las máquinas de electromiografía (EMG) tienen software para realizar y analizar el examen SFEMG. Hay 2 métodos para realizarlo; una de ellas es estimulada y el otro es el esfuerzo voluntario. Por lo general los músculos orbiculares de los labios, extensores comunes, o frontal son los más comúnmente probados. Una aguja de una sola fibra o electrodo de aguja concéntrico es insertado en el músculo, y los pares de fibras musculares individuales se identifican de forma selectiva y se registran. El filtro de baja frecuencia y los ajustes de filtro de alta frecuencia se pueden ajustar para aumentar la selectividad de la grabación. El potencial grabado debería ser mayor que 200 μ V en amplitud, y el tiempo

de aumento debe ser menos de 300 microsegundos. Veinte pares de potenciales se recogen del mismo músculo por 3 a 4 inserciones. Cien descargas consecutivas se registran de cada par. La EMGFU estimulada es útil para los niños, los pacientes que no cooperan, pacientes comatosos, y los que tienen temblores. Un fascículo de nervio motor se estimula mediante el uso de un electrodo de aguja monopolar, y la grabación se realiza por EMGFU o una concéntrica. Los valores normales de fluctuación se han determinado para muchos músculos en estudios multicéntricos. El intervalo entre cada fibra es variable y dependerá del músculo estudiado así como de la descarga consecutiva realizada, la variabilidad en el tiempo de transmisión sináptica es debida a cambios en el tiempo de ascenso de los potenciales de la placa terminal por lo que se le llama *jitter neuromuscular*, en los músculos normales es pequeña la cantidad entre la variabilidad, por lo que el rango de *jitter* varía entre 10-50 mm/seg. Ocurriendo fallas en la transmisión o bloqueo de la placa terminal. La electromiografía de fibra muscular única es el examen complementario más sensible para demostrar un defecto en la placa neuromuscular de cualquier etiología, tiene una sensibilidad del 95-99%, sin embargo habrá que mencionarse que no es específica para MGJ. ⁽⁵⁰⁾

En última instancia, MG sigue siendo un diagnóstico clínico, pero los resultados positivos en una o más de estas pruebas apoyarán la impresión clínica. ⁽³⁸⁾

ESTUDIOS DE GABINETE.

Existen estudios complementarios, en los que se destacan los exámenes por imagen, entre ellos, la radiografía de tórax, la tomografía axial computada y/o resonancia magnética de tórax, con el objetivo de descartar timoma. Aunque el timoma en niños es poco frecuente, el tórax debe estudiarse una vez que la MGJ ha sido diagnosticada. ⁽³⁶⁾

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL.

El diagnóstico diferencial de la MGJ es muy amplio, debe de diferenciarse de otras patologías que provocan síntomas similares de debilidad muscular. Pueden subdividirse dependiendo de la forma de presentación clínica ⁽³⁴⁾:

Presentación generalizada:

- Otros desordenes de la unión neuromuscular.

Síndrome de Eaton Lambert

- Neurotóxinas.

Botulismo

Bungarotoxina

- Polirradiculopatías inflamatorias desmielinizantes:

Síndrome de Guillain Barre.

Parálisis por picadura de garrapata

Presentación ocular

- Citopatía mitocondrial
- Distrofia muscular orofaríngea
- Oftalmoplejia crónica progresiva
- Oftalmopatía tiroidea
- Lesiones del tallo cerebral

I.8 TRATAMIENTO.

Hasta ahora, las normas terapéuticas para el tratamiento de JMG han sido adoptadas de pacientes adultos, El tratamiento de elección de la MGJ es etiopatogénico pero desafortunadamente aún no se ha logrado. En el caso de MGJ especialmente el grupo de pacientes prepúberes, muestra en cierta medida diferente curso y presentación de la enfermedad. El régimen de tratamiento depende de la presentación clínica: en caso de síntomas oculares únicamente (ptosis fluctuante, oftalmoplejia, etc.) La terapia consiste en inhibidores de la acetilcolinesterasa, con menos frecuencia esteroides. Muchos pacientes se benefician de terapia con esteroides solamente. Si hay una debilidad muscular generalizada la terapia multimodal incluye inhibidores de acetilcolinesterasa, agentes inmunosupresores e inmunomoduladores, así como tratamiento quirúrgico. ⁽³⁴⁾

INHIBIDORES DE LA ACETILCOLINESTERASA.

Los inhibidores de acetilcolinesterasa normalmente comprenden la primera línea de tratamiento. Aunque algunos pacientes con Miastenia Gravis ocular se pueden manejar con sólo inhibidores de la acetilcolinesterasa, la mayoría de los casos de miastenia gravis generalizada es probable que necesiten otras intervenciones. El uso de inhibidores de la acetilcolinesterasa para la MG se remonta a 1934. Al impedir la degradación de la acetilcolina a nivel de la hendidura sináptica, los inhibidores de acetilcolinesterasa facilitan la transmisión neuromuscular, con mejoría transitoria en la fuerza. La Piridostigmina (Mestinon) se utiliza comúnmente debido a menos efectos secundarios y mayor duración de acción en comparación con la neostigmina (Prostigmine) y cloruro de ambenonio (Mytelase). En niños, la dosis inicial para Piridostigmina es 1 mg / kg cada 4-6 horas. Los adolescentes mayores pueden recibir la dosis para adultos (60 mg, cada 6-8 horas), puede ajustarse basado en la severidad de los síntomas, hasta una dosis máxima recomendada de 7 mg / kg / día. Los efectos secundarios de los inhibidores de acetilcolinesterasa se relacionan con sus efectos muscarínicos, y consisten en: diarrea, calambres abdominales, náuseas, sialorrea, bradicardia e hiperhidrosis. La sobreestimulación nicotínica que lleva a: fasciculaciones musculares, calambres musculares y fatiga lo que sugiere una crisis colinérgica inminente atribuible a una sobredosis de inhibidores de la acetilcolinesterasa. ⁽⁵¹⁾

CORTICOESTEROIDES.

Además del tratamiento sintomático con inhibición de la acetilcolinesterasa, muchos pacientes con MG requieren inmunomodulación con corticosteroides. Mientras que el mecanismo por el que los corticosteroides reducen la disfunción de la unión neuromuscular en MG todavía no está claro, la experiencia clínica ha mostrado que los corticosteroides son eficaces en la reducción de los síntomas de gravedad e inducción de la remisión. En las formas generalizadas leves se recomienda iniciar con inhibidor de acetilcolinesterasa y tratamiento oral con esteroide, en las formas graves con alteración de la deglución y afección bulbar se recomienda iniciar con inmunoglobulina antes que con esteroides. La prednisona o prednisolona es el corticosteroide más comúnmente prescrito en MG, debido, en parte, a su dosificación una vez al día. La dosificación pediátrica inicial es de 0,5 a 1 mg / kg / día, y puede aumentarse a 2 mg / kg/ día, en base a la respuesta inicial máximo 60-80mg por día por 3-6 semanas posteriormente iniciar con días alternos hasta la mejoría de los síntomas. ⁽⁵¹⁾. Cabe señalar que, de 1 a 2 semanas después de la iniciación de la terapia con corticosteroides, puede haber un empeoramiento transitorio, donde pueden producirse síntomas de miastenia; esto se refiere a veces como la *“inmersión de esteroides”* y generalmente se resuelve en pocos días. Los corticosteroides pueden ser usados para inducir la remisión o reducir los síntomas temporalmente, pero el uso de corticosteroides a largo plazo debe ser evitado, particularmente en niños. Los efectos secundarios más comunes, son los relacionados con el uso a largo plazo de corticosteroides que incluyen retraso del crecimiento y déficits en la mineralización ósea. ⁽⁵²⁾

Después del tratamiento se debe monitorear suplementar con vitamina D, además de recomendar una ingesta adecuada de calcio, antes de iniciar el tratamiento con esteroide se recomienda realizar cuantificación de anticuerpos anti-varicela y prueba de tuberculina. En la miastenia gravis ocular el uso de esteroides es controversial, muchos niños en etapa prepuberal demuestran una satisfactoria respuesta con inhibidores de acetilcolinesterasa, en este caso, solo se recomienda dosis baja de esteroide a 0.2-0.5mg/kg/día. ⁽⁵¹⁾

INMUNOGLOBULINA INTRAVENOSA.

La inmunoglobulina intravenosa se ha utilizado para un número de trastornos autoinmunes en los niños, tanto neurológicas y no neurológicos. Es seguro y bien tolerado. ⁽⁵¹⁾

La inmunoglobulina intravenosa es una preparación de un conjunto de inmunoglobulinas de más de 1,000 donantes, purificadas y estabilizadas para administración intravenosa. Su mecanismo primario de acción se cree que es una interferencia en la función de las células T, así como la regulación de la producción de anticuerpos por las células B. Otros mecanismos de acción, como la neutralización de la circulación de anticuerpos e interrupción de la cascada del complemento, también se han propuesto y probablemente contribuyan a su efecto terapéutico en MG. ⁽⁵³⁻⁵⁴⁾

La inmunoglobulina y la plasmaféresis han demostrado eficacia similar en un estudio aleatorizado doble ciego en adultos, la inmunoglobulina mejoró la fuerza entre 14-28 días. ⁽⁵⁵⁻⁵⁶⁾

La dosis más utilizada en niños es 1gr/kg/día por 2 días consecutivos o 0.4gr/kg/día por 5 días, la dosis se puede repetir en 4-6 semanas en tratamiento a largo plazo ⁽¹⁸⁾ ⁽⁵⁷⁾ La mejora más grande se observó en aquellos pacientes con los síntomas de MG más severos en el momento de la infusión de inmunoglobulina, y la mejoría clínica persistió 4 semanas después del tratamiento. La inmunoglobulina intravenosa también se ha utilizado con éxito en MG juvenil, tanto para terapia de mantenimiento como para tratamiento de crisis miasténicas. El uso de inmunoglobulina más algún inmunosupresor es útil en los pacientes positivos para anticuerpos anti-MUSK. ⁽³⁹⁾ Las reacciones adversas frecuentes de la inmunoglobulina intravenosa incluyen molestias menores como: dolor de cabeza o malestar general, que generalmente es autolimitado. Sin embargo, las reacciones adversas más graves, como la meningitis aséptica y el rash también han sido reportadas. Efectos adversos que amenazan la vida, como la tromboembolia, rara vez se ha observado. En casos raros, la deficiencia de IgA puede predisponer a la anafilaxia debido a pequeñas cantidades de IgA presentes en preparaciones de la inmunoglobulina intravenosa. Por esta razón, se recomienda que se obtengan los niveles de IgA antes de iniciar la infusión con inmunoglobulina. ⁽⁵⁸⁾

OTROS TRATAMIENTOS INMUNOSUPRESORES.

En casos refractarios de MG, algunos inmunosupresores ahorradores de esteroides pueden inducir la remisión, al tiempo que evitan el uso de corticosteroides a largo plazo y sus efectos adversos

AZATIOPRINA.

