



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**“MIASTENIA GRAVIS:
EXPERIENCIA DE 10 AÑOS (ENERO 2006 A DICIEMBRE 2016)
EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA,
CIUDAD DE MÉXICO, MÉXICO”**

TESIS
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

PRESENTA:

DR. JESÚS GUILLERMO LAGUNAS GARZA

DRA. BLANCA GLORIA HERNÁNDEZ ANTÚNEZ
TUTORA DE TESIS

DRA. MATILDE RUÍZ GARCÍA
COTUTORA DE TESIS



ASESORES METODOLÓGICOS:
DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA
FIS. MAT. FERNANDO GALVÁN CASTILLO



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



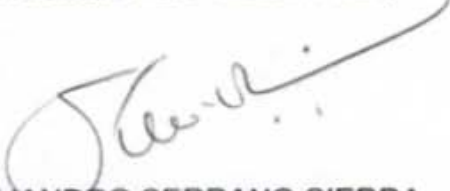
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

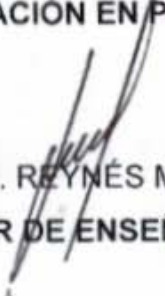
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).


El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

MIASTENIA GRAVIS: EXPERIENCIA DE 10 AÑOS (ENERO 2006 A DICIEMBRE 2016) EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA, CIUDAD DE MÉXICO, MÉXICO



**DR ALEJANDRO SERRANO SIERRA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE
ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA**

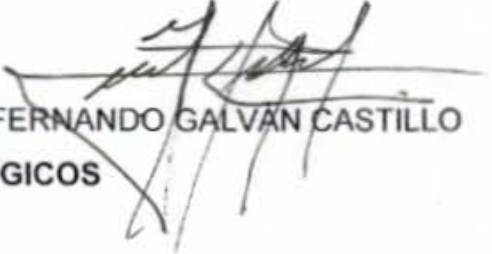

**DR JOSÉ N. REYNÉS MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**


**DR MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**


**DRA BLANCA GLORIA HERNANDEZ ANTUNEZ
TUTORA DE TESIS**


**DRA MATILDE RUIZ GARCÍA
COTUTORA DE TESIS**


**DRA PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA, FIS MAT FERNANDO GALVÁN CASTILLO
ASESORES METODOLÓGICOS**



ÍNDICE

	página
RESUMEN ESTRUCTURADO	4
ANTECEDENTES	5
Epidemiología	5
Fisiopatología	6
Cuadro Clínico	7
Clasificación	7
Diagnóstico	9
Diagnóstico Diferencial	11
Tratamiento	12
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	16
JUSTIFICACIÓN	16
OBJETIVOS	16
MATERIAL Y MÉTODOS	17
RESULTADOS	20
DISCUSIÓN	25
CONCLUSIONES	29
BIBLIOGRAFÍA	32

MIASTENIA GRAVIS: EXPERIENCIA DE 10 AÑOS (ENERO 2006 A DICIEMBRE 2016) EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA, CIUDAD DE MÉXICO, MÉXICO

*Jesús Guillermo Lagunas Garza, **Blanca Gloria Hernández Antúnez, ***Matilde Ruíz García
*Residente de Pediatría, **Tutora clínica, Servicio de Neurología,***Cotutora clínica, Jefa de Servicio de Neurología, Instituto Nacional de Pediatría

RESUMEN ESTRUCTURADO

Introducción: La Miastenia Gravis (MG) es un trastorno autoinmune que involucra disminución de la transmisión neuromuscular de impulsos eléctricos por producción de auto-anticuerpos dirigidos contra los receptores músculo esqueléticos de Acetilcolina (AChR) en la membrana postsináptica, lo que provoca fatiga muscular, expresada como debilidad y para lo cual existen descritos distintos fármacos, siendo la piridostigmina (anticolinesterásico) el medicamento de elección.

Justificación: Actualmente no se encuentran reportes de epidemiología en edad pediátrica a nivel nacional, por lo que este estudio nos permitirá realizar una comparación con los reportes internacionales, además de evaluar la eficacia del tratamiento utilizado en el Instituto Nacional de Pediatría (INP) y así proponer un algoritmo de manejo para la población pediátrica.

Planteamiento del problema: ¿Cuál es la incidencia de MG en el INP, su cuadro de presentación, manejo y recaídas?

Objetivo General: Identificar la presencia de pacientes con MG diagnosticados y tratados en el Instituto Nacional de Pediatría durante el período de enero 2006 a diciembre de 2016.

Objetivos Específicos: Identificar la cantidad de casos de MG, el estadio de acuerdo al sexo y edad del paciente, sintomatología al ingreso y en recaídas, presencia de anticuerpos contra el receptor de acetilcolina, resultados de la prueba de estimulación repetitiva con respecto a la sintomatología y recaídas, tratamientos utilizados y su eficacia, secuelas o recaídas y la existencia de patologías concomitantes.

Tipo de estudio: Se trata de un estudio de serie de casos, descriptivo y retrospectivo.

Criterios de selección: Se incluyeron pacientes con diagnóstico de MG, desde el nacimiento hasta los 18 años de edad, con medición de anticuerpos y/o prueba electrofisiológica y administración del tratamiento en el Instituto Nacional de Pediatría.

Análisis estadístico y resultados: Se identificaron 25 expedientes de pacientes (19 mujeres, 6 hombres, edad media de 6.7 años). Se encontró mayor incidencia de la enfermedad en el sexo femenino y en preescolares, sin embargo con mayoría de pacientes masculinos en recaídas y gravedad. De tratamiento, el de elección fue la piridostigmina, aunque no se encontró fármaco que evite las recaídas, pero el uso de tratamientos más agresivos durante un episodio de miastenia disminuyen recaídas posteriores.

ANTECEDENTES

La Miastenia Gravis (MG) es un trastorno autoinmune que involucra disminución la transmisión neuromuscular de los impulsos eléctricos debido a la producción de auto-anticuerpos dirigidos contra receptores músculo esqueléticos, siendo estos contra receptores de Acetilcolina (AChR) en la membrana postsináptica lo que provoca fatiga muscular expresada como debilidad, para lo cual existen descritos distintos fármacos como parte del tratamiento, siendo la piridostigmina (anticolinesterásico) el medicamento de elección. Por lo anterior buscaremos aclarar cuál es la sintomatología que se presenta de manera más común así como estandarizar un algoritmo de tratamiento en el paciente pediátrico.

Epidemiología

La prevalencia de la MG varía dependiendo de la población estudiada. En Estados Unidos se reporta una prevalencia de 20 casos en cada 100,000 habitantes, teniendo una incidencia de 1.7 por millón en población general, mientras que en Noruega se reporta 1.6 casos por millón de habitantes.² En México se cree que la epidemiología es similar a la de otros reportes, sin embargo, únicamente se encontró un reporte realizado en el 2015 en el cual reporta mayor incidencia en población femenina, con una media de edad menor en mujeres (37 años contra 50 en el sexo masculino).³ Con relación a edad y sexo, se reporta mayor incidencia en pacientes femeninos jóvenes con respecto a pacientes masculinos de mayor edad.⁴ Así mismo, existe un estudio realizado en Corea del Sur ⁵, con una incidencia total en pacientes menores de 19 años de edad de 2.9 por cada 100,000 habitantes, en el sexo femenino de 3.51 con respecto al sexo masculino de 2.31 por cada 100,000 habitantes, dicha incidencia aumenta con la edad teniendo aproximadamente la misma relación, invirtiéndose únicamente en pacientes mayores de 80 años de edad.⁵

Fisiopatología

La causa principal de la MG es la producción de auto-anticuerpos contra el receptor de Acetilcolina en la membrana postsináptica. Dichos anticuerpos, provocan una disminución en el número de los receptores causando una alteración en la transmisión de los impulsos eléctricos provocando debilidad muscular en los pacientes.⁶

En la mayoría de los casos, la producción de autoanticuerpos se debe a una reacción cruzada entre determinantes antigénicos por similitud con otras moléculas (en este caso a receptores para acetilcolina), principalmente asociados a infección de vías aéreas superiores, sin embargo, la producción de anticuerpos se ha asociado a procesos paraneoplásicos ya que, aproximadamente el 10% de los pacientes que cursan con MG se asocian a proceso neoplásico en el timo permitiéndonos detectar anticuerpos contra células musculares estriadas como anti-MGT30.⁷

En la mayoría de los casos se puede identificar el anti-AchR, sin embargo, es difícil identificarlo en algunas presentaciones clínicas, como la oftálmica en la que disminuye hasta en un 40%, por lo que se hace necesario evaluar la presencia de otro tipo de anticuerpos como la tirocin cinasa músculo específico (MusK).

