



FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION  
SECRETARIA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

***MIASTENIA GRAVIS JUVENIL EXPERIENCIA EN EL INSTITUTO  
NACIONAL DE PEDIATRÍA***

TESIS  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN ALERGIA E INMUNOLOGIA CLINICA PEDIATRICA

PRESENTA:

***Dra. Paola Guadalupe Castro Oteo***

TUTOR:

***Dra. Selma Cecilia Scheffler Mendoza***

Ciudad de México; 2019



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

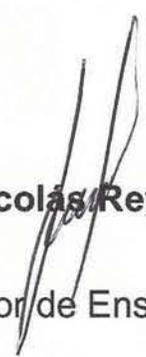
**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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 JUVENIL EXPERIENCIA EN EL  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.**



**Dr. José Nicolás Reynes Manzur**

Director de Enseñanza



**Dr. Manuel Enrique Flores Landero**

Jefe del Departamento de Pre y Posgrado



**Dr. José Guadalupe Huerta López**

Profesor Titular del Curso



**Dra. Selma Cecilia Scheffler Mendoza**

Tutor de Tesis



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



## Dedicatoria

A mi familia, por permitirme volar, por las decisiones correctas y por las que nos hacen mejores personas día a día.



### **Agradecimientos**

Agradezco a todas las personas que de uno u otro modo colaboraron en la realizacion de este trabajo, especialmente a mi tutora, maestra y adscrita la Dra. Selma Scheffler, por ser de los seres mas bondadosos, humildes e inteligentes que conozco, que con solo su ejemplo motiva a mas de uno a seguir su camino. Al Instituto Nacional de Pediatría, a mi servicio Alergia e inmunología y la familia que creamos, y a cada uno de los que forman parte del mismo, por aportar un grano de arena, a mi día a día.

A esos maestros que se vuelven amigos, y a esos amigos que se vuelven maestros con el caminar, por su tiempo compartido, por sus enseñanzas, por su gran apoyo y motivación.

A los niños que en salud o enfermedad me recuerdan la razón por lo que elegí continuar por este camino.

Mi mas sincera gratitud.



## Índice

1. Introducción .....	7
2. Marco teórico .....	8
2.1 Historia de la Miastenia Gravis.....	8
2.2 Aspectos clínicos .....	9
3.3 Inmunología .....	11
3.4 Pruebas diagnósticas .....	15
3.5 Terapéutica empleada .....	18
3.6 Pronóstico de la enfermedad .....	20
3. Pregunta de investigación .....	21
4. Planteamiento del problema .....	21
5. Justificación .....	23
6. Objetivos.....	24
a) objetivo general .....	24
b) objetivos específicos .....	24
7. Material y Métodos .....	24
7.1 Diseño.....	24
7.2 Población de estudio .....	24
7.3 Criterios de selección.....	25
a) Criterios de Inclusión .....	25
b) Criterios de Exclusión.....	25



7.4 Definiciones Operacionales .....	25
7.5 Analisis Estadístico .....	26
8. Resultados.....	26
9. Discusión .....	28
10. Conclusion .....	33
11. Bibliografía .....	34
12. Cuadros y Figuras .....	40



## 1. INTRODUCCIÓN

La miastenia gravis (MG) es una enfermedad autoinmune caracterizada por debilidad muscular y fatiga secundaria al fallo de la transmisión sináptica en la unión neuromuscular. Se cree que los pasos iniciales que desencadenan la inmunidad humoral en la MG tienen lugar dentro del tejido tímico. La respuesta inmune contra uno o varios epítomos expresados en las células del tejido tímico se extiende a los componentes de la unión neuromuscular que comparten el mismo epítomo causando una respuesta humoral con la producción de autoanticuerpos. La principal causa de MG son los anticuerpos en contra del receptor de acetilcolina (AChR). Sin embargo, existen otros objetivos como son proteínas de membrana de la unión neuromuscular, proteínas intracelulares y extracelulares que participan en la fisiopatología de MG<sup>(1,2)</sup>.

La MG debe dividirse en subgrupos de acuerdo a edad de inicio, características clínicas, patología tímica y perfil de anticuerpos<sup>(3)</sup>. Los pacientes presentan una amplia gama de síntomas, desde síntomas oculares intermitentes aislados hasta debilidad muscular general con o sin insuficiencia respiratoria. En comparación con los adultos y los adolescentes, los signos clínicos y el curso de la enfermedad en los niños muestran diferencias y, ocasionalmente, síntomas atípicos. Por lo tanto, a menudo se olvida la MGJ y el diagnóstico se retrasa <sup>(4,5)</sup>. Los síntomas oculares aislados son frecuentes al inicio, puede producirse una remisión espontánea o síntomas intermitentes durante un período de tiempo más prolongado. Los niños



muy pequeños ya pueden presentar debilidad muscular generalizada durante el segundo año de vida y en este grupo de pacientes, con reporte de anticuerpos específicos levemente aumentados o incluso negativos. Las opciones terapéuticas existentes incluyen la terapia inmunosupresora, la timectomía, en casos justificados como es el timoma, sin embargo se deben considerar los posibles efectos secundarios a largo plazo en la respuesta inmune en los niños muy pequeños<sup>(6)</sup>.