La Azatioprina, un análogo de purina, que interfiere con su producción, así como con la replicación del ADN, se ha utilizado para inducir la remisión a largo plazo en MG. Inhibe la división de células rápida que, en el caso de MG, modula las poblaciones de linfocitos que como resultado produce una disminución de la actividad de la enfermedad. ⁽⁵⁹⁻⁶⁰⁾ La Azatioprina es un tratamiento efectivo también en niños ⁽⁶¹⁻⁶⁴⁾ el inconveniente del tratamiento es que se observa mejoría hasta dentro de 3-12 meses, las dosis utilizadas en pacientes pediátricos se inician a 1mg/kg/día dividido en 2 tomas, seguido de 0.5mg/kg/día en aumento cada 4 semanas hasta una dosis máxima de 2.5mg/kg/días, la duración del tratamiento no establecida, algunos autores sugieren mantener el tratamiento durante 10-12 meses, seguido de un lento retiro de 1mg/kg/día o menos. ⁽⁶⁵⁾ El conteo de leucocitos y las pruebas de funcionamiento hepático deben ser monitorizadas cada semana en el primer mes de tratamiento y después mensualmente. Si la cifra de leucocitos se encuentra en 4×10^9 se debe disminuir la dosis pero si disminuye menos de 3×10^9 se suspende el tratamiento hasta que la cifra sea normal y se reinicia a dosis baja. ⁽⁶⁶⁾

CICLOSPORINA A

La ciclosporina A ejerce su inmunomodulación a través de la inhibición de la activación de las células T. Se considera como tratamiento de segunda línea, hay series de casos pediátricos tratados con ciclosporina A ^{(18) (64) (67-68)}, con evidencia mejoría de 4-12 semanas, la dosis inicial es de 2.5mg/kg/día dividido en 2 dosis, se puede incrementar cada 2 a 3 meses de 0.5mg/kg/día hasta máximo 4mg/kg/día. Los estudios de control recomendados en estos pacientes son niveles de ciclosporina los cuales se deben mantener como mínimo de 100-150nm/ml, además de solicitar hemograma completo, nitrógeno ureico, creatinina y pruebas de funcionamiento hepático. La retirada del fármaco se debe realizar en forma gradual y lenta. ⁽⁶⁹⁾

MICOFENOLATO DE MOFETILO.

El micofenolato de mofetilo inhibe la inosina monofosfato deshidrogenasa, evitando así la síntesis de Guanosina. Su eficacia ha sido evaluada en dos estudios aleatorizados, controlados, que no mostraron ningún beneficio sobre el tratamiento con corticosteroides estándar. Sin embargo, un estudio retrospectivo de 102 pacientes con AChR positivos mostró que el micofenolato de mofetilo permitió a más del 50% de los pacientes tratados, suspender el uso de corticosteroides. La tolerabilidad del micofenolato mofetilo es más limitada por los efectos secundarios gastrointestinales (diarrea), aunque esto da como resultado la interrupción del tratamiento en menos del 10% de los pacientes. Con base en la evidencia disponible, el micofenolato mofetilo puede ser un tratamiento a consideración en casos refractarios de MGJ. ⁽⁷⁰⁾

CICLOFOSFAMIDA.

La ciclofosfamida evita la proliferación celular rápida en forma no selectiva, a través del enlace cruzado de los ácidos nucleicos y prevención de la replicación del ADN. En pacientes adultos con MG, se ha observado que la ciclofosfamida induce remisión clínica a largo plazo, pero raramente permanente. En general, está bien tolerado, los efectos adversos, aunque raros, son graves, tales como: pancitopenia con sepsis, entre otros, han sido reportados. Éste agente también se puede considerar en casos de MGJ severa con mala respuesta al tratamiento inicial. ⁽⁷¹⁾

RITUXIMAB.

El Rituximab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el antígeno CD20 de los linfocitos B maduros. Se cree que ejerce sus efectos inmunomoduladores a través de varios mecanismos, incluyendo uno mediado por complemento y citotoxicidad dependiente de anticuerpos, y se usó inicialmente con éxito en los linfomas de células B foliculares. ⁽⁷²⁻⁷³⁾

En informes de casos y series publicados, se ha informado que Rituximab logra mejoría clínica sostenida e incluso remisión en adultos y niños con MG refractaria; estos incluyen los pacientes con

anticuerpos positivos (AChR y / o MuSK) y pacientes seronegativos. Con base en estos informes, el uso de Rituximab puede ser considerado en casos severos que no responden a la terapia médica inicial, y especialmente cuando los pacientes son anti-MuSK positivos. ⁽⁷⁴⁻⁷⁷⁾

TRATAMIENTO QUIRURGICO

Se han encontrado timomas en 10 a 15% de los pacientes MG adultos, pero el diagnóstico de timomas en la población pediátrica es raro. ^(78,79) Sin embargo, se ha encontrado hiperplasia del timo en hasta el 89% de los pacientes pediátricos con MG en un estudio retrospectivo. ⁽⁸⁰⁾ En series grandes de casos, También se ha observado que la mejoría clínica ocurre en la mayoría de los pacientes con MGJ que se someten a timectomía, incluso en ausencia de un timoma. ⁽²⁰⁾⁽⁸¹⁻⁸⁵⁾ Esta mejora clínica es lenta, ocurre durante meses o incluso años después eliminación del timo y conduce a la remisión completa en hasta la mitad de los pacientes. La timectomía está indicada en todos pacientes con evidencia de imágenes de timoma, pero su uso en MGJ con timoma negativo requiere estudio adicional. La técnica de toracoscopia vs la técnica abierta, ambas han informado resultados similares con un perfil de seguridad confiable. ⁽⁶²⁾ Se requiere más información para desarrollar un consenso sobre el papel y el momento de la timectomía en MGJ. La mayor parte de la información disponible apoya la timectomía. En pacientes seropositivos, tras equilibrar los riesgos individuales.

I.9 PRONÓSTICO.

El curso natural a largo plazo de la miastenia gravis es muy variable. La debilidad máxima ocurre dentro de los dos años iniciales en 70% de los pacientes. La remisión espontánea a largo plazo ocurre en aproximadamente 10 a 15%, casi siempre en el primer o segundo año de la enfermedad. La mayoría de los pacientes con miastenia gravis desarrollan progresión de los síntomas clínicos durante los 2 o 3 años iniciales. ⁽²¹⁾

En dos series de casos limitadas a niños con un diagnóstico de MG ocular, las tasas de resolución de los síntomas fueron 24 y 19%, respectivamente. En estas dos series de casos, las tasas de progresión a MG generalizada fueron 23 y 0%, respectivamente. ⁽⁸⁶⁻⁸⁷⁾

La gran variabilidad en los resultados disponibles en la literatura puede hacer el asesoramiento de pacientes con MGJ difícil. Una vez que se establece el diagnóstico de MGJ, una estrecha vigilancia e identificación temprana de la enfermedad, Además de prevenir la progresión, es críticamente importante para prevenir las exacerbaciones. ⁽⁴⁾⁽⁵²⁾

II.PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La Miastenia Gravis Juvenil es la enfermedad más común dentro del grupo de entidades que afectan la unión neuromuscular a nivel mundial. El diagnóstico en los niños constituye un desafío particular ya que los síntomas específicos pueden estar o no presentes, y los estudios auxiliares pueden estar mínimamente alterados o inclusive ser normales. No se cuenta con estudios en edad pediátrica en México y existe poca literatura sobre MGJ en este grupo de edad. Por lo que el siguiente proyecto pretende dar respuesta a las siguientes interrogantes:

1. ¿Cuál es la incidencia de Miastenia Gravis por edad, sexo y tipo de presentación en los niños del Hospital Infantil de Morelia del periodo enero 2012-junio 2018?
2. ¿Cuáles son las principales manifestaciones clínicas, alteraciones de laboratorio e imagen en los niños estudiados?
3. ¿Qué tratamiento se empleó en los pacientes y cuál fue la evolución de los casos estudiados?

III. JUSTIFICACION.

La incidencia mundial actual de miastenia gravis (MG) se estimó en 5.3 por millones de personas por año en E.U.A. En México se desconoce la incidencia y prevalencia real de este padecimiento, existen pocos estudios sobre la incidencia de pacientes con miastenia gravis en población pediátrica. La MGJ es un trastorno poco frecuente de la infancia, pero su incidencia y prevalencia varía geográficamente, muestra características distintivas clínicamente en comparación con los adultos, el diagnóstico sobre todo en niños pequeños constituye un desafío para el pediatra y neuropediatra. Debido a las opciones terapéuticas existentes, el diagnóstico temprano es extremadamente importante para comenzar una terapia apropiada y prevenir el progreso adicional de la debilidad muscular, así como, lograr una remisión completa de los síntomas. Un plan de tratamiento individual ser elegido para cada niño, debido a la variedad de la forma de presentación clínica, el Hospital Infantil cuenta con un equipo de neurólogos pediatras que se encargan del diagnóstico y tratamiento de estos pacientes, debido a esto la evolución de estos pacientes mejora, por lo tanto los resultados esperados permitirán tener información confiable que contribuya a la detección, diagnóstico y tratamiento de los pacientes con miastenia gravis en la población pediátrica en el estado de Michoacán.

IV OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Analizar la experiencia del Hospital Infantil de Morelia en la atención en niños con Miastenia Gravis Juvenil y proponer un protocolo de diagnóstico.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

1. Determinar la incidencia de Miastenia Gravis por edad, sexo y tipo en los niños del Hospital Infantil de Morelia en el periodo 2012-junio 2018.
2. Identificar las principales manifestaciones clínicas, alteraciones de laboratorio e imagen en los niños estudiados.
3. Describir el tratamiento y la evolución de los casos estudiados.
4. Diseñar una propuesta de protocolo diagnóstico del niño con Miastenia Gravis Juvenil.

V. HIPOTESIS.

La forma de presentación clínica más frecuente de Miastenia Gravis Juvenil en el Hospital Infantil de Morelia “Eva Sámano de López Mateos”, es la ocular, el grupo de edad más frecuentemente afectado son los postpúberes, con una evolución favorable posterior al tratamiento empleado y resultados similares a la literatura médica.

VI MATERIAL Y METODOS.

TIPO DE ESTUDIO:

Observacional, analítico y retrospectivo.

UNIVERSO DE ESTUDIO:

Todos los pacientes pediátricos diagnosticados con miastenia gravis en el servicio de neurología pediátrica del Hospital Infantil de Morelia.

DEFINICIÓN DE LAS UNIDADES DE OBSERVACIÓN:

Se obtuvo información de los expedientes clínicos de los pacientes pediátricos con Miastenia Gravis del servicio de neurología pediátrica en el Hospital Infantil de Morelia durante el periodo enero del 2015-septiembre 2018.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes diagnosticados con Miastenia Gravis Juvenil y que sean tratados en el servicio de neurología pediátrica del Hospital Infantil de Morelia

CRITERIO DE EXCLUSIÓN

Expedientes no encontrados

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Pacientes que no cumplen con el diagnóstico de Miastenia Gravis Juvenil.

DEFINICION DE VARIABLES.