Estos anticuerpos disminuyen el número de receptores de acetilcolina por distintas causas, entre las que se destacan:

- 1.Reacción de entrecruzamiento entre los mismos y endocitosis,
- 2.Fijación del receptor en el punto de reconocimiento de la acetilcolina,
- 3.Lesión de la membrana postsináptica en colaboración con el complemento.

Se ha descrito que en pacientes con células Th1 anti-AchR se presenta patología más agresiva ya que el anticuerpo tiene mayor afinidad a los receptores.⁶ Dicha alteración se encuentra predominantemente en individuos con predisposición genética por la presencia de HLA (antígeno leucocitario humano) B8 y DR3.⁸

Cuadro Clínico

El síntoma principal es la fatiga, caracterizada por debilidad de músculos oculomotores, seguido de debilidad muscular en cintura escapular o pélvica que posteriormente se generaliza. Esta fatiga se presenta como debilidad con normorreflexia o asociado a ptosis palpebral, oftalmoparesia, disfagia e insuficiencia respiratoria.⁸

La debilidad muscular aumenta con el transcurso del día siendo mayor durante la tarde o la noche. Existen otras situaciones clínicas en las que aumenta, como lo son en infecciones recurrentes, fiebre y en el agotamiento físico o emocional del paciente.⁹

Entre los grupos musculares más afectados se encuentran los músculos extraoculares, de la cara, lengua, paladar, cuello, cintura escapular y pélvica, así como los músculos respiratorios en caso de progresión de la enfermedad.

Dentro de las principales manifestaciones clínicas se encuentran la diplopía, ptosis, debilidad de músculos masticatorios, parálisis facial progresiva con disminución de la movilidad de la lengua, disfonía y aumento de la debilidad facial de origen bulbar, a nivel de cintura escapular, con alteración para la elevación de los brazos, en cintura pélvica, dificultad para subir escaleras y la presencia de insuficiencia respiratoria en casos graves.¹⁰ De acuerdo a una revisión realizada en 2016 por Mansueto, A. et al en Brasil¹¹ el síntoma más frecuente fue debilidad generalizada (36.2%), sintomatología ocular (33.3%) y finalmente la sintomatología bulbar (30.4%), aunque entre los tres grupos el porcentaje es muy similar.

Clasificación

Existen distintas clasificaciones de la Miastenia Gravis.

1. Por etiología:

- **MG autoinmune:** Su presentación es en pacientes mayores de 12 meses de vida, más frecuente en el sexo femenino. Con mayor afección oftálmica inicial y en el 80% de los casos presentan deterioro generalizado.
- **Síndrome miasténico Eaton-Lambert:** Raro en pacientes pediátricos, aunque se ha reportado en pacientes pre-púberes o adolescentes. Se asocia con un proceso maligno (en adultos es relacionado con carcinoma de pulmón de células pequeñas en 60% de los

casos). La afección incluye principalmente debilidad en cintura escapular y/o pélvica, así como sintomatología autonómica.

- **Síndrome miasténico congénito:** Se presenta antes del año de vida con debilidad leve a moderada de los distintos grupos musculares. Tiene un patrón de herencia autosómico recesivo, es originado por una alteración en la membrana postsináptica. Sin relación con anti-AchR por lo que su diagnóstico es mediante inmunogenética, biopsia muscular, muestras de ADN para diagnóstico molecular y electromiografía con disminución en las velocidades de conducción.⁸
- **Crisis miasténica:** Existencia de exacerbación de la sintomatología comprometiendo musculatura torácica, de la deglución, o ambos, requiriendo soporte ventilatorio.

2. De acuerdo al grado de afección del paciente,

a) Clasificación de Osserman (1958)¹⁰, Tabla 1

Grado I	Ocular
Grado IIa	Generalizada leve
Grado IIb	Generalizada moderada a grave, compromiso bulbar o ambos
Grado III	Crisis miasténica / aguda-grave en semanas o meses
Grado IV	Tardía-severa / compromiso bulbar marcado

Tabla 1. Clasificación de Osserman¹⁰

b) Clasificación Osserman-Genkins (1971)¹⁰, Tabla 2

Grado I	Ocular	Afección exclusivamente ocular
Grado IIa	Generalizada leve	Comienzo lento, afección generalizada leve, sin alteración respiratoria.
Grado IIb	Generalizada moderada - grave	Comienzo gradual, afectación generalizada moderada-grave con alteración de musculatura bulbar, sin alteración respiratoria.
Grado III	Aguda fulminante	Debilidad generalizada aguda o subaguda y en menos de 6 meses afección de musculatura bulbar o respiratoria. Pronóstico grave.
Grado IV	Grave tardía	Afectación generalizada grave tardía tras años de miastenia grado I o II. Pronóstico grave.

Tabla 2. Clasificación Osserman-Genkins¹⁰

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se realiza por la presencia de hallazgos clínicos, por prueba farmacológica, exámenes electrofisiológicos, inmunológicos y de imagen.

1. Hallazgos por Exploración Física:

- Debilidad muscular o de ptosis palpebral durante la tarde.
- Debilidad proximal provocado por fatiga muscular.
- Fatiga del elevador del párpado posterior a supravversión sostenida de la mirada.
- Diplopía al leer.
- Fatiga de los maseteros y de los temporales al masticar.
- Voz nasal al provocar fatiga por hablar.
- Fatiga de la musculatura escapular al mantener los brazos horizontales y en aducción durante 1 minuto.
- Fatiga de la cintura pélvica al subir escaleras o al mantener al paciente en cuclillas.
- Resto de la exploración neurológica es normal.¹⁰
- Prueba del hielo: aplicación de hielo sobre el ojo cerrado durante 2-5 minutos; se considera positivo cuando posterior al retiro del hielo se encuentra dicho ojo con ptosis.⁷

2. Prueba Farmacológica (Prueba de Tensilón):

Mediante la administración intravenosa de cloruro de edrofonio (inhibidor de la acetilcolinesterasa de acción corta), dosis inicial de 1mg, posteriormente 2mg, 3mg y 5mg con intervalos de 3 a 5 minutos lo que provoca disminución en la fatiga muscular.¹ Durante dicha administración se tiene que tener acceso a atropina (0.4mg) como antídoto ya que puede presentar hipotensión, bradicardia, síncope o falla ventilatoria. Tiene una sensibilidad del 80-95% para MG ocular, sin embargo se describen falsos positivos en Guillain-Barre, síndrome miasténico, tumores hipofisarios y neuropatía diabética.¹⁰

3. Pruebas Electrofisiológicas:

- **Prueba de estimulación repetitiva:** Reducción progresiva de los potenciales de acción muscular por estimulación nerviosa repetitiva de baja frecuencia (3-5Hz). El resultado de esta prueba se considera positivo cuando la amplitud del quinto potencial se encuentra

disminuido 10% con respecto al primero en tres grupos musculares distintos (reacción miasténica de Jolly). Se encuentra positiva en 90% de los casos de MG generalizada.