## 2. MARCO TEÓRICO

### 2.1 HISTORIA DE LA MIASTENIA GRAVIS

La miastenia gravis es quizás la enfermedad autoinmune más estudiada y mejor entendida. Su conocimiento data desde 1685 cuando Sir Thomas Willis describió por primera vez la enfermedad, con un paciente con sintomatología bulbar que él catalogó como trastorno psiquiátrico <sup>(7)</sup>. Sin embargo, no es hasta 1877 que Wilks, Erb y Goldflam describen el síndrome por completo. En 1895, Jolly fue el primero en denominarla como “miastenia grave pseudoparalítica”. En 1934 Walker publicó los beneficios de la fisiostigmina. Un año más tarde, Dale et al descubren la naturaleza química de la transmisión neuromuscular. En 1941, Harvey y Masland resumen los trastornos electrofisiológicos característicos de la miastenia. Pese a que la primera timectomía por vía transcervical la realizó Sauerbruch en 1912, no fue hasta 1936 cuando primero Blalock y más tarde Keynes describen, sobre una base empírica, los beneficios de la timectomía transesternal. En 1960, Simpson y Nastuk et al<sup>(8)</sup>,



sugirieron el origen autoinmune de esta enfermedad. En 1963, Patrick y Lindstrom consiguen el primer modelo experimental de miastenia al inyectar extracto muscular de raya marina a animales de experimentación y demostrar que los anticuerpos son los responsables del bloqueo de los receptores de acetilcolina. Fambrough y Drachman, utilizando bungarotoxina frente a biopsias de músculo procedente de pacientes miasténicos, evidencian una reducción del número de receptores de acetilcolina disponibles. En 1980, Lindstrom, Toyka, Lennon, Engely otros provocaron miastenia en animales de experimentación mediante la administración de suero humano procedente de pacientes con miastenia, demostrando la posibilidad de transferencia pasiva de la enfermedad.<sup>(9)</sup>

## 2.2 ASPECTOS CLÍNICOS

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, siendo este el dato más característico. 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 paro respiratorio. Los pacientes manifiestan empeoramiento de la debilidad muscular ante infecciones intercurrentes, fiebre, agotamiento físico, menstruación 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. Ciertos medicamentos, como antibióticos del grupo de los aminoglucósidos, tetraciclinas, quinolonas, así como antiarrítmicos, bloqueadores beta, sedantes o antidepresivos, entre otros, pueden empeorar la evolución del paciente miasténico y deteriorar su fuerza muscular. Además de la característica clínica oscilante y la presentación de brotes de reactivación, la debilidad de la fuerza muscular puede precipitarse de forma aguda con compromiso muscular generalizado, pero afectando especialmente a la musculatura bulbar y respiratoria, constituyendo la llamada crisis miasténica. Ésta se caracteriza por insuficiencia respiratoria que requiere intubación y uso de ventilación mecánica. La incidencia de crisis ocurre en un 15 a un 20% de los pacientes y a pesar de los avances terapéuticos sigue teniendo una alta mortalidad. La infección respiratoria, bacteriana o viral, es la causa que más frecuentemente de crisis miasténica<sup>(10)</sup>.

La definición de miastenia grave juvenil (MGJ) incluye lactantes, niños y adolescentes de 0 a 18 años. Los pacientes con MGJ se subdividen según la aparición de los primeros síntomas como prepuberal (primeros síntomas antes de los 12 años) y postpuberal (primeros síntomas después de la edad de 12 años) <sup>(4)</sup>.

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 puede progresar a generalizada.



La clasificación de la enfermedad, de acuerdo a Osserman <sup>(11)</sup>, se describe en cuatro grados, que incluyen desde la forma exclusivamente ocular hasta las formas con afección bulbar y respiratoria (Tabla1).

### 2.3 INMUNOLOGÍA

La patogenia de la MG está relacionada con la presencia de auto-anticuerpos circulantes. En más del 85% de los casos, estos anticuerpos destruyen a los receptores nicotínicos de la acetilcolina (AChR)<sup>(6,12,13)</sup>.