VARIABLE	DEFINICION	TIPO	OPERALIZACION
Edad	Tiempo de vida desde el nacimiento	Cuantitativa continua	Meses
Sexo	Característica que distingue entre hombre y mujer.	Cualitativa nominal	Masculino Femenino
Clasificación	Escala para evaluar el grado de severidad de la Miastenia Gravis Juvenil al momento del diagnostico	Cualitativa ordinal	Clasificación de Osseman al momento del diagnóstico I: Miastenia ocular IIa: Miastenia generalizada leve IIb: Miastenia generalizada moderada III: Miastenia aguda fulminante IV: Miastenia Gravis tardía
ptosis	Caída del parpado	Cualitativa nominal	0=ausente 1= unilateral 2=bilateral
Diplopía	Visión doble	Cualitativa nominal	0=ausente 1=unilateral 2=bilateral
Disartria	Dificultad para la articulación de palabras	Cualitativa nominal	0= ausente 1= presente
Disfagia	Dificultad para la deglución	Cualitativa nominal	0= ausente 1= presente
Dificultad respiratoria	Sensación de incomodidad por dificultad al respirar.	Cualitativa nominal	0= ausente 1= presente
Hipotonía	Tono muscular inferior al normal	Cualitativa nominal	0= ausente 1= presente
Debilidad facial	Debilidad de los músculos de la expresión facial	Cualitativa nominal	0= ausente 1= presente
Fatigabilidad muscular	Imposibilidad de generar una fuerza requerida por falla de la unión neuromuscular	Cualitativa nominal	0= ausente 1= presente
Anticuerpos contra receptor de Ach	Estudio neurofisiológico que registra un potencial de acción en el que hay decremento en la respuesta eléctrica mayor	Cualitativa nominal	0= negativa 1= positiva 2=no se realizó

	al 10% de la basal		
Prueba del hielo	Corrección de la debilidad al aplicar hielo sobre el músculo afectado del paciente	Cualitativa nominal	0= negativa 1= positiva 2=no se realizó
Prueba de estimulación repetitiva(PER)	Estudio neurofisiológico que registra un potencial de acción en el que hay decremento en la respuesta eléctrica mayor al 10% de la basal	Cualitativa nominal	0= negativa 1= positiva 2=no se realizó
TAC de tórax	Estudio para determinar la existencia de timoma	Cualitativa nominal	0=negativa 1=positiva 2=no se realizo
tratamiento	Manejo farmacológico en los paciente que son diagnosticados con miastenia gravis juvenil	Cualitativa ordinal	0= ninguno 1= piridostigmina 2= esteroide 3= gammaglobulina 4= piridostigmina + esteroide 5=piridostigmina + esteroide + gammaglobulina 6= otros (especificar)
Tiempo de seguimiento	Duración del seguimiento de la enfermedad expresada en meses	Cuantitativa continua	meses
Evolución de la enfermedad aplicando la escala de MGFA	Clasificación de la Fundación Americana de Miastenia Gravis para valorar respuesta al tratamiento	Cualitativa ordinal	1=asintomático 2=mejoría parcial 3= sin cambios 4= empeoramiento 5= abandono el tratamiento 6=muerte

SELECCIÓN DE FUENTES, METODOS, TECNICAS Y PROCEDIMIENTOS DE RECOLECCION DE INFORMACION.

La recolección de datos se realizó de los expedientes clínicos de los pacientes que reciben atención por parte del servicio de neurología pediátrica.

La captura de los datos se realizó de acuerdo con el formato que se encuentra en el anexo.

ANALISIS ESTADISTICO.

Se analizaron los datos por medio de estadística descriptiva, así mismo se elaboran cuadros y graficas con las variables estudiadas. La información registrada en el formato de captación de datos se procesó en el programa...

El contenido de este trabajo de investigación se ordenó y escribió en el programa Microsoft Word 2013. Se realizó estadística descriptiva para análisis de frecuencia en números absolutos y porcentajes.

ASPECTOS ETICOS.

El estudio se llevó a cabo con apego a la normativa y ética establecida para la investigación clínica en la Ley General de Salud [LGS. 1997] en materia de investigación; así como tuvo el apego a lo establecido en los principios bioéticos de la asociación médica mundial, cumpliendo con los principios de la Declaración de Helsinki y sus actualizaciones. Con respecto a la confidencialidad de los pacientes.

Se consideró como estudio sin riesgo, según el artículo 17, incisos I, II y III, además del artículo 65 de la Ley general de salud en materia de investigación para la salud

Durante todo el estudio la información se manejó de manera confidencial y no se mencionó nombre ni datos personales de los pacientes.

ORGANIZACIÓN DE LA INVESTIGACION

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD/MES	MAYO	JUNIO	JULIO	AGOSTO	SEPTIEMBRE	OCTUBRE	NOVIEMBRE	DICIEMBRE	ENERO	FEBRERO
Diseño del protocolo										
Revisión bibliográfica										
Recolección de datos										
Análisis de datos										
Presentación de resultados										
Examen de tesis										

RECURSOS HUMANOS:

Dr. Joel Fernando Mendoza Cruz, responsable de dirigir la tesis y apoyar en el conocimiento de miastenia gravis en la población pediátrica como médico subespecialista en el servicio de neurología pediátrica.

Dr. José Luis Martínez Toledo coordinador de investigación quien apoyo la asesoría metodológica del diseño de protocolo de investigación y análisis de resultados.

Dra. Karla Natalia Álvarez Ochoa responsable de la realización de la tesis, capturar información, procesar y mostrar resultados.

RECURSOS MATERIALES:

Se contó con los expedientes del archivo de los pacientes con Miastenia Gravis del Hospital Infantil de Morelia "Eva Sámano de López Mateos, computadora personal de la tesista, copias del formato de recolección para registrar la información de los pacientes.

PRESUPUESTO:

Contará a cargo de la tesista.

PLAN DE ESTUDIO Y PUBLICACION DE RESULTADOS:

Los resultados se darán a conocer en modalidad de tesis, se presentara en las jornadas de médicos residentes y exresidentes del Hospital Infantil "Eva Sámano de López Mateos en enero del 2019.

VII RESULTADOS

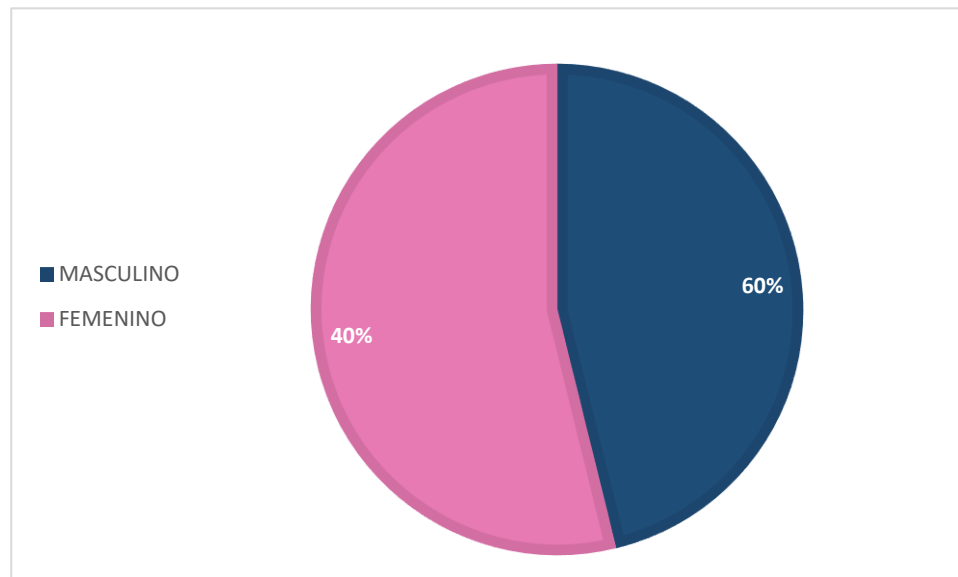
Se revisaron las hojas de consulta externa del servicio de neurología durante 6 años(2012-septiembre 2018),identificándose un total de 15 pacientes entre las edades de 1 a 18 años de edad, que contaban con el diagnóstico de miastenia gravis juvenil y que se encontraban en seguimiento en la consulta externa de neurología pediátrica el hospital infantil de Morelia, de los cuales 2 pacientes se excluyeron del estudio debido a que no se encontraron los expedientes, por lo tanto, solo se incluyeron 13 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión.

Con respecto al sexo 6 pacientes fueron masculinos y 9 del sexo femenino, correspondiendo al 40% y 60% respectivamente, con lo cual se observó un predominio en el sexo femenino con una relación 1.5:1 con respecto al masculino como se muestra en la tabla y figura 1.

Tabla 1. Distribución de los casos de Miastenia Gravis Juvenil por género.

Genero	Frecuencia	Porcentaje
MASCULINO	6	40%
FEMENINO	9	60%
Total	13	100%

Figura 1. Distribución de los casos de Miastenia Gravis Juvenil por género.



Con respecto a la relación por grupo de edad ,en la etapa prepuberal se encontraron 5 pacientes de sexo masculino(55%) y 4 pacientes del sexo femenino(45%), con una relación de 1.2:1,como se muestra en la tabla 2 y la figura 2. En la etapa postpuberal (mayor a 12 años) se registró 1 paciente masculino (25%) y 3 pacientes femeninos (75%) con una relación 3:1 en la tabla 2 y figura 3.

Tabla 2.Predominio de genero por grupo de edad.

GRUPO DE EDAD	SEXO DE LOS PACIENTES	
	MASCULINO	FEMENINO
PREPUBER	5 (55%)	4 (45%)
POSTPUBER	1 (25%)	3 (75%)
Total	6	7

Figura 2.distribucion de género en la etapa prepuberal

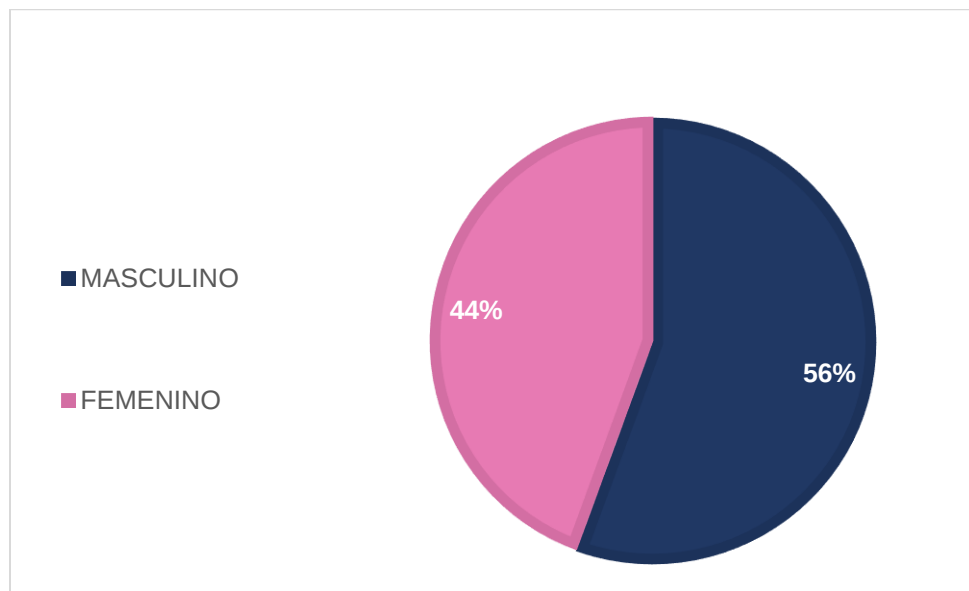
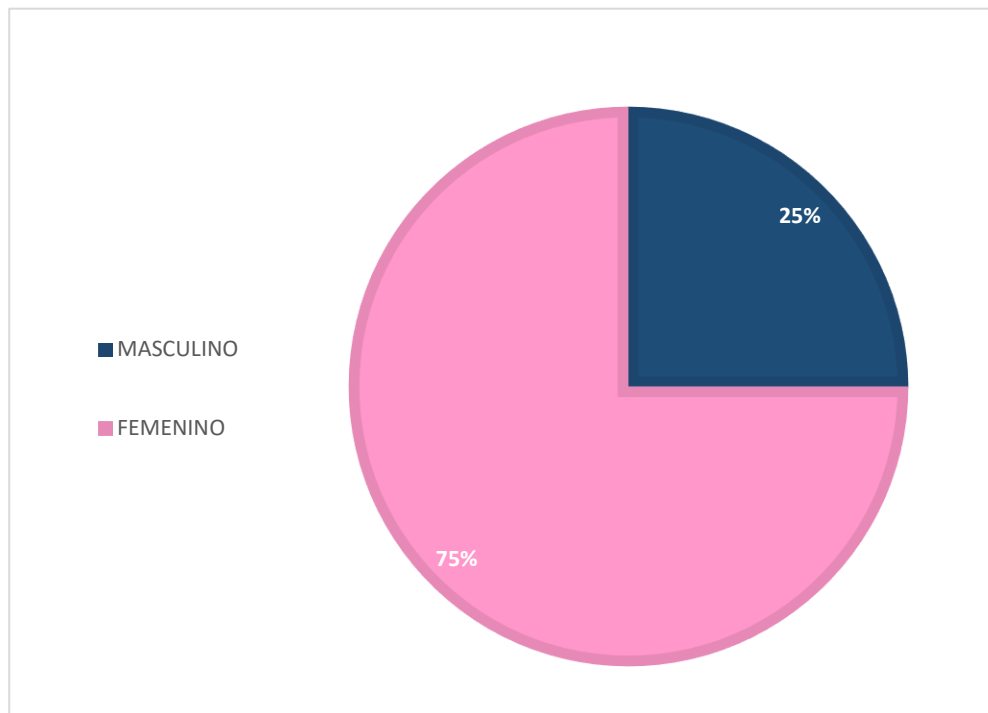


Figura 3.distribucion de género en la etapa postpuberal.