- **Electromiografía de fibra única:** Diferencial entre el potencial de acción de una fibra con respecto a otra contigua de la misma unidad motora debido a la longitud axonal (fenómeno de fluctuación). Una variación de esta prueba se le conoce como fenómeno de bloqueo y se presenta cuando el potencial de la fibra muscular afectada no aparece. Tiene sensibilidad del 95-99% y especificidad <50%.^{6,9}
- **Reflejo estapedial:** Estímulo durante 10 segundos sobre la membrana timpánica con frecuencias entre 500 y 1000Hz aumentando la tensión del músculo estapedio y con consiguiente abolición del reflejo estapedio. Esta prueba no es de uso regular, su indicación es en pacientes con afección bulbar.^{10,12}

4. Diagnóstico Inmunológico:

- **Anticuerpos contra el receptor de Acetilcolina (anti-AchR):** La presencia de estos anticuerpos en sangre de pacientes con MG se encuentra en aproximadamente 90% de los casos (90% en Tipo I y 70% en Tipo II).^{10,13} Se reporta una sensibilidad desde el 85%, sin embargo, también se reportan falsos positivos para Eaton-Lambert (5%), polimiositis (<1%), otras afecciones de neurona motora causadas por intoxicaciones (metales pesados) del 3-5%.⁷
- **Tirocin cinasa del músculo estriado (MuSK):** Se manifiesta en 40-70% de los pacientes con seronegatividad para anti-AchR.^{13,14} Se encuentra principalmente en afección focal de cintura escapular, facial y afección bulbar.¹³
- **Anticuerpos contra canales de calcio:** Su presencia se encuentran en la membrana presináptica, y está indicada en pacientes con síndrome miasténico Eaton-Lambert paraneoplásico.

5. Estudios de Imagen

Se sugiere la realización de radiografía de tórax o tomografía axial computada de dicha región para descartar timoma, debido a que el 10% de los pacientes con neoplasia tímica cursan con MG.⁷

La Miastenia Gravis se clasifica en base a la presentación de los hallazgos antes mencionados:

- Criterios Diagnósticos (Grupo Provincial de MG)¹⁰: Tabla 3
- I- MG definida: 2 criterios mayores y 1 menor.
- II- MG probable: 1 criterio mayor y 2 menores.
- III- Sospecha miasténica: 1 criterio mayor y 1 menor.

CRITERIOS MAYORES	CRITERIOS MENORES
1. Debilidad muscular	1. Enfermedad tímica
2. Prueba de Tensilón positiva	2. Enfermedad autoinmune
3. Exploración física positiva	3. Ac circulantes órgano específicos
4. Ac-AchR positivos	4. Mejora de debilidad muscular con colinérgicos, esteroides y/o plasmaféresis
	5. Prueba de Tensilón dudosa
	6. Exploración física dudosa

Tabla 3: Criterios Diagnósticos (Grupo Provincial de MG)¹⁰

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial se debe de establecer con enfermedades del Sistema Nervioso Central o periférico o bien, del sistema muscular que cause debilidad. Para su diagnóstico se puede dividir en Neurona Motora Superior, Inferior (subdividida en afección de nervios periféricos y afección de la unión neuromuscular, subdividida en presináptica, sináptica y postsináptica) y afección muscular. Dentro de las principales afecciones se encuentran las siguientes:

- Afecciones de Neurona motora superior: Encefalomiелitis, encefalitis de Bickerstaff, mielopatía aguda de cualquier origen (traumática, mielopatía transversa, tumores, enfermedades desmielinizantes, enfermedad de Devic, etc).
- Afección de Neurona motora Inferior: Poliomiелitis
- Afección nerviosa: Guillain-Barré, porfiria, intoxicación por metales pesados, polineuropatías variables
 - Afección de la unión neuromuscular:
 - Presináptica: Botulismo, mordeduras de arañas

- Sinápticas: Intoxicación por organofosforados
 - Postsinápticas: Miastenia gravis
- Muscular: Miositis infecciosa, polimiositis o dermatomiositis, parálisis familiar esporádica, parálisis psicógena.⁹

TRATAMIENTO

Dos conceptos de importancia previo a la descripción del tratamiento son:

1. Remisión: paciente el cual no cuenta con síntoma alguno de MG.
2. MG refractaria: la sintomatología permanece igual o incluso empeora después del uso de esteroides y de otros dos agentes inmunosupresores.¹⁵

Como parte del tratamiento de la MG existen diferentes fármacos y manejos descritos, dentro los se encuentran los siguientes:

- **Anticolinesterásicos:** Dentro de los cuales están, la prostigmina, piridostigmina y ambemonio, que se unen competitivamente a la acetilcolinesterasa y actúan inhibiendo la unión de esta a la acetilcolina. Actualmente dichos tratamientos son aplicados como sintomáticos, siendo la piridostigmina por vía oral, a dosis de 7mg/kg/día o 200 mg/m²/día dividido en 6 dosis como dosis inicial, en neonatos la dosis es de 5mg cada 4-6 horas. Se han encontrado reportes que este tratamiento tiene menor eficacia en pacientes con serología positiva para MuSK a comparación que pacientes con anti-AchR positivos.¹⁵
- **Plasmaféresis:** Usada en casos de crisis miasténica, se recomiendan de 3-5 recambios plasmáticos para remover los anticuerpos existentes. Se ha reportado recaídas a las 4-8 semanas cuando se utiliza únicamente este manejo.¹
- **Inmunoglobulina intravenosa:** Empleada en casos de crisis miasténica o de MG grave como estabilizador del estado clínico del paciente, previo a tratamiento inmunosupresor, se recomienda su uso a dosis de 0.4gr/kg/día (1-2gr/kg totales) por 5 días.¹⁶ Se encuentra la misma tasa de recaída que la plasmaréresis.¹
- **Esteroides:** Indicado como inmunosupresor, tratamiento de primera línea junto con azatioprina. Tiene una mejoría en el 70-80% de los pacientes. Se recomiendan dosis iniciales de prednisona de 1-1.5mg/kg/día una vez al día hasta remisión del cuadro,

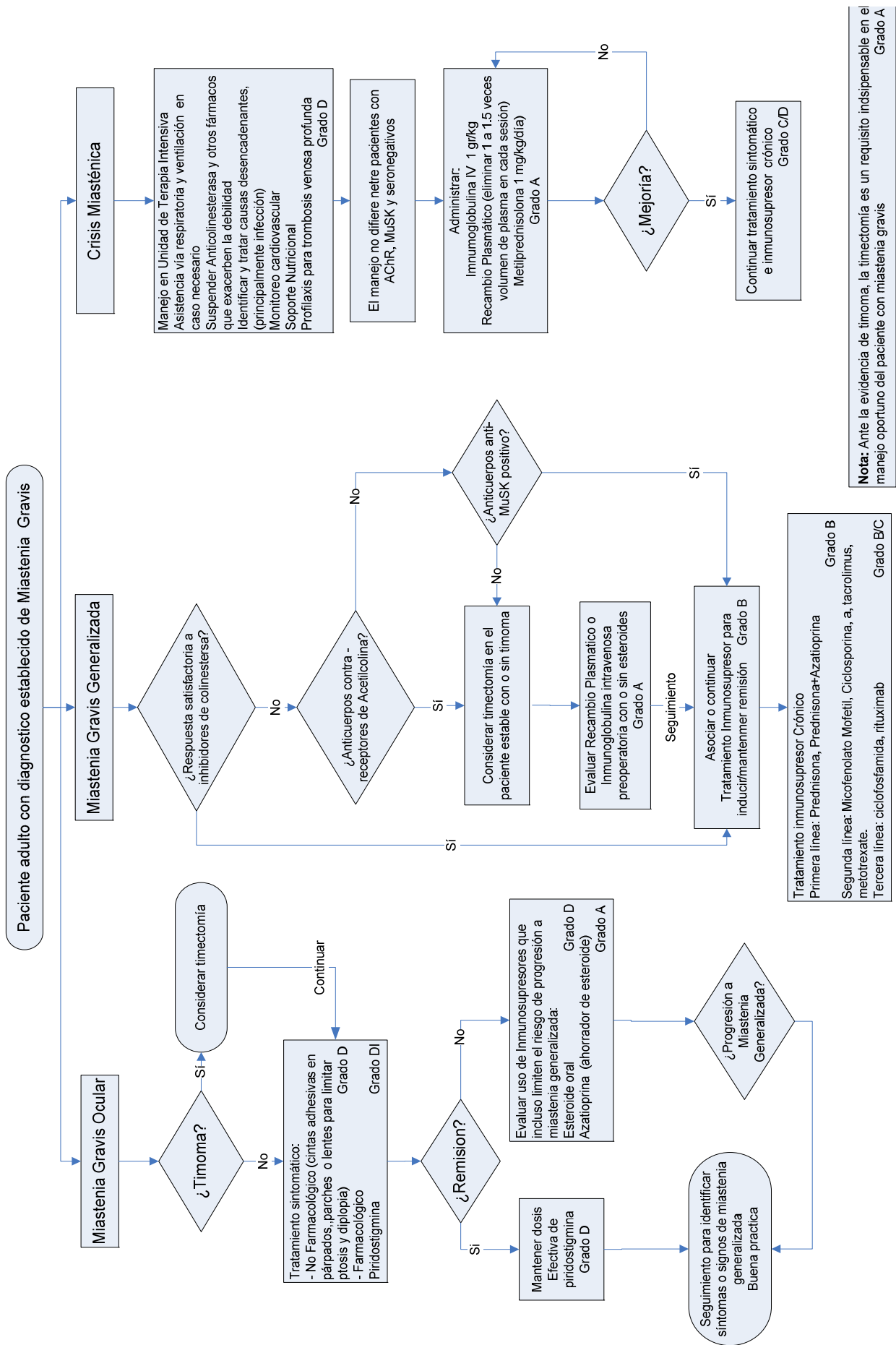
posteriormente con reducción de la dosis 5mg/día cada 4 semanas. En casos de crisis miasténica se recomienda la administración de metilprednisolona en bolo intravenoso a dosis de 500-2000mg/día durante 3-5 días para posteriormente continuar con el tratamiento vía oral.¹⁶