La unión neuromuscular esta conformado por el botón sináptico y la superficie del músculo los cuales están separados por la hendidura sináptica, un espacio de 20 nm de espesor que contiene acetilcolinesterasa (AChE) y otras proteínas y proteoglicanos implicados en estabilizar la estructura de la unión neuromuscular. La membrana postsináptica de la unión neuromuscular tiene pliegues profundos característicos: el AChR está densamente empaquetado (aproximadamente 12,000 moléculas por  $\mu\text{m}^2$ ) en celdas hexagonales altamente ordenadas de moléculas en la parte superior de los pliegues.<sup>(9)</sup>

Las moléculas de AChR musculares son proteínas transmembrana formadas por 5 subunidades: 2 subunidades  $\alpha$  idénticas, que aportan elementos estructurales importantes a los sitios de unión de ACh, y 3 subunidades diferentes pero homólogas, denominadas  $\beta$ ,  $\epsilon$  (ó  $\gamma$ , en estado embrionario) y  $\delta$  <sup>(14)</sup>.

Desde 2001 se sabe que un 30%-40% de los pacientes con MG y AcChR negativos tienen a su vez anticuerpos frente a otras moléculas, concretamente un receptor



tirosín-cinasa músculo específico denominado Musk y los anticuerpos anti-LRP4 (lipoprotein related protein4) <sup>(15)</sup>. La proteína transmembrana postsináptica, tirosina cinasa específica de músculo (MuSK), es el autoantígeno principal en algunos pacientes con MG. La expresión de MuSK en músculo en desarrollo y maduro es similar a la de AChR. En el músculo maduro, MuSK está presente de manera prominente solo en la unión neuromuscular, donde es parte del receptor de la agrina. La agrina es una proteína sintetizada por neuronas motoras y secretada en la lámina basal sináptica. La señalización mediada por la interacción agrina / MuSK desencadena y mantiene la agrupación dependiente de rapsyn de AChR y otras proteínas postsinápticas. Rapsyn, una proteína de membrana periférica expuesta en la superficie citoplásmica de la membrana postsináptica, es necesaria para la agrupación de AChR. Rapsyn y AChR están presentes en concentraciones equimolares en la unión neuromuscular, y pueden estar asociados físicamente.

Las propiedades de la unión neuromuscular varían entre los músculos y pueden influir en la susceptibilidad muscular a la MG. Esto está bien ilustrado por las uniones musculares de los músculos extraoculares, que son especialmente susceptibles debido a que presentan pliegues sinápticos menos prominentes, por lo tanto, menos AChR postsinápticos y canales de Na<sup>+</sup>, y un factor de seguridad reducido, lo que explica la frecuente afectación ocular en MG.<sup>(9,16)</sup>

En aproximadamente el 85% de los pacientes con MG, existen anticuerpos circulantes contra receptor de acetilcolina (AcAChR). Hasta el 50% del 15% restante de pacientes con MG alberga anticuerpos contra la tirosina quinasa específica de



músculo (MuSK). En los casos restantes, la MG también se asocia con otros anticuerpos que reconocen las proteínas del músculo esquelético (distintas de AChR o MuSK), que pueden ser útiles para identificar los subtipos de MG, aunque su papel en la patogénesis de la enfermedad no está claro<sup>(2)</sup>. Los anticuerpos contra las proteínas del músculo estriado generalmente ocurren en la MG con AcAChR positivos y ayudan a identificar a los pacientes con timoma, miositis o cardiomiopatía. Los anticuerpos anti-MuSK y anticuerpos contra el músculo estriado (titina y receptor de rianodina) se correlacionan con la gravedad de la enfermedad y pueden predecir la respuesta al tratamiento pero no se han estudiado en un número de pacientes lo suficientemente grande como para recomendar su uso como biomarcadores de la enfermedad. Los autoanticuerpos contra otras proteínas de la placa terminal pueden desempeñar un papel en pacientes con MG anti-AChR y anti-MuSK negativa. Estudios recientes han identificado anticuerpos anti LRP4 en aproximadamente el 9% de los pacientes con MG generalizada seronegativos <sup>(2)</sup>. LRP4 de baja densidad es una proteína de la placa terminal que, junto con MuSK, sirve como un receptor de agrina y se requiere para la agrupación de AChR y la formación normal de la placa neuromuscular. Estos anticuerpos parecían ser específicos para la MG, ya que no se encontraron en pacientes con otras enfermedades neurológicas o psiquiátricas. La mayoría de los anticuerpos contra LRP4 parecían ser IgG1, lo que indicaría que podrían activar el complemento.



Se definen así tres formas de MG autoinmune, con AcAChR (anticuerpos contra receptores acetilcolina) (80%-90%), con anticuerpos anti-Musk (5%-15%) y seronegativa (Anticuerpos contra LPR4, rianodina, titina, rapsina). (5%-10%).<sup>(2,3,6,12)</sup>

El mecanismo de acción de los anticuerpos incluye varios procesos como la aceleración de la degradación de receptores, la endocitosis, el bloqueo funcional y la lisis de las vellosidades de la placa neuromuscular mediada por el complemento