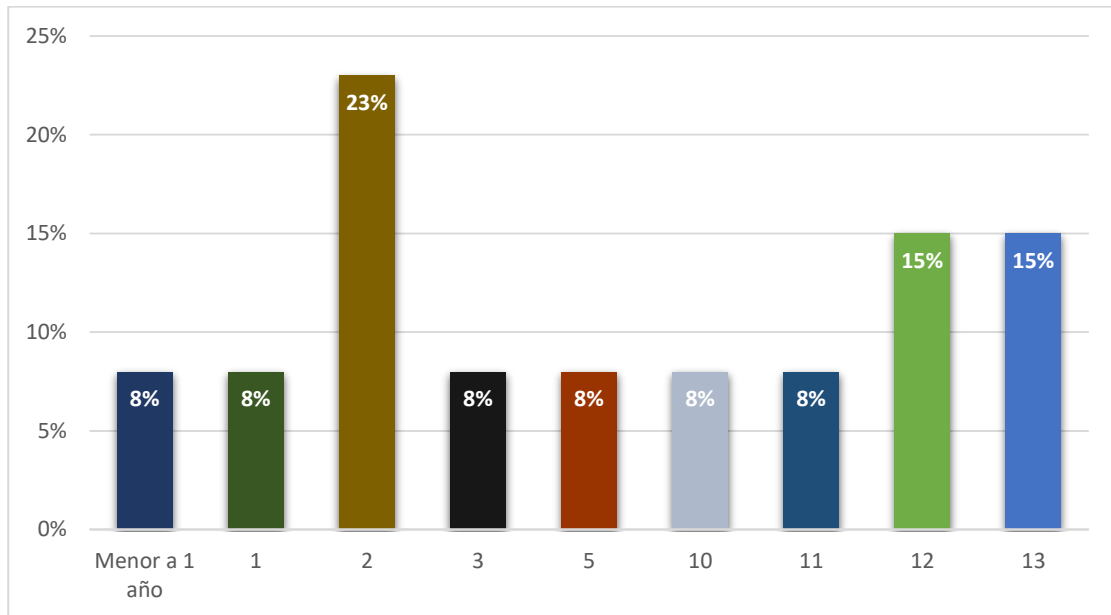


De acuerdo a la edad de diagnóstico de los pacientes estudiados, el promedio es de 6.6 años, con una mediana de 5, moda de 2 y una desviación estándar de 5.1, el rango de edad tiene una mínima de 10 meses y máxima de 13 años, siendo los pacientes púberes los que predominan como se observa en la tabla 3 y figura 4.

Tabla 3.Distribucion de pacientes por edad.

Edad de los pacientes en años cumplidos	Frecuencia	Porcentaje
Menor a 1 año	1	8%
1	1	8%
2	3	23%
3	1	8%
5	1	8%
10	1	8%
11	1	8%
12	2	15%
13	2	15%

Figura 4. Distribución de pacientes por edad.

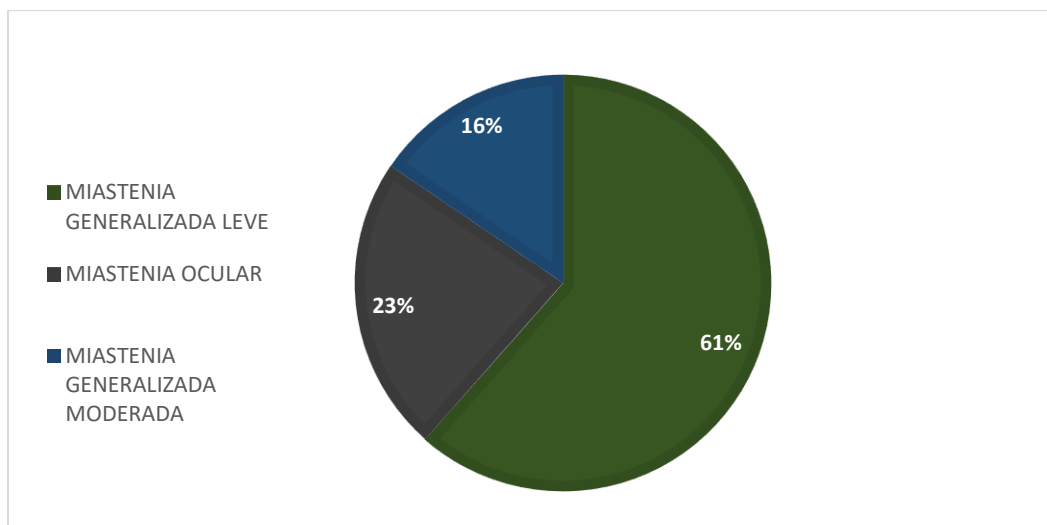


De acuerdo a la presentación clínica al momento del diagnóstico se observó la siguiente distribución: 10 pacientes presentaron forma generalizada (77%) y 3 presentaron la forma ocular (23%). De acuerdo con la clasificación de Osserman: 8 pacientes (61%) presentaron Miastenia Generalizada Leve, 3 pacientes (23%) tuvieron presentación ocular, y 2 pacientes (15%) presentaron Miastenia Generalizada Moderada, como se observa en la tabla 4 y figura 5.

Tabla 4. Clasificación de Osseman al momento del diagnóstico en los pacientes estudiados.

Clasificación de Osseman	Frecuencia	Porcentaje
MIASTENIA GENERALIZADA LEVE (IIa)	8	61%
MIASTENIA OCULAR(I)	3	23%
MIASTENIA GENERALIZADA MODERADA(IIb)	2	15%

Figura 5. Distribución de los casos estudiados según la clasificación de Osseman.

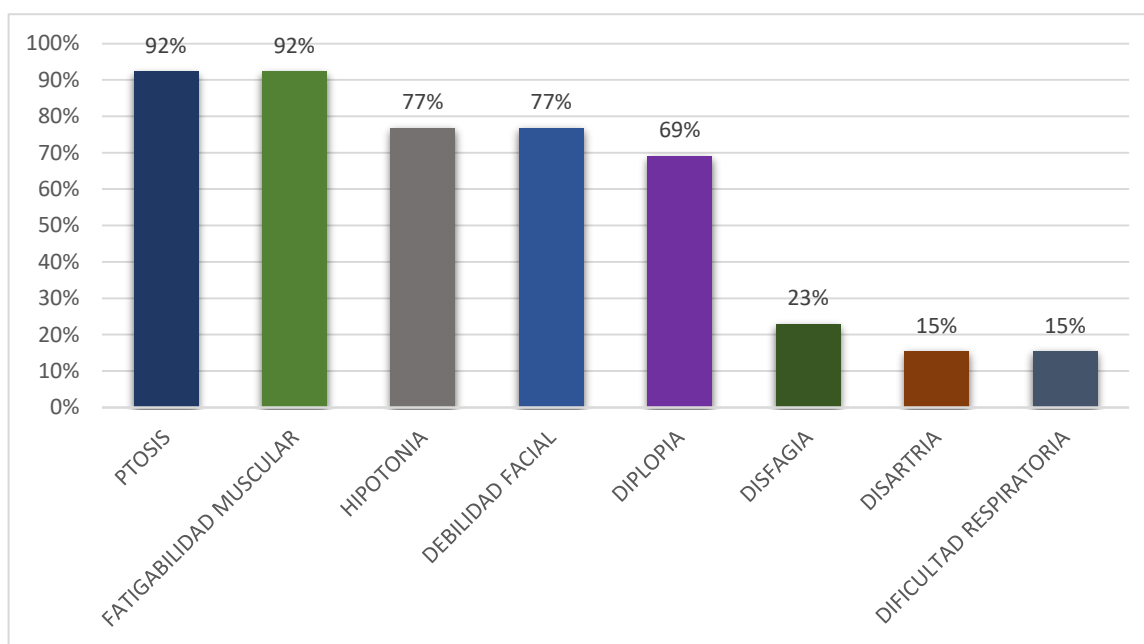


Con respecto a las manifestaciones clínicas de los pacientes estudiados, tenemos que la ptosis palpebral y la fatigabilidad muscular se presentó en 12 pacientes(92%),hipotonía y debilidad facial se presentó en 10 pacientes(77%),diplopía en 9 pacientes(70%),disfagia en 3 pacientes(23%),disartria y dificultad respiratoria solo 2 pacientes(15%),como se muestra en la tabla 5 y figura 6.

Tabla 5. Manifestaciones clínicas observadas en los casos estudiados.

MANIFESTACIONES CLINICAS	FRECUENCIA	PORCENTAJE
PTOSIS	12	92%
FATIGABILIDAD MUSCULAR	12	92%
HIPOTONIA	10	77%
DEBILIDAD FACIAL	10	77%
DIPLOPIA	9	70%
DISFAGIA	3	23%
DISARTRIA	2	15%
DIFICULTAD RESPIRATORIA	2	15%

Figura 6. Manifestaciones clínicas más comunes encontradas en los pacientes estudiados.