- **Inmunomoduladores:** Azatioprina es el inmunomodulador de elección indicado en caso de contraindicación o falla al tratamiento esteroideo. Análogo de las purinas, inhibe la síntesis purínica causando apoptosis de células T y B. Se aplica a dosis de 2-3mg/kg/día con reducción al alcanzar la remisión a 2.5mg/kg/día y posteriormente a 1mg/kg/día. El cese repentino de azatioprina aumenta el riesgo de recaída pesar de encontrarse el paciente en remisión completa.¹⁶ Otros inmunomoduladores usados son el metotrexate (10-20mg/m² por semana), mofetil micofenolato (600mg/m²/dosis) y ciclosporina (6mg/kg/día en dos dosis), generalmente empleados ante presencia de efectos adversos de azatioprina o para uso intravenoso en el caso de la ciclosporina.
- **Anticuerpos monoclonales:** Se recomienda este tratamiento en casos de refractariedad a inmunosupresores. El rituximab es el anticuerpo monoclonal de elección con acción anti-CD20 localizado en células pre-B y linfocitos B maduros. Las dosis usadas es de 375mg/m², obteniendo disminución de la cuenta leucocitaria desde la primera dosis, con cuentas normalizadas después de 9-12 meses de tratamiento.¹⁶ Otros tratamientos reportados son el bortezumib, belimumab, eculizumab, etanercept y el factor estimulante de colonias de granulocitos, aunque no se cuenta con suficiente evidencia para su uso y son indicados cuando se presenta refractariedad a tratamiento a pesar de adecuada administración de rituximab.
- **Timectomía:** Procedimiento electivo que se realiza en pacientes para disminuir tiempo del tratamiento inmunosupresor, en casos de refractariedad o en casos de intolerancia al tratamiento. Es un tratamiento considerado en pacientes pediátricos con anti-AchR positivos.¹⁷ Se reporta que en pacientes pediátricos a los cuales se les realizó timectomía únicamente presentaron una recaída a 5 años del 100%.²⁰

Los criterios como respuesta al manejo son los siguientes

3. Remisión: paciente el cual no cuenta con síntoma alguno de MG.
4. MG refractaria: la sintomatología permanece igual o incluso empeora después del uso de esteroides y de otros dos agentes inmunosupresores.¹⁵

A continuación se muestra el algoritmo de tratamiento reportado en la Guía de Práctica Clínica mexicana para el paciente adulto (no se encuentra actualmente guía para el paciente pediátrico).²¹ A pesar de que el siguiente algoritmo fue desarrollado para el tratamiento del paciente adulto, en población pediátrica se utilizan las mismas líneas de tratamiento con diferencia de las dosis de administración.



Nota: Ante la evidencia de timoma, la timectomía es un requisito indispensable en el manejo oportuno del paciente con miastenia gravis
Grado A

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La MG es una patología de baja incidencia, refiriéndose hasta de 20 por cada 100,000 habitantes, con reportes en pacientes pediátricos de 2.3 a 3.5 por cada 100,000 habitantes, sin embargo, en México no se cuenta con una epidemiología exacta en población pediátrica. Por lo anterior, al ser el Instituto Nacional de Pediatría un centro de referencia nos permitirá conocer el cuadro predominante con el cual se presentan los pacientes, relacionarlo con el tiempo de evolución y con el tratamiento aplicado en cada caso, así como la presencia de recaídas posteriores.

JUSTIFICACIÓN

Actualmente no se encuentran reportes de incidencia de la MG en edad pediátrica a nivel nacional, por lo que este estudio nos permitirá realizar una comparación con los efectuados en otros países, además de evaluar la eficacia del tratamiento usado en el INP con esos estudios y así poder así estandarizar un algoritmo de tratamiento aplicable en la población pediátrica en México ya que, a pesar de que el cuadro clínico que se describe de la patología es universal, revisaremos la forma de presentación de MG más común para adecuar una vía de tratamiento para nuestra población debido a que, en la revisión de la literatura que se realizó, no se encontró un algoritmo de manejo adecuado para este grupo, solo se refiere la Guía de Práctica Clínica Mexicana en población adulta.

OBJETIVOS

- **Objetivo General:** Identificar la presencia de pacientes con MG diagnosticados y tratados en el Instituto Nacional de Pediatría durante el período de enero 2006 a diciembre de 2016, con la finalidad de contar con información epidemiológica y tipos de tratamiento utilizados, así como su relación con presencia de recaídas.

- **Objetivos Específicos:**

- 1) Identificar la cantidad de casos de MG de enero 2006 a diciembre 2016.
- 2) Establecer el estadio de acuerdo con el sexo y edad del paciente.
- 3) Conocer la sintomatología con la cual se presentan a su ingreso y en las recaídas.

- 4) Evaluar la existencia de anticuerpos contra el receptor de acetilcolina y de prueba de estimulación repetitiva con respecto a la sintomatología y a las recaídas con la que cursan los pacientes
- 5) Identificar los distintos tratamientos utilizados en nuestra institución.
- 6) Valorar la eficacia de cada tratamiento a corto plazo así como en seguimiento subsecuente.
- 7) Relacionar la presencia de secuelas o recaídas con el tratamiento utilizado.
- 8) Identificar la presencia de patología concomitante.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio de serie de casos, descriptivo, retrospectivo con un eje de investigación que busca evaluar y elaborar una adecuada línea de tratamiento para nuestra población en ésta patología.

Cuenta con los siguientes criterios:

a) Criterios de inclusión:

- a. Pacientes con edad desde el nacimiento hasta los 18 años de edad al momento del diagnóstico.
- b. Diagnóstico de MG en el Instituto Nacional de Pediatría mediante medición de anticuerpos y/o prueba electrofisiológica.
- c. Administración del tratamiento en el Instituto Nacional de Pediatría.

b) Criterios de exclusión:

- a. Diagnóstico de otra patología que curse con debilidad muscular.
- b. Pacientes con diagnóstico y/o tratamiento de MG en otra institución.
- c. Pacientes los cuales no cuentan con expediente en el Instituto Nacional de Pediatría.

Metodología: Se identificarán todos los expedientes con diagnóstico de MG del 2006 al 2016 en el Instituto Nacional de Pediatría que se encuentren en su archivo clínico. Se estudiará cada caso con los criterios de inclusión y exclusión ya mencionados previamente. Se analizarán las variables en cada caso para posteriormente analizar los resultados obtenidos.

Las variables que se incluirán en el estudio se encuentran en la Tabla 4

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO DE VARIABLE	MEDICIÓN DE VARIABLE
Tiempo de evolución	Tiempo que el paciente cursa con la sintomatología previo a su llegada al Instituto.	Intervalo	Meses
Edad	Es el tiempo de vida desde el nacimiento hasta la fecha del diagnóstico.	Intervalo	Años, meses
Sexo	Estará acorde a los genitales externos del paciente	Nominal	1= Femenino 2= Masculino
Ptosis	Alteración en el adecuado cierre de los párpados.	Nominal	1= presente 2= ausente
Debilidad muscular	Alteración en la fuerza muscular en cintura pélvica, escapular o generalizada.	Nominal	1= presente 2= ausente
Oftalmoparesia	Alteración en la movilidad del globo ocular.	Nominal	1= presente 2= ausente
Alteración en el habla	Presencia de dificultad al habla por debilidad en musculatura orofaríngea.	Nominal	1= presente 2= ausente
Disfagia	Dificultad para deglutir por debilidad muscular.	Nominal	1= presente 2= ausente
Cefalea	Dolor de cabeza de intensidad variable que puede estar acompañado de alguna otra sintomatología.	Nominal	1= presente 2= ausente
Insuficiencia respiratoria	Alteración en la musculatura torácica que impide el adecuado intercambio gaseoso	Nominal	1= presente 2= ausente
Ac_AchR	Presencia de anticuerpo contra el receptor de acetilcolina	Nominal	1= positiva 2= negativa
Prueba de estimulación repetitiva	Alteración en la transmisión de conducción nerviosa en el músculo.	Nominal	1= positiva 2= negativa
Timoma	Presencia de masa tumoral en el timo, contribuyente a presencia de MG.	Nominal	1= presente 2= ausente
Patología tiroidea	Presencia de alteración en las pruebas de funcionamiento tiroideo.	Nominal	1= presente 2= ausente
Tipo de tratamiento	El tratamiento se define como el conjunto de medios	Nominal	1= Piridostigmina

	que se utilizan para aliviar o curar una enfermedad o deformidad. De acuerdo al grado de la enfermedad o de sintomatología agregada se selecciona el mejor		2= Esteroide 3= Inmunomodulador 4= Anticuerpo monoclonal 5= Inmunoglobulina IV 6= Quirúrgico
Resultados	Se refiere al efecto, consecuencia o conclusión de una acción, un proceso, un cálculo, cosa o manera en que termina algo.	Nominal	1= Remisión 2= Recaída

Tabla 4: Variables de estudio

RESULTADOS

Se obtuvieron 28 expedientes de pacientes que se diagnosticaron con MG en el Instituto Nacional de Pediatría, del 2006 al 2016, solo se tuvo acceso a 23 expedientes. 19 correspondían a pacientes del sexo femenino (82.6%). En relación a la edad, se encontró en un rango de 1 hasta 14 años, con una media de 6.7 años de edad y una moda de 2 años de edad. Tabla 5

EDAD	FRECUENCIA	PORCENTAJE
1	2	8.7%
2	6	26.1%
3	2	8.7%
4	1	4.3%
5	1	4.3%
6	1	4.3%
9	1	4.3%
10	2	8.7%
11	1	4.3%
12	2	8.7%
13	1	4.3%
14	3	13%

Tabla 5: Presentación por edad

Se identificó antecedente infeccioso en 18 casos, el más común fue infección de vías aéreas superiores en 12 (78%), vías aéreas inferiores en 3 e infección gastrointestinal en 6, en tres pacientes se presentaron infección de vías aéreas superiores y gastroenteritis simultáneamente. En ningún caso se identificó antecedente de padecimientos inmunológicos.

Las manifestaciones clínicas referidas fueron: en 23 pacientes ptosis palpebral, 11 con oftalmoparesia, 9 con debilidad generalizada, 8 con alteración en la deglución, 5 con debilidad orofacial y 3 con cefalea. Se clasificó como MG estadio I, 52.1% (12 casos), seguido por el estadio IIa con 7 casos, IIb 3 casos y III en un caso. Se encontró que los pacientes cursaban con tiempo de evolución desde 1 mes hasta 4 meses.

A todos los pacientes se les realizó estudio inmunológico (anticuerpos anti Acetilcolina) y prueba de estimulación repetitiva (PER). Los anticuerpos anti Acetilcolina fueron positivos en 18 casos, mientras que la prueba de estimulación repetitiva en 20. En 16 pacientes ambas pruebas resultaron positivas, en 6 pacientes únicamente una prueba resultó positiva mientras que en un paciente ambas resultaron negativas, confirmándose el diagnóstico mediante presencia de anticuerpos anti-MuSK positivos.

Todos los pacientes se estudiaron en búsqueda de timoma o alteraciones tiroideas, realizándose radiografía de tórax, tomografía axial computada (TAC) y pruebas de funcionamiento tiroideo respectivamente, resultando negativas.

Se administró tratamiento con piridostigmina a dosis de 1.5-3mg/kg/do hasta cada 4 horas en los 23 pacientes como tratamiento de primera línea, al menos durante 5 días. Cuando los pacientes no presentaron mejoría se continuó con fármacos segunda línea que incluyeron: esteroide (prednisona) en 21 pacientes, metotrexate en 9 casos, azatioprina en 8 casos, mofetil micofenolato en 5 pacientes y gammaglobulina en 2; únicamente en un paciente se usaron los 6 medicamentos previamente mencionados. Posterior a esto, los pacientes presentaron remisión de la sintomatología.

La estancia hospitalaria osciló de 24 hasta 62 días con media en 42 días. posteriormente se encontró que 7 pacientes (30.4%) sufrieron una recaída, 2 pacientes (13%) sufrieron una segunda recaída y un paciente (4.3%) padeció una tercera recaída.

PACIENTE	ESTADIO AL INGRESO	ANTECEDENTE INFECCIOSO	TIEMPO DE EVOLUCIÓN	AC ACHR	PER	RECAÍDAS
1	I	-	1 mes	-	+	0
2	I	VAS, GI	2 meses	+	+	0
3	I	GI	1 mes	+	+	0
4	I	-	1 mes	+	+	0
5	I	VAS	1 mes	+	-	0
6	I	VAS	2 meses	+	+	0
7	I	GI	2 meses	-	+	0
8	I	VAS	2 meses	+	+	0
9	I	-	1 mes	+	+	1
10	I	-	1 mes	+	+	2
11	I	VAS	2 meses	-	+	2
12	I	VAS	3 meses	+	+	3
13	Ila	VAI	1 mes	+	+	0
14	Ila	-	2 meses	+	+	0
15	Ila	VAS, GI	2 meses	+	+	0
16	Ila	VAS	2 meses	+	+	0
17	Ila	VAS	3 meses	+	-	0
18	Ila	VAS	2 meses	-	+	1
19	Ila	VAS	4 meses	-	-	1
20	IIb	VAS, GI	3 meses	+	+	0
21	IIb	VAI	2 meses	+	+	0
22	IIb	GI	3 meses	+	+	1
23	III	VAI	3 meses	+	+	0

PER: prueba de estimulación repetitiva, VAS: vías aéreas superiores, VAI: vías aéreas inferiores, GI: gastrointestinal

Tabla 6. Manifestaciones asociadas y pruebas diagnósticas

Siete pacientes presentaron una primer recaída, la cual se presentó desde 5 hasta 26 meses posterior a su egreso, siendo nuevamente más común en el sexo femenino en 5 pacientes sobre 2 del sexo masculino. Todos los pacientes cursaron con ptosis, mientras que 6 pacientes (85.7%) cursaron, además, con debilidad generalizada, 2 pacientes (28.5%) con alteraciones en la deglución y solo uno con debilidad orofacial y cefalea (14.2). En esta recaída encontramos que 3 pacientes (42.8%) se encontraban en el estadio Ila, 2 pacientes en estadio I y otros 2 pacientes en estadio Iib. Mientras que en tratamiento, a los 7 pacientes se les trató con piridostigmina, así como prednisona a 6 pacientes, requiriendo un bolo de metilprednisolona en 3 pacientes, 3 pacientes con metotrexate, 3 pacientes con mofetil micofenolato, 1 paciente con gammaglobulina, 1 paciente con rituximab y 1 paciente con ciclosporina.