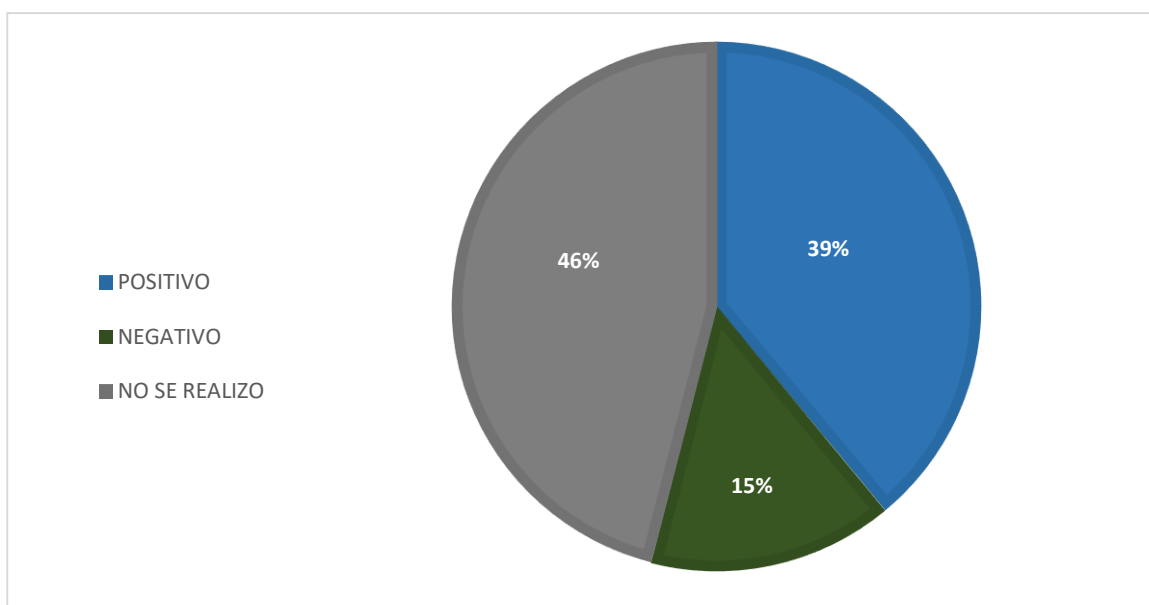


La prueba del hielo solo se le realizó a 3 pacientes (23%) y resultó ser positiva en todos los casos (100%), en cuanto a las otras pruebas clínicas encontramos que se le realizó determinación de anticuerpos contra receptor de acetilcolina a 7 pacientes (53.8%), de los cuales 5 pacientes fueron positivos (39%), negativo en 2 pacientes (15%) y no se le realizó la prueba a 6 pacientes (46%), como se muestra en la tabla 6 y figura 7.

Tabla 6. Determinación de anticuerpos contra el receptor de acetilcolina

Resultado	Frecuencia	Porcentaje
POSITIVO	5	39%
NEGATIVO	2	15%
NO SE REALIZO	6	46%

Figura 7. Determinación de anticuerpos contra receptor de acetilcolina



En cuanto a los estudios electrofisiológicos se realizó la prueba de estimulación repetitiva solo a 1 de los pacientes (8%) resultando negativa, mientras que al resto no se les solicitó (92.3%), en cuanto a los estudios de gabinete se solicitó radiografía de tórax a 11 pacientes (85%), la TAC de tórax solo a 2 pacientes (15%) encontrándose sin afección a tórax en el 100% de los casos, como se muestra en la tabla 8.

Tabla 8. Estudios de gabinete solicitados en los pacientes con miastenia gravis juvenil

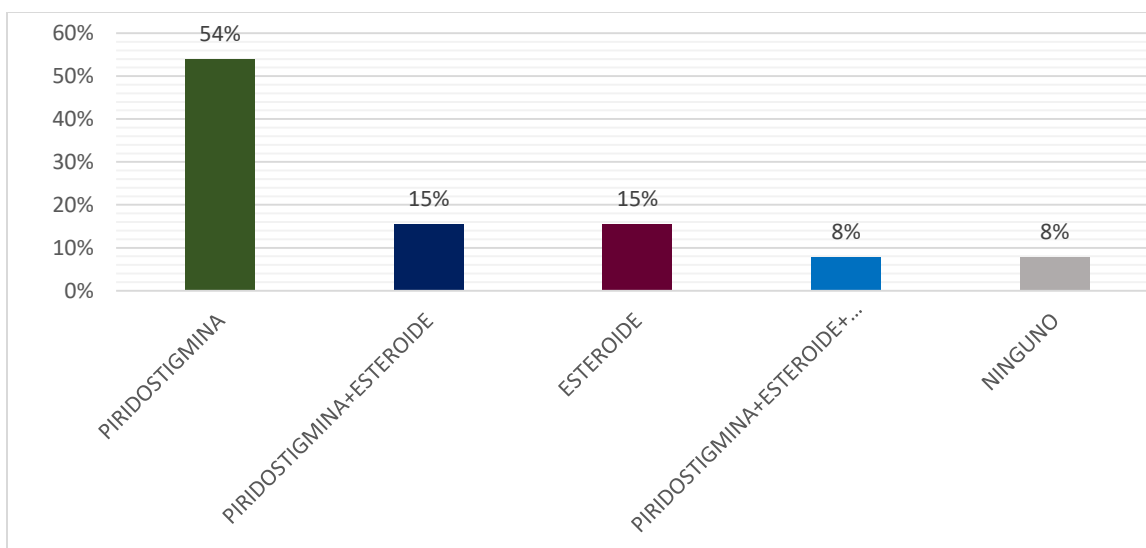
ESTUDIOS DE GABINETE	Frecuencia	Porcentaje
RADIOGRAFIA DE TORAX	11	85%
TAC DE TORAX	2	15%

En cuanto al tratamiento los más utilizados fueron: piridostigmina en 7 pacientes (54%), esteroide únicamente se utilizó en 2 pacientes (15%), la combinación de esteroide y piridostigmina en 2 pacientes (15%), el esquema con piridostigmina, esteroide e inmunoglobulina solo se utilizó en 1 paciente (8%) y ningún tratamiento en 1 paciente (8%), como se muestra en la tabla 9 y figura 8.

Tabla 9. Esquema de tratamiento utilizado en los pacientes estudiados.

Esquema de tratamiento	Frecuencia	Porcentaje
PIRIDOSTIGMINA	7	54%
ESTEROIDE	2	15%
PIRIDOSTIGMINA+ESTEROIDE	2	15%
PIRIDOSTIGMINA+ESTEROIDE+GAMAGLOBULINA	1	8%
NINGUNO	1	8%

Figura 8.Tratamiento utilizado en los pacientes estudiados.

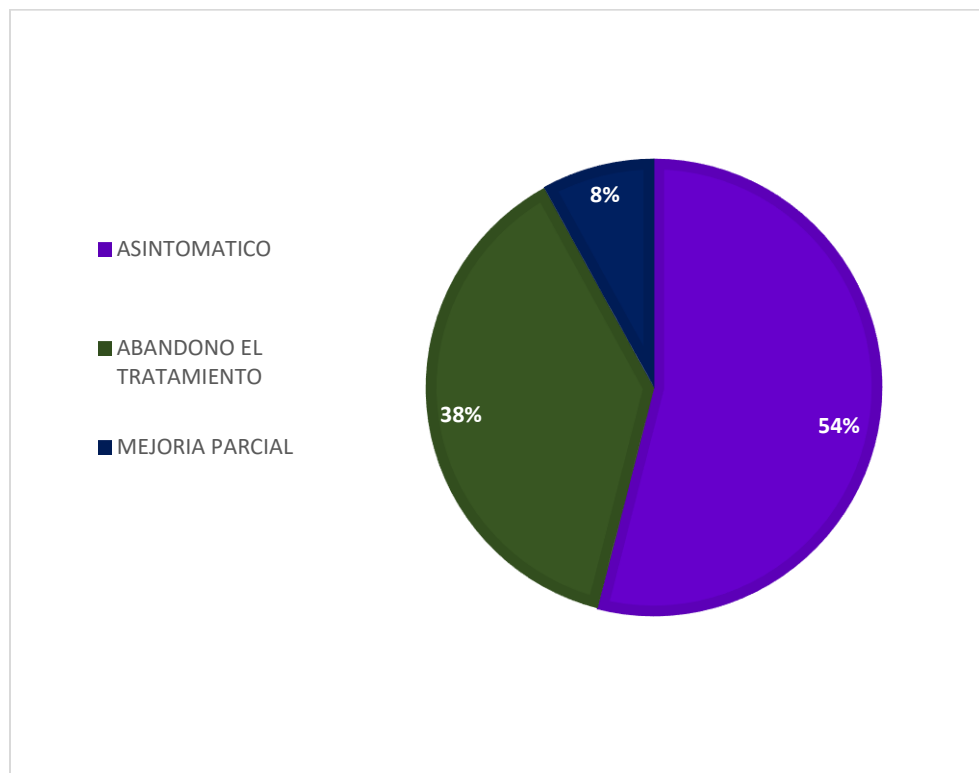


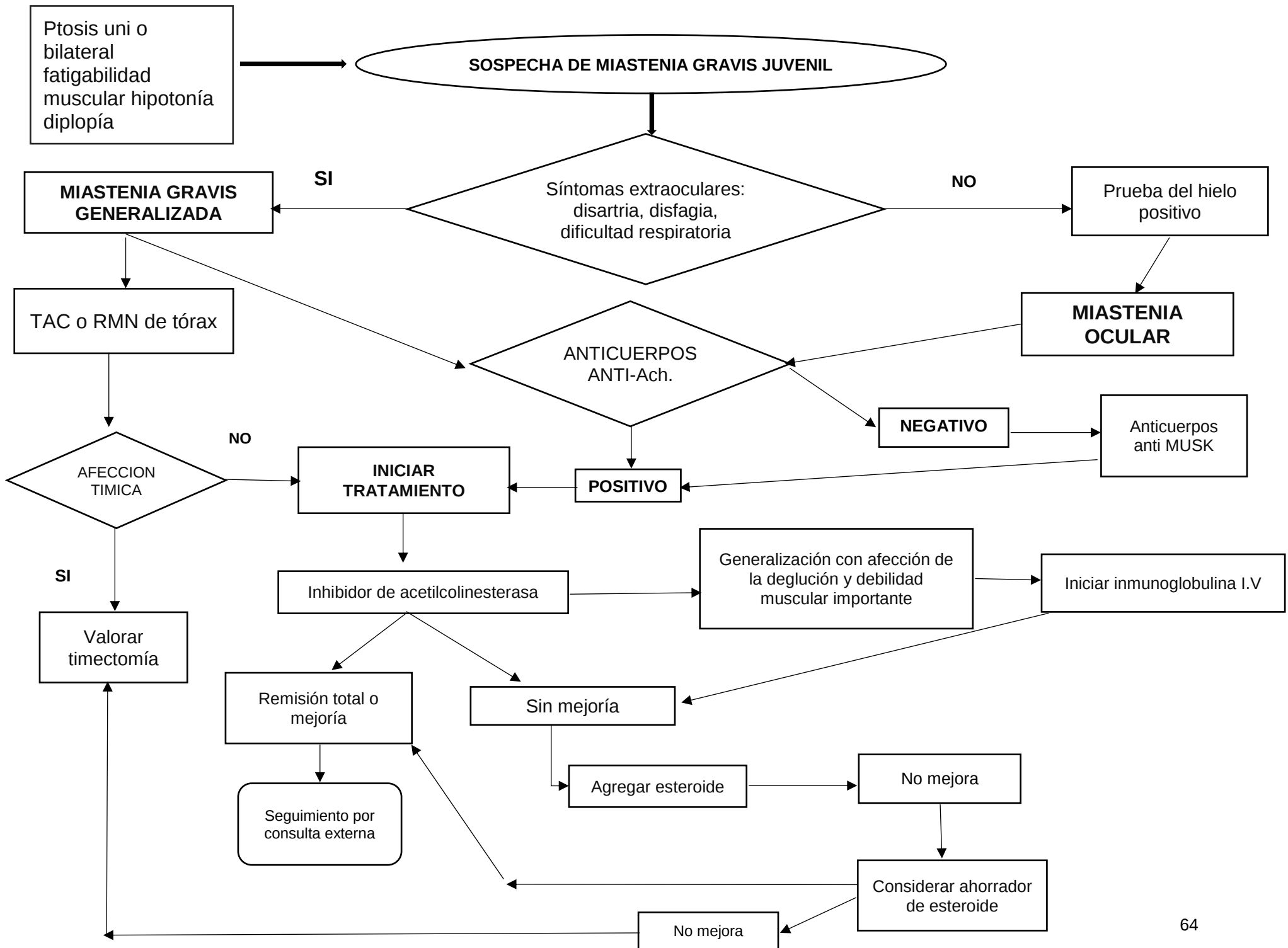
El tiempo de seguimiento de los pacientes fue 1 año 2 meses en promedio, con tiempo mínimo de 1 mes (31%) y máximo de 5 años (8%). Posterior al tratamiento farmacológico se utilizó la escala de la MGFA para evaluar la evolución de los pacientes y se encontró lo siguiente: 7 pacientes estaban asintomáticos (54%), 5 pacientes abandonaron el tratamiento (39%) y solo un paciente tuvo mejoría parcial (8%). como se muestra en la tabla 10 y figura 9.