Se identificó una segunda recaída en 3 pacientes en un intervalo de 3, 7 y 14 meses posterior a la primera. El cuadro clínico incluyó: ptosis (100%), seguido por debilidad generalizada y oftalmoparesia en 2 pacientes, en un paciente se encontró además alteración en la deglución, debilidad orofacial e insuficiencia respiratoria. En todos los casos el tiempo de evolución al momento de la atención fue menor a un mes. Un caso presentó estadio I, por sólo presentar ptosis, siendo tratado con piridostigmina, prednisona y metotrexate; otro paciente con estadio Ila tratado con piridostigmina y prednisona, requiriendo administración de un bolo previo de metilprednisolona y metotrexate; mientras que el tercer paciente calificó para estadio IV de la enfermedad por la presencia de insuficiencia respiratoria, tratado con piridostigmina, prednisona, gammaglobulina y ciclosporina, siendo esta última administrada posterior a la gammaglobulina por no presentar mejoría en el cuadro. Este último paciente es el que posteriormente presenta una tercer recaída.

La tercer recaída del paciente se presentó con la misma sintomatología que la recaída anterior, incluyendo insuficiencia respiratoria por lo que nuevamente se cataloga en el estadio IV de la enfermedad, presentándose 6 meses después, con un tiempo de evolución de 3 semanas, siendo tratado en esta ocasión, nuevamente con piridostigmina, prednisona, gammaglobulina y, solo ahora con rituximab ya que había presentado reacción a la ciclosporina. Con dicho tratamiento es finalmente egresado sin presentar nuevas recaídas por el momento. Tablas 7 y 8

	1^{ER} EVENTO	RECAÍDA 1	RECAÍDA 2	RECAÍDA 3
Total de pacientes	23	7	3	1
Ptosis	23 (100%)	7 (100%)	3 (100%)	1 (100%)
Oftalmoparesia	11 (47.8%)	0	2 (66.6%)	1 (100%)
Debilidad generalizada	9 (39.1%)	6 (85.7%)	2 (66.6%)	1 (100%)
Disfagia	6 (26%)	2 (28.5%)	1 (33.3%)	1 (100%)
Cefalea	3(13%)	1 (14.2%)	0	0
Debilidad del habla	5 (21.7%)	1 (14.2%)	1 (33.3%)	1 (100%)
Insuficiencia respiratoria	0	0	1 (33.3%)	1 (100%)

Tabla 7. Manifestaciones clínicas en la evolución de los pacientes

	1ER EVENTO	RECAÍDA 1	RECAÍDA 2	RECAÍDA 3
Total de pacientes	23	7	3	1
Piridostigmina	23 (100%)	7 (100%)	3 (100%)	1 (100%)
Esteroide	21 (91.3%)	6 (85.7%)	2 (66.6%)	1 (100%)
Gamaglobulina IV	2 (8.6%)	1 (14.2%)	1 (33.3%)	1 (100%)
Metotrexate	9 (39.1%)	3 (42.8%)	2 (66.6%)	0
Mofetil micofenolato	5 (21.7%)	3 (42.8%)	0	0
Bolo de esteroide	0	1 (14.2%)	1 (33.3%)	0
Rituximab	0	0	0	1 (100%)
Azatioprina	8 (34.7%)	1 (14.2%)	0	0
Ciclosporina	0	0	1 (33.3%)	0

Tabla 8. Manejo farmacológico

DISCUSIÓN

Los resultados arrojados en el presente estudio, coincide con lo reportado en la literatura en cuanto a la presencia de mayor incidencia en el sexo femenino. Sin embargo, a diferencia de lo reportado por Popperud² y Yeon⁴ en Noruega y Corea del Sur respectivamente, donde se reporta mayor incidencia en pacientes mayores de 12 años de edad, aquí encontramos media de 6.7 años de edad, con moda de 2 años de vida y desviación estándar de 4.83. Así mismo, se encontró que, de los siete pacientes que cursaron con recaídas, la media de edad fue de 5.4 años con edades que oscilaron entre 1 a 14 años de edad.

Mansueto et al en 2016¹⁰, reporta, en relación a las características clínicas, la presencia de debilidad generalizada en 36.2%, seguido de oftalmoparesia en 33.3%, contrastando con nuestros resultados, donde observamos que la ptosis palpebral fue el dato clínico más frecuente manifestándose en todos los pacientes, seguido por la debilidad generalizada, la cual se encontró en 47.8%; otros hallazgos que se presentaron con menor frecuencia fueron disfagia, debilidad orofacial y cefalea.

En el cuadro inicial, 12 pacientes (52.1%) se encontraban en estadio I, lo que coincide con lo reportado en la literatura, seguido por el Ila, IIb y IIIa, en ese orden en frecuencia, contrastando con lo reportado, ya que se encuentra una relación inversa en el estadio IIb que Ila, concordando en mayor cantidad de casos en estadio II con relación al estadio III. Así mismo, se analizó el estadio a su arribo y el tiempo de evolución de la sintomatología previo a su ingreso al Instituto, encontrando que con menor tiempo de evolución se encontraban los pacientes con estadios más leves. Así mismo, se encontró que los pacientes que cursaron con mayor cantidad de recaídas se encontraban en estadio I al momento de su llegada.

Se realizó determinación de anticuerpos contra el receptor de acetilcolina, resultado positivo en 18 de los 23 pacientes (78.2%). Evaluando la positividad de los anticuerpos en relación al estadio clínico, se identificó que resultaron positivos en 9 de los pacientes con estadio I y 8 casos los que debutaron en estadio II, lo que difiere de lo reportado por Ha¹² en el 2015 que reportó positivos en el 90% en estadio I y en 75% de pacientes en estadio II.

Dentro de la evaluación de los pacientes se realizó prueba de estimulación repetitiva en todos ellos, resultando positiva en 20 de 23 pacientes, lo que concuerda con la literatura revisada, que reporta positividad en un porcentaje mayor del 90%.

Se encontró que sólo un paciente cursó con ambas pruebas negativas, diagnosticándose mediante positividad para anticuerpo contra la tirocin cinasa músculo específico (MuSK).

En nuestra serie se realizó búsqueda de timoma o alteraciones en la función tiroidea mediante radiografía de tórax o tomografía axial computada, así como pruebas de función tiroideas, siendo negativas, contrastando con un estudio realizado por Vázquez en Cuba en el 2015¹⁸ que reporta 75% de alteraciones tímicas y 15% de timomas en pacientes con MG, similar a lo encontrado a nivel mundial.

De acuerdo al consenso para el manejo de MG por Sanders et al en 2016¹⁷, se debe iniciar manejo con piridostigmina e inmunosupresión con esteroide o con otros medicamentos como metotrexate, mofetil micofenolato o azatioprina en caso de contraindicación para aplicación de esteroides. Si se presenta refractariedad al tratamiento con lo anterior se escalaría a gammaglobulina, rituximab o ciclosporina.

Para el tratamiento de nuestros pacientes se utilizaron distintos fármacos, en distintos momentos, siendo la piridostigmina el único utilizado en todos los pacientes, ya que, como se menciona en la literatura internacional, es el tratamiento de elección, porque al ser inhibidor de la acetilcolinesterasa, aumenta los niveles de la acetilcolina con subsecuente disminución de la sintomatología.