Tabla 10.Evolución posterior al tratamiento con la escala de MGFA

Evolución	Frecuencia	Porcentaje
ASINTOMATICO	7	54%
MEJORIA PARCIAL	1	8%
ABANDONO EL TRATAMIENTO	5	39%

Figura 9. evolucion posterior al tratamiento con la escala de MGFA





VIII DISCUSION

La miastenia gravis juvenil muestra diferencias en el comportamiento clínico, diagnóstico y tratamiento durante la edad pediátrica. En nuestro estudio se encontraron 13 pacientes con miastenia gravis juvenil correspondiendo a una incidencia de 1.4 por cada 1000 pacientes atendidos en el servicio de neurología pediátrica en el hospital infantil de Morelia en los últimos 6 años, con ligero predominio del sexo femenino, con una relación 1.5:1, aunque la literatura es muy variable, en varios estudios revisados se separa el grupo de edad en prepuberal (menor de 12 años) en el cual la mayoría de los estudios no encontraron diferencia entre masculino y femenino, se menciona una relación de 1:1. En nuestro estudio si hubo diferencia con relación al sexo masculino el cual predominó en 1.2:1 con respecto al femenino. En el grupo postpuberal (mayor de 12 años) reportan una relación muy variable siempre predominando el sexo femenino que va desde 1.7:1 a 4:1 con predominio femenino, ^{(17) (88) (89)} de manera similar, en nuestro estudio donde se encontró una relación 3:1 predominando el sexo femenino. La edad de diagnóstico en nuestro estudio tuvo una mínima de 10 meses y máxima de 13 años, con una media de 6.6 años, en relación a lo revisado en la literatura la media reportada varía desde los 4-10 años. ^{(17) (90-95)}

La forma de presentación clínica más frecuente en nuestro estudio fue la forma generalizada en un 77% con respecto a la ocular solo en el 23% lo cual coincide con lo reportado en diversos estudios realizados en la población pediátrica. ^{(20) (88) (91) (96)}

De acuerdo con la clasificación de Osserman al momento del diagnóstico se observó predominio de miastenia gravis generalizada leve (IIa) lo cual difiere completamente de lo reportado en la literatura debido a que se reporta una prevalencia alta en miastenia generalizada moderada. (IIb) ^{(20) (91) (93)}, sin embargo existe un estudio realizado en la población coreana que reportó la presencia de la forma ocular en un 86.3% y en la población china en un 95% de manera similar a lo que se ha estudiado en pacientes adultos que se reporta en pacientes adultos. ^{(18) (41) (97) (98)}.

La manifestación clínica más frecuente en nuestro estudio fue la ptosis palpebral en un 92% de predominio bilateral asociada a la afección de los músculos extraoculares, lo cual concuerda con la literatura revisada en varios estudios en los cuales la frecuencia de este síntoma oscila entre 50-94.4% (91)(93)(96)(99).

Sin embargo también se presentaron con mucha frecuencia la fatigabilidad, hipotonía y diplopía lo cual concuerda con la literatura. En este estudio se observaron otros síntomas extraoculares como: disfagia y disartria. La dificultad respiratoria solo se presentó en el 15% de los pacientes y ninguno presentó crisis miasténica, en este sentido la mayoría de los estudios, muestran pocos pacientes que presenten dificultad respiratoria como en nuestro estudio. (91) (96)

La prueba del hielo como prueba clínica solo se realizó a 3 pacientes resultando positiva en el 100% de los casos, comparado con un cohorte de *Vanikieti et.al*, en el cual se reportó una positividad de 73.3%, respecto a lo anterior constituye una herramienta útil, por su accesibilidad y bajo costo. (99) Tiene una 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%. (37) (100)

Las pruebas diagnósticas más utilizadas en este estudio en primer lugar, la determinación de anticuerpos contra acetilcolina que se le realizó a 7 pacientes de los cuales fueron positivos 31%, principalmente en la forma generalizada, en varios estudios han reportado mayor positividad en la etapa postpuberal *Vanderpluying et.al*, reporta hasta un 92% de casos positivos, (96) de la misma manera que una tesis realizada en el Instituto Nacional de México publicada en el 2011 (101) en el cual reportan una positividad de hasta un 73.5%, en los dos estudios anteriores se realizó la prueba de anticuerpos a todos los pacientes a diferencia de nuestro estudio donde se observó que a la mayoría de los pacientes no se les realizó, según la literatura entre un 36-50% de los casos pueden encontrarse negativos, sin que esto descarte el diagnóstico de MGJ, debido a que se ha reportado como miastenia seronegativa en donde el diagnóstico clínico resultó ser muy valioso. (20)(39) Mientras que el 80% de los pacientes adultos con miastenia gravis presentan anticuerpos anti-Ach positivos, numerosos estudios han demostrado un alto porcentaje de seronegatividad en los pacientes pediátricos, sobre todo en la etapa prepuberal o los que presentan miastenia gravis con presentación ocular. (96)

En cuanto a la determinación de anticuerpos anti-MUSK, no se le realizó el estudio a ninguno los pacientes, sin embargo, en los estudios revisados se realizó determinación de anticuerpos anti-MUSK en la mayoría de los pacientes, encontrándose en todos los casos negativos. ⁽²⁰⁾⁽³⁴⁾⁽⁹⁶⁾⁽¹⁰¹⁾ El inconveniente de esta prueba es el bajo porcentaje de positividad en los pacientes pediátricos de 30-40% únicamente ⁽⁹⁶⁾. Los pacientes que son negativos a los anticuerpos contra AchR y anti MuSK se consideran como “dobles seronegativos”. ⁽³¹⁾

La prueba terapéutica con hidrófono no se realizó debido a que no se cuenta con este medicamento en el estado, de acuerdo con varios estudios revisados muestran una positividad de 80-100% ^{(17) (20) (34) (88) (96) (101)}, esta prueba es difícil de realizar nuestro hospital debido a que el país no cuenta con este medicamento.

De las pruebas electrofisiológicas la PER (prueba de estimulación repetitiva) o prueba de Jolly, se le realizó solo a un paciente con Miastenia Generalizada leve y fue negativa, la literatura menciona una sensibilidad de 53% a 100% para esta prueba ⁽²⁰⁾⁽⁴⁹⁾⁽¹⁰¹⁾⁽¹⁰²⁾. En la mayoría de los estudios la EMFU es la prueba con mayor sensibilidad y especificidad según la literatura ⁽⁵⁰⁾, sin embargo no se cuenta en el estado de Michoacán con este estudio, no se le realizó a ningún paciente de este estudio.

En última instancia, MG sigue siendo un diagnóstico clínico ⁽³⁸⁾, las pruebas diagnósticas en pediatría pueden ser complicadas, esto se debe al tipo de paciente, tolerabilidad, en ocasiones se requiere sedación, la disponibilidad de algunas es limitada, por ejemplo, la prueba del Tensilón la cual requiere ajuste de la dosis, monitoreo cardiorrespiratorio y bastante precaución debido a los efectos secundarios inclusive en algunos países como Australia no se realiza debido al riesgo. ⁽⁹⁶⁾

Las estrategias terapéuticas para MGJ son similares a las de adultos. La decisión de ofrecer cualquier tratamiento implica que los beneficios esperados superan los riesgos y que la familia entiende los conceptos involucrados ⁽⁴⁰⁾ la mayoría de las series de casos revisadas muestran una mejoría de hasta 94% en los pacientes que iniciaron tratamiento con inhibidores de acetilcolinesterasa ⁽⁹⁶⁾, el más empleado es la piridostigmina (Mestinon), de la misma manera que se empleó el tratamiento en nuestros pacientes en el 54% de los casos.

La inmunoglobulina intravenosa y la plasmaféresis han demostrado eficacia similar en estudios aleatorizados doble ciego en adultos, sin embargo, la inmunoglobulina intravenosa ha mostrado menos efectos secundarios con respecto a la plasmaféresis y mejoro la fuerza muscular entre 14-28 días. ⁽⁵⁵⁾⁽⁵⁶⁾ En nuestro estudio solo se utilizó inmunoglobulina intravenosa en un solo paciente el cual mostro mejoría significativa de los síntomas.

Los esteroides constituyen el pilar del tratamiento en Miastenia Gravis autoinmune a pesar de la falta de estudios aleatorizados controlados de calidad. En la literatura revisada los esteroides producen una mejoría de 60- 80% en la mayoría de los estudios en adultos. ^{(97) (103)} En un estudio retrospectivo en adultos se observó mejoría del 80.2% de los pacientes (27.6% remisión completa y 52.6% mejoría marcada), en el mismo estudio la mayoría de los pacientes que respondieron, lo hicieron dentro de las primeras 2-3 semanas de tratamiento, el beneficio máximo se alcanzó en unos pocos meses en la mayoría de los pacientes. ⁽¹⁰⁴⁾ Sin embargo, un estudio retrospectivo en pacientes pediátricos reportó que la prednisona obtuvo buena respuesta terapéutica en solo 61% de sus pacientes. ⁽⁵¹⁾

En las formas generalizadas leves se recomienda utilizar los esteroides con un inhibidor de acetilcolinesterasa, en nuestro estudio observamos que un 15% de los pacientes inicio con esteroide como monoterapia, lo cual difiere con lo anteriormente mencionado. En las formas graves en donde hay afección de los músculos de la deglución se recomienda iniciar la inmunoglobulina o la plasmaféresis antes que los esteroides. ⁽⁵¹⁾

El uso de los esteroides en la miastenia gravis ocular es controversial en pacientes pediátricos, en la mayoría de los pacientes prepúberes demuestran una respuesta adecuada a los inhibidores de acetilcolinesterasa, en este caso se recomienda su uso en caso de falla a dosis bajas. ⁽¹⁰⁵⁾ No se realizó timentomía ni administración de otros inmunomoduladores en los pacientes estudiados.

En cuanto a la evolución observamos que hasta un 54% de los pacientes se mostró asintomático posterior al tratamiento empleado solo el 8% mostro mejoría parcial sin embargo un alto porcentaje abandono el seguimiento por consulta externa y se desconoce su evolución, lo cual es alarmante debido

a que esta enfermedad si bien tiene una remisión espontanea en los pacientes prepúberes de hasta un 63% (1) existe el riesgo de generalización a los 2 años después del diagnóstico.

IX CONCLUSIONES.

- En la miastenia gravis juvenil en etapa prepuberal no existe diferencia significativa entre hombres y mujeres, sin embargo, en la etapa postpuberal tiene predominio por el sexo femenino.
- La edad promedio de presentación es a los 6 años y por edad específica se encuentra más frecuente a los 2 años.
- Según la clasificación de Osserman predomina la forma de presentación generalizada leve, en segundo lugar la forma ocular y por último la forma generalizada moderada.
- Las principales manifestaciones clínicas son la ptosis palpebral, fatigabilidad muscular e hipotonía
- El diagnóstico de la miastenia gravis juvenil es complicado debido al tipo de paciente tolerabilidad y disponibilidad de los métodos diagnósticos ya que es limitada, por lo cual continúa siendo un reto.
- Existe un porcentaje elevado de seronegatividad en la población pediátrica, por lo cual el diagnóstico clínico sigue siendo primordial.
- No existe un protocolo de abordaje y manejo de la miastenia gravis juvenil.
- Los pacientes pediátricos generalmente responden a las terapias estándar a corto plazo, por lo cual la mayoría de los pacientes se encuentran asintomáticos o con mejoría parcial a las terapias convencionales.

X RECOMENDACIONES.

- Se recomienda utilizar la clasificación de Osserman para estadificar la enfermedad al momento del diagnóstico y evaluar posteriormente si hubo generalización o remisión.
- Realizar determinación de anticuerpos anti-AchR a todos los pacientes con sospecha de miastenia gravis juvenil, ya que es una prueba disponible en nuestro medio y accesible a la mayoría de los pacientes.
- No realizar determinación de anticuerpos Anti-MUSK de rutina en pacientes pediátricos debido a que la positividad es rara en esta población, solo si llegase a presentar lo siguiente: pacientes femeninas, con curso grave, afección bulbar, respiratorio y deterioro muscular severo.
- En caso de que los pacientes sean negativos a la prueba de anticuerpos Anti-AchR y Anti-MUSK no se debe excluir el diagnóstico y en este caso se consideran “doble seronegativos”.
- La prueba del hielo se recomienda realizar en los casos con manifestaciones oculares debido a su alta sensibilidad y especificidad, además de ser accesible.
- Realizar TAC de tórax o RMN para descartar afección tímica, teniendo en cuenta que la anomalía más frecuente en la población pediátrica es la hiperplasia tímica, por lo cual ante la falla al tratamiento convencional o generalización de los síntomas se debe considerar la timectomía.
- Se recomienda en la mayoría de los casos iniciar tratamiento con inhibidores de la acetilcolinesterasa únicamente, sin embargo en formas generalizadas o en el caso que exista falla al tratamiento en la presentación ocular se recomienda inhibidor de acetilcolinesterasa más esteroide vía oral.
- Como tratamiento para casos graves con afección a la deglución y debilidad importante se utiliza inmunoglobulina intravenosa antes de iniciar el esteroide

- En caso de que la timectomía o los esteroides orales fallen o requieran dosis elevadas para el control de los síntomas, se recomiendan los agentes ahorradores de esteroides los más utilizados y estudiados en la población pediátrica es la Azatioprina (primera línea) y la ciclosporina A (segunda línea).
- Mejorar la relación médico-paciente para dar seguimiento adecuado, teniendo en cuenta que hay remisión en la etapa prepuberal de hasta un 63% y existe un porcentaje de generalización a los 2 años del diagnóstico.

XI BIBLIOGRAFIA

1. Jacome Roca A, siachoque h, otero ruiz e. la historia de las enfermedades organoespecificas. revista colombiana de reumatologia. 2009;; p. 279-280.
2. Georgiana Croitoru C, Turliuc DM, Danciu F. myasthenia gravis a beginning whit no end. romaninan neurosurgery. 2016;; p. 78.
3. Cunha M, Scola RH, Werneck LC. miastenia grave aspectos historicos. Arq. Neuropsiquiatria. 1999;; p. 532-533.
4. Dale HH, Feldberg W. chemical transmission at the motor nerve endings in voluntary muscle. the journal of phisiology. 1936;; p. 34-39.
5. Lindsley DB. miographic and electromyographyc studies of myasthenia gravis. Brain. 1935;; p. 470-482.
6. Murray NA, Mcdonald JR. tumors of the thymus in myasthenia gravis. american journal of clinical pathology. 1945; 15: p. 87.
7. Simpson JA. myasthenia gravis: a new hypothesis. scottish medical journal. 1960;; p. 419-436.
8. Edgeworth H. the effect of ephedrine in treatment of myasthenia gravis. JAMA. 1930;; p. 1401.

9. Walker MB. treatment of myasthenia gravis with physostigmine. THE LANCET. 1934;; p. 1200-1201.
10. Forth JM, Ponseti JM. altas dosis de globulina gamma intravenosa en el tratamiento de la miastenia gravis. medicina clinica. 1988;; p. 325-328.
11. PA. K. Alfred Blalock and thymectomy in the treatment of myasthenia gravis. Ann Thoracic Surgery. 1987;; p. 348-349.
12. Keynes G. Results of thymectomy in miastenia gravis. BR MED J. 1949;; p. 611-616.
13. Phillips L. The epidemiology of myasthenia gravis. Semin.neurol. 2004 marzo; 24: p. 17-20.
14. S. Carr A, Cardwell CR, McCarron PO, McConville J. A systematic review of population based epidemiological studies. BMC Neurology. 2010; 10(46).
15. McGrogan A, Sneddon S, de Vries CS. The Incidence of Myasthenia Gravis:A Systematic Literature Review. Neuroepidemiology. 2010 febrero; 34(1): p. 171-183.
16. Echeverria Galindo g, Mardueño Ibarra MT, Gonzalez Jaime JdJ, et al. Miastenia gravis en un hospital de referencia del occidente de mexico. revista mexicana de neurociencia. 2008 julio-agosto; 9(8).
17. V.V A, A.B. T, M. V. Myasthenia Gravis in children a longitudinal study. Acta neurologica scandinava. 2006 febrero; 114: p. 119-120.

18. Evoli A, Batocchi A, Bartocchioni E, et al. juvenile myasthenia gravis with the prepuberal onset. neuromuscul disord. 1998; 8(1): p. 561-567.
19. Meriggioli MN. Myasthenia Gravis with Anti-Acetylcholine Receptor Antibodies. Immune-Mediated Neuromuscular Diseases. 2009;; p. 95.
20. Castro D, Derisavifard S, Anderson M, Greene M, Iannaccone S. Juvenile Myasthenia Gravis: A twenty-yearly experience. Journal of clinical neuromuscular disease. 2013 marzo; 14(3): p. 95-96.
21. Garcia Zenon T, Villalobos Silva JA, Rodriguez Hinojosa H. Miastenia Gravis: caso clinico y revision de la bibliografia. Medicina Interna de Mex. 2011 junio; 27(3): p. 299-309.
22. Conti-Fine M, Milani M, Kaminski HJ. Myasthenia Gravis: past, present and future. Sience and Medicine. 2006 Noviembre; 116(11): p. 2843-2848.
23. Tellez Zenteno JF, Morales Buenrostro LE, Torre Delgadillo A. Patogénesis de la miastenia gravis. La Revista de Investigación Clínica. 2000 enero-febrero; 52(1): p. 80-85.
24. Muppidi S, Wolfe GI. Muscle-Specific Receptor Tyrosine Kinase. Immune-Mediated Neuromuscular Diseases. 2009;; p. 109.
25. Nils E. G. Myashtenia Gravis. New England Journal of Medicine. 2016;; p. 2570-2571.

26. Garcia-Ramos G, Tellez-Zenteno JF, Zapata-Zuñiga M, et al.. hla class ii genotypes in mexican mestizo patients whit myasthenia gravis. European Journal of Neurology. 2003 junio; 10: p. 707-710.
27. Tapias-Vargas L, Tapias-Vargas LF. Miastenia Gravis y el timo. revista colombiana de cirugia. 2009;: p. 271-272.
28. Tong O, Delfiner L, Herskovits S. Pain, Headache, and Other Non-motor Symptoms in Myasthenia Gravis. Current Pain and Headache Reports. 2018;: p. 1-2.
29. Ponseti JM, Espin E, Armengol M. Diagnostico y tratamiento de la miastenia grave. medicina clinica. 2000 Julio; 115(7): p. 264-265.
30. G Engel A, Shen XM, Selcen D, Sine SM. Congenital myasthenic syndromes: pathogenesis, diagnosis. the lancet neurology. 2015 abril; 14.
31. Peragallo JH. Pediatric Myasthenia Gravis. Seminars in Pediatric Neurology. 2017 mayo; 24(2): p. 116-121.
32. Papazian O, Alfonso I, Araguez N. MIASTENIA GRAVIS JUVENIL. medicina. 2009 enero; 69(1): p. 71-72.
33. Jason J.S B, Foulavand M. ocular aspects of Myasthenia Gravis. Seminars in neurology. 2000; 20(1): p. 8-11.

34. Della Mariana A, Trippe H, Lutz S, Schara U. Juvenile Myasthenia gravis: recommendations of diagnostic approaches and treatment. *neuropediatrics*. 2014 enero;(45): p. 75-80.
35. Casetta I, Groppo E, De Gennaro R, et. al.. La miastenia gravis: un patrón cambiante de incidencia. *Journal Neurology*. 2010; 257: p. 2015-2019.
36. Finnis MF, Jayawant S. Juvenile myasthenia gravis: A. *Autoimmune Diseases*. 2011 Junio; 20(11): p. 1-7.
37. Castro-Suarez S, Caparo-Zamalloa C, Meza-Vega M. Actualización en miastenia gravis. *Revista de Neuropsiquiatria*. 2017; 80(4): p. 248-250.
38. Chiang LM, Darras BT, Kang PB. juvenile myasthenia gravis. *muscle and nerve*. 2009 abril; 39.
39. Anlar B, Senbil N, Kôse G, et.al.. serological follow-up in juvenile myasthenia: clinical and acetylcholine receptor antibody status of patients followed for at least 2 years. *Neuromuscul Disord*. 2005; 15: p. 355-357.
40. Andrews P. Autoimmune myasthenia gravis in childhood. *Semin. Neurol*. 2004; 24(1): p. 101-110.
41. Andrews P, Massey J, Howard JJ, Et a. sex, and puberty influence onset, severity, and outcome in juvenile myasthenia gravis. *neurology*. 1994; 44(7): p. 1208-1214.
42. Andrews P, Massey J, Sanders D, Et a. Acetylcholine receptor antibodies in juvenile myasthenia gravis. *neurology*. 1993; 43(5): p. 977-982.

43. McMillan H, Darras B, Kang P, Et a. Autoimmune neuromuscular disorders in childhood. *Curr Treat Options Neurol.* 2011; 13(6): p. 590-607.
44. Parr J, Jayawant S. Childhood myasthenia: clinical subtypes and practical management. *Dev Med Child Neurol.* 2007; 49(8): p. 629-635.
45. Pevzner A, Schoser B, Peters K, et.al.. anti-lpr4 autoantibodies in achr and musk antibody negative myasthenia gravis. *Journal Neurology.* 2012; 259: p. 427-435.
46. Leite M, Waters P, Vicent A, et.al.. Uso diagnostico de los autoanticuerpos en la miastenia gravis. *Immunology diseases.* 2010; 43(5-6): p. 371-379.
47. Skeie G, Apostolski S, Evoli A, et.al. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *Europen Journal Neurology.* 2010 Julio; 17(7): p. 893-902.
48. Sanders D, Wolfe G, Benatar M, et.al.. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary. *Neurology.* 2016 julio; 87(4): p. 419-425.
49. Jordan B, Kellner J, Jordan K, et.al.. Thymic pathologies in myasthenia gravis:a preoperative assessment of CAT scan and nuclear. *Journal Neurology.* 2016; 263(4): p. 641-648.
50. Sussman J, Farrugia M, Maddison P, et.al.. Myasthenia gravis: Association of British Neurologists' management guidelines. *Practical Neurology.* 2015 junio; 15(3): p. 199-206.