Otra línea farmacológica utilizada en el tratamiento en nuestra institución fue mediante la inmunosupresión, siendo utilizado, con mayor frecuencia la terapia esteroidea en base a prednisona en 21 pacientes, el uso de inmunomoduladores como metotrexate en 9 casos, azatioprina en 8 pacientes y mofetil micofenolato en 5 pacientes, en todos los casos se iniciaron dichos medicamentos posterior al inicio de piridostigmina, sin mejoría. Cabe mencionar que un estudio realizado por Melzer et al en el 2016¹⁵ reporta que el uso concomitante de esteroide y azatioprina tiene éxito mayor del 70% de los casos, sin embargo

en nuestro estudio encontramos que el 37.5% de los casos en el que se realizó terapia con ambos fármacos se presentó al menos una recaída. Finalmente, durante esta etapa también se requirió el uso de gammaglobulina en 2 pacientes. Cabe destacar que nunca se utilizó plasmáresis a pesar de ser tratamiento comúnmente usado y referido a nivel internacional ya que en nuestra institución no contamos con el equipo necesario.

En cuestión de recaídas, se presentaron en 7 de 23 pacientes (30.4%), 4 pacientes presentaron una recaída, 2 pacientes presentaron dos recaídas y un paciente presentó recaída en tres ocasiones. De estos casos, 3 de los 7 pacientes con recaídas habían presentado anticuerpos contra el receptor de acetilcolina negativos, de los cuales uno de esos tres pacientes presentó recaída en dos ocasiones, a diferencia de la prueba de electromedicina que se había encontrado positiva en todos los casos de los pacientes que presentaron al menos una recaída.

En la primer recaída todos los pacientes presentaron ptosis palpebral, seguido por debilidad generalizada en 6 casos, concordando con la literatura estudiada, sin embargo, en ningún caso se presentó alteración de los movimientos oculares, nuevamente en esta etapa comparada con la primera presentación no se presentó insuficiencia respiratoria en algún caso. Para lo anterior, el único factor de riesgo encontrado fue la falla en la continuación de medicamentos por parte del paciente por falta de recursos, suspendiendo el aporte de azatioprina.

De todos los casos, re-estadificando a los pacientes, únicamente dos pacientes permanecieron en la misma categoría que en la primera ocasión: un paciente que se había presentado en primera instancia como estadio I permaneció con la misma categoría al igual que otro paciente que se categorizó IIb en ambas ocasiones. Por otro lado, hubo un caso que de estadio IIa en la primera ocasión se re-estadificó en estadio I, sin embargo, dos pacientes cambiaron de categoría I a IIa y otro paciente a estadio IIb. En esta etapa ningún paciente se categorizó en estadio III o IV de la enfermedad.

Para la segunda recaída nuevamente el 100% de los casos se presentaron con ptosis, seguido por debilidad generalizada y alteración en movimientos oculares en 2 de los 3 casos,

acompañados de otros síntomas, sin embargo, un paciente en esta etapa se presentó con insuficiencia respiratoria requiriendo ventilación mecánica. Cabe señalar que, durante la segunda recaída únicamente un paciente se presentó sólo con ptosis, siendo categorizado como estadio I nuevamente por tercera ocasión, mientras que el segundo caso permaneció en estadio IIa y el tercer caso se re-estadificó en estadio IV con previo estadiaje en IIb encontrando, con la aparición de nuevas recaídas, aumento en el estadiaje ya que en la primera ocasión de había categorizado en estadio I.

Finalmente, solo se presentó tercer recaída en un solo caso, presentándose en el paciente que, en la segunda recaída se encontraba en estadio IV con presencia de la misma sintomatología y, por consiguiente, en el mismo estadio un año después.

En cuestión de género, encontramos que en el sexo femenino son más frecuentes las recaídas, de los 7 casos 5 fueron femeninos y sólo 2 masculinos, sin embargo, cuando se presentó en el sexo masculino fue de mayor gravedad ya que ambos pacientes se encontraron al menos dos recaídas, uno permaneciendo en estadio I en ambas ocasiones, mientras que el segundo fue categorizado como estadio IV en dos ocasiones de 3 recaídas presentadas.

Para el tratamiento de las recaídas nuevamente fueron requeridas distintas líneas de tratamiento, utilizándose en todos los pacientes y en todas las ocasiones la piridostigmina. Así mismo, en todos los casos fueron usados inmunomoduladores, con mayor frecuencia el esteroide, requiriendo bolo de metilprednisolona en cuatro ocasiones (tres en la primer recaída y una en la segunda). Se utilizaron nuevamente inmunomoduladores, como metotrexate, azatioprina y mofetil micofenolato durante las recaídas, incorporándose también el uso de ciclosporina únicamente en el paciente con tres recaídas durante la primera y segunda recaídas sin mejoría de la respuesta, ya que presentaba reacción adversa a dicha droga. Se requirió también el uso de gammaglobulina intravenosa en tres casos, requiriéndose en las tres ocasiones que el paciente más grave presentó recaídas. Por otro lado, se reportó el uso de anticuerpo monoclonal, rituximab, en un paciente durante su primera y tercera recaídas. Finalmente, se reportó que el paciente con tres recaídas requirió

todos los tratamientos ya mencionados en distintas etapas de su enfermedad, usándose, en la última recaída reportada piridostigmina, prednisona, gammaglobulina y rituximab con éxito.

CONCLUSIONES

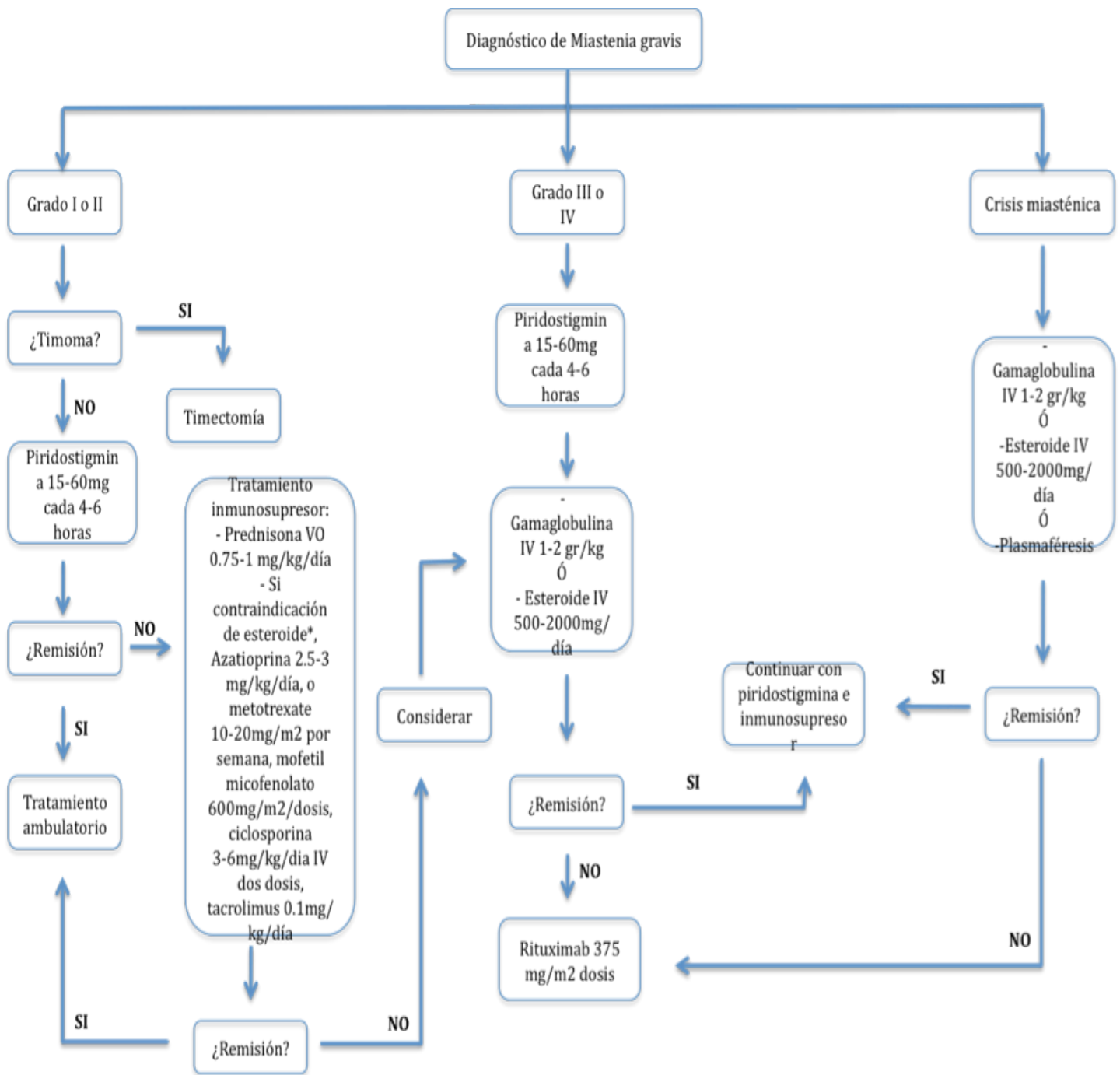
Mediante este estudio podemos concluir lo siguiente:

- Se encontraron 28 casos diagnosticados y tratados por MG en el INP durante el periodo de tiempo del 2006 al 2016, los cuales representan 2.8 pacientes por año, que equivalen al 1.4% de ingresos al Servicio de Neurología en 10 años.
- Existe una mayor prevalencia de la enfermedad en pacientes del sexo femenino.
- Se presenta mayor incidencia en edad preescolar, con media a los 6.7 años, sin encontrar pacientes mayores de 14 años de edad. Sin embargo, se encontró que con relación a las recaídas, se presentó una media de edad de 5.4 años de edad, concluyendo que, en el Instituto Nacional de Pediatría, encontramos mayor presencia de patología y de recaídas a menor edad, mientras que pacientes en la adolescencia cursan con mejor pronóstico.
- La mayor parte de los pacientes cursaron con infecciones como factor desencadenante, con mayor frecuencia con infección de vías aéreas superiores.
- En nuestro estudio encontramos ptosis en todos los pacientes, incluyendo en las recaídas, seguido en frecuencia por debilidad generalizada, mientras que sintomatología de dificultad respiratoria o insuficiencia respiratoria únicamente en casos de segunda o tercera recaída. Por lo anterior concluimos, que entre más se presentan recaídas, peor el cuadro de presentación.
- Pacientes que se encontraban con un menor estadio, pero mayor tiempo de evolución a su llegada cursaron con mayor número de recaídas.
- No se encontró relación con respecto a la presencia de anticuerpo contra el receptor de la acetilcolina o de la prueba de estimulación repetitiva con respecto al curso de la enfermedad.
- No se encontró la presencia de timoma o de enfermedades tiroideas ya que en todos los pacientes resultaron negativos los estudios.
- Con relación a las distintas líneas de tratamiento utilizadas, se encontró que en todos los pacientes se requirió el uso de piridostigmina y tratamiento inmunomodulador, sin embargo, no se puede evaluar de manera adecuada la

eficacia de las distintas líneas de tratamiento, debido a la muestra de pocos pacientes que se encontraron, así como el uso de distintas líneas de tratamiento, sin seguir un algoritmo de manejo.

- Se identificó que el tratamiento ambulatorio con piridostigmina y esteroide vía oral continúa siendo el de elección, sin embargo, en los pacientes que consumieron metotrexate o mofetil micofenolato como parte del tratamiento ambulatorio cursaron con menores recaídas.
- En recaídas encontramos que el 71% de pacientes son mujeres y 39% de pacientes son masculinos, el 66% de los pacientes con dos recaídas y el único paciente con 3 recaídas fueron del sexo masculino, por lo que concluimos que los pacientes masculinos cursan con peor evolución. No se identificó variación en la presentación o en el tratamiento aplicado con respecto al tiempo transcurrido entre el primer evento y recaídas posteriores.

Por los resultados obtenidos proponemos el siguiente algoritmo de tratamiento (basándonos en el algoritmo de la Guía Mexicana para el tratamiento de la MG en adultos) y el cual incluye factores como el estadio de la enfermedad.



*Las contraindicaciones del uso de esteroide son las siguientes:

- a. No se puede utilizar manejo esteroideo debido a efectos adversos.
- b. Mala respuesta a uso adecuado de esteroides.
- c. No se puede reducir la dosis de esteroides por reinicio de sintomatología.

BIBLIOGRAFÍA

1. García, T., et al. Miastenia gravis: caso clínico y revisión de la bibliografía. *Med Int Mex.* 2011 May; 27 (3): 299-309.
2. Popperud, T., et al. Juvenile myasthenia gravis in Norway: a Nationwide epidemiological study. *Eur J Ped Neurol.* 2017 Mar; 21 (2): 312-317.
3. Tolosa, P., et al. Miastenia gravis (MG) en adultos de instituciones pertenecientes al sistema público sanitario mexicano: un análisis de egresos hospitalarios durante el año 2010. *Gac Med Mex.* 2015; 151: 47-53.
4. Breiner, A., et al. Epidemiology of myasthenia gravis in Ontario, Canada. *Neuromuscul Disord.* 2015 Oct; 26 (1): 41-46.
5. Yeon, S., et al. Incidence and prevalence of myasthenia gravis in Korea: a population-based study using the National Health Insurance Claims database. *J Clin Neurol.* 2016; 12 (3): 340-344.
6. Illa, I., et al. Anticuerpos antirreceptor de acetilcolina en miastenia grave. *Inmunología.* 1988 Ene; 7 (1): 1-6.
7. Erro, ME., et al. Síndromes paraneoplásicos neurológicos. *Med Clin (Barc).* 2005; 125 (14): 543-547.
8. Jayam, A., et al. Myasthenia gravis: a review. *Autoimmune Dis.* 2012 Sep; 2012: 1-10.
9. Parr, J., Jayawant, S. Childhood myasthenia: clinical subtypes and practical management. *Dev Med Child Neurol.* 2007 Ago; 49 (8): 629-635.
10. Erazo, RPJ. Acute muscular weakness in children. *Arq Neuropsiquiatr.* 2017; 75 (4): 248-254.
11. Herrera, O., et al. Myasthenia Gravis: diagnosis and treatment. *AMC.* 2009 Sep; 13 (5): 1-24.
12. Mansueto, A., et al. Clinical profile of patients with myasthenia gravis followed at the Universiti Hospital, Federal University of Minas Gerais. *Rev Assoc Med Bras.* 2015; 61 (2): 156-160.
13. Rodríguez, R., A'Gaytán, P. Manual de audioprotesismo. 1ra Edición. México: Ed Blauton; 2006. 180.
14. Ha, J., Richman, D. Myasthenia gravis and related disorders: pathology and molecular patogénesis. *Biochemi Biophys Acta.* 2015 Abr; 1852 (4): 651-657.
15. Binks, S., Vincent, A., Palace, J. Myasthenia gravis: a clinical-immunological update. *J Neurol.* 2016 Abr; 263 (4): 826-834

16. Akaishi, T., et al. Response to treatment of myasthenia gravis according to clinical subtype. *BMC Neurol.* 2016 Nov 17; 16 (1): 225-235.
17. Melzer, N., et al. Clinical features, pathogenesis and treatment of myasthenia gravis: a supplement to the Guidelines of the German Neurological Society. *J Neurol.* 2016 Ago; 263 (8): 1473-1494.
18. Sieb, JP. Myasthenia gravis: an update for the clinician. *Clin Exp Immunol.* 2014 Mar; 175 (3): 408-418.
19. Sanders, D., et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis. *Neurology.* 2016 Jun 26; 87 (4): 419-425.
20. Vázquez, FJ., et al. Results of surgical treatment for juvenile myasthenia gravis. *Neurología.* 2015 Abr; 32 (3): 137-142.
21. Barrera, A. et al. Guía de referencia rápida. Tratamiento de miastenia gravis en el paciente adulto. México, Secretaría de Salud, 2010.