51. Ionita CM, Acsadi G. management of juvenile myasthenia gravis. *Pediatric Neurology*. 2013 julio; 23: p. 95-104.
52. Berezovsky DE, Sitko KR. pediatric myasthenia gravis: a review. *Journal Pediatric Neurology*. 2017 octubre; 15(1): p. 62-69.
53. Dalakas MC. *Muscle Nerve*. 1999; 22(11): p. 1479-1497.
54. H.P H. Advances in the understanding of the mechanism of action of IgIV. *Journal Neurology*. 2008; 255(3): p. 3-6.
55. Gajdos P, Chevret S, Clair B, Et a. Clinical trial of plasma exchange and high-dose intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. Myasthenia Gravis Clinical Study Group. *Ann Neurol*. 1997; 41: p. 789-796.
56. Barth D, Nabavi N, Et a. Comparison of IVIG and PLEX in patients with myasthenia gravis. *neurology*. 2011; 76: p. 2017-2023.
57. Zinman L, Brill V. Immunoglobulin intravenous treatment for myasthenia gravis: effectiveness, limitations, and novel therapeutic strategies. *Ann N Y Acad Sci*. 2008; 1132: p. 264-270.
58. Selcen D, Dabrowski ER, Michon AM. High-dose intravenous immunoglobulin therapy in juvenile myasthenia gravis. *Pediatric Neurology*. 2000; 22(1): p. 40-43.

59. Fonseca V, Harvad CW. Long term treatment of myasthenia gravis with azathioprine. *Postgrad Med J*. 1990; 772(66): p. 102.
60. MGCS g, Group MGCS. A Randomised Clinical Trial comparing prednisone and azathioprine in myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1993; 56(11): p. 1157-1163.
61. Sauce D, Larsen M, Fastenackels S, Et a. Evidence of premature immune aging in patients thymectomized during early childhood. *J Clin Invest*. 2009; 119: p. 3070-3078.
62. Ashfaq A, Bernes S, Weidler E, et. al. Outcomes of thoracoscopic thymectomy in patients with juvenile myasthenia gravis. *J Pediatr Surg*. 2016; 51(7): p. 1078-1083.
63. Palace J, Newson-Davis J, Lecky B. A randomized double-blind trial of prednisolone alone or with azathioprine in myasthenia gravis. *Neurology*. 1998; 50: p. 1778-1783.
64. Badurska B, Ryniewicz B, Strugalska H. Immunosuppressive treatment for juvenile myasthenia gravis. *Eur J Pediatr*. 1992; 151: p. 215-217.
65. Sanders D, Evoli A. Immunosuppressive therapies in myasthenia gravis. *Autoimmunity*. 2010; 43: p. 428-435.
66. Karran P, Attard N. Thiopurines in current medical practice: Molecular mechanisms and contributions to therapy-related. *Nat Rev Cancer*. 2008; 8: p. 24-36.

67. Cruz JL, Wolff ML, Vanderman AJ, et.al.. The emerging role of tracolimus in myasthenia gravis. *The Adv Neurol Disorder*. 2015; 8(2): p. 92-103.
68. Lavrnic D, Vujic A, Rakocevic-Stojanovic V, et.al.. cyclosporine in the treatment of myasthenia gravis. *Acta Neurol Scand*. 2005; 111(4): p. 247-252.
69. Ciafaloni E, Nikhar N, Massey N, et a. Retrospective analysis of the use of cyclosporine in myasthenia gravis. *neurology*. 2000; 55: p. 448-450.
70. Hehir MK, Burns TM, Alpers J, et.al. Mycophenolate mofetil inachr-antibody--positive myasthenia gravis: outcomes in 102 patients. *Muscle Nerve*. 2010; 41(5): p. 593-598.
71. Drachman DB, Adams RN, Hu R, Jones RJ, et.al.. Rebooting the inmune system with high-dose cyclophosphamide for treatment of refractory myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci*. 2008; 1132: p. 305-314.
72. Boye J, Elter T, Engert A, et.al.. An overview of the current clinical use of the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab. *Ann Oncol*. 2003; 14(4): p. 520-535.
73. Weiner GJ. Rituximab: mechanism of action. *Semin. Hematol*. 2010; 47(2): p. 115-123.
74. Diaz-Marena J, Rojas-Garcia R, et.al.. Sustained response to rituximab in anti-AChR AND Anti-MuSK positive myasthenia gravis patients. *J Neuroinmunol*. 2008; 201: p. 90-94.

75. Koul R, Futaisi A, Abdwani R, et. al.. Rituximab in severe seronegative juvenile myasthenia gravis: review of the literature. *Pediatr Neurol.* 2012; 47(3): p. 209-212.
76. Stieglbauer K, Topakian R, et.al. Rituximab for myasthenia gravis:three case reports and review of the literature. *J Neurol Sci.* 2009; 280(1-2): p. 120-122.
77. Zebasdast N, Patwa HS, et.al.. Rituximab in the management of refractory myasthenia gravis. *Muscle Nerve.* 2010; 41(3): p. 375-378.
78. Gilhus N, Verschuuren JJ. Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies. *Lancet Neurol.* 2015; 14(10): p. 1023-1036.
79. Nikolic D, Nikolic A, Lavrnic D, et.al.. Childhood-onset myasthenia gravis with thymoma. *Pediatr Neurol.* 2012; 46(5): p. 329-331.
80. Lindner A, Schalke B, Toyka K. Outcome in juvenile-onset myasthenia gravis: A retrospective study with long-term follow-up of 79 patients. *J Neurol.* 1997; 244: p. 515-520.
81. Hankins J, Mayer R, Satterfield J, et.al. Thymectomy for myasthenia gravis: 14 year experience. *Ann Surg.* 1985; 201(5): p. 618-625.
82. Savcenko M, Wendt G, Prince S, et.al. Video-assisted thymectomy for masthenia gravis:an update for a single institution experience. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2002; 22(6): p. 978-983.

83. Singh R, Behera S, Saji R, et.al. Thymectomy for myasthenia gravis:12 year experience. Asian Cardiovasc Thorac Ann. 2003; 11(4): p. 299-303.
84. Venuta F, Rendina E, De Giacomo T, et.al. Thymectomy for myasthenia gravis: A 27 year experience. Eur J Cardiothorac Surg. 1999; 15(5): p. 621-624.
85. Yu L, Zhang X, Ma S, et.al. Thoracoscopic thymectomy for myasthenia gravis with and without thymoma: a single-center experience. Ann Thorac Surg. 2012; 93(1): p. 240-244.
86. Ortiz S, Borchert M. Long-term outcomes of pediatric ocular myasthenia gravis. Ophthalmology. 2008; 115(7): p. 1245-1248.
87. Pineles S, Avery R, Moss H, et.al. Visual and systemic outcomes in pediatric ocular myasthenia gravis. Am J Ophthalmol. 2010; 150(4): p. 453-459.
88. Barraud C, Desguerre I, Barnerias C, Et al. clinical features and evolution of juvenile myasthenia gravis in a French cohort. Muscle Nerve. 2018 abril; 57(4): p. 603-609.
89. Cea D, Martinez D, Salinas R, et a. Clinical and epidemiological features of myasthenia gravis in Chilean population. Acta Neurol Scand. 2018 octubre; 138(4): p. 338-343.
90. Furukawa S, Akazawa S, et a. A practical enzyme immunoassay for anti-acetylcholine in myasthenia gravis. J Neuroimmunol. 1984 enero; 6: p. 397-409.

91. Morita M, Gabbai A, Oliveira A, Et a. Myasthenia Gravis in children:analysis de 18 patients. Arq Neuropsiquiatr. 2001 abr; 58: p. 681-685.
92. Wong V, Hawkins B, Yu Y. Myasthenia gravis in Hong Kong Chinese Pediatric disease. Acta Neurol Scand. 1992; 86: p. 68-72.
93. Garófalo-Gómez N, Sardiñas-Hernández N, Vargas-Díaz J, et a. Miastenia grave en la infancia. Presentación de 12 casos. Rev Neurol. 2002 febrero; 34(10): p. 908-911.
94. Schmidt S, Salinas M, Erazo R. Miastenia gravis en pediatría. Rev Chil Pediatr. 2005 Junio; 76(3): p. 291-298.
95. Vincent A, McConville J, Farrugia M, et a. Seronegative myasthenia gravis. Semin Neurol. 2004 marzo; 24(1): p. 125-133.
96. VanderPluym J, Vajsar J, et.al. Clinical Characteristics of Pediatric Myasthenia:A Surveillance Study. pediatrics. 2013 octubre; 132(4): p. 939-944.
97. Batocchi A, Evoli A, Palmisani M, Et a. Early-onset myasthenia gravis: clinical characteristics and response to therapy. Eur J Pediatr. 1990; 150(1): p. 66-68.
98. Gui M, Luo X, Lin J, Et a. Long-term outcome of 424 childhood onset myasthenia gravis patients. J Neurol. 2015; 262(4): p. 823-830.

99. Vanikieti K, Lowwongngam K, Padungkiatsagul T, et a. Juvenile ocular myasthenia gravis: presentation and outcome of a. pediatric neurology. 2018 febrero; 87: p. 36-41.
100. Golnik K, Pena R, Lee A, Et a. An Ice Test for the Diagnosis of Myasthenia Gravis. Ophthalmology, 1999 julio; 106(7): p. 1282-1286.
101. Guzman Martinez A. miastenia gravis juvenil en edad pediátrica. experiencia en el instituto nacional de pediatría de 1995-2010. TESIS. Mexico D.F: Instituto nacional de pediatría, neurología pediátrica; 2011.
102. M. Ionita C, Acsadi G. Management of Juvenile Myasthenia Gravis. Pediatric Neurology. 2013 julio; 48.
103. Schneider-Gold C, Gajdos P, Toyka K, Hohlfeld R, Et a. Corticosteroids for myasthenia gravis. Cochrane Database Syst Rev. 2005; 2.
104. Pascuzzi R, Coslett H, Johns T, Et a. Long-term corticosteroid treatment of myasthenia gravis: Report of 116 patients. Ann Neurol. 1984; 15: p. 291-298.
105. Ortiz S, Borchert M. Long-term outcomes of pediatric ocular myasthenia gravis. Ophthalmology. 2008; 115: p. 1245-1248.
106. Hall JE. Fisiología médica. 13th ed. España: Elsevier; 2016.

107. Hall JE. fisiologia medica de gayton. In fisiologia de la placa neuromotora. España: elsevier; 2016.
108. Herrera lo, infante ferrer j, casares alernas f, varela hernandez a. Miastenia Gravis: diagnóstico y tratamiento. archivo medico de camaguey. 2009;; p. 7-8.
109. Hilhus E, Verschuuren JJ. Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic. lancet neurology. 2015 octubre; 14.
110. Vincent a, Palace J, Hilton-Jones D. Myasthenia gravis. the lancet. 2001 junio; 357.
111. Alvarado Merino RY, Espiritu ER, Juarez T, et al. miastenia gravis de tipo bulbar en niños:un caso de dificil diagnostico. Revista de neuropsiquiatria. 2017 mayo; 80(2): p. 147-148.
112. Conti-Finne BM, Milani M, Kaminski H. Myasthenia gravis: past,present and future. science in medicine. 2006 noviembre; 116(11): p. 2842-2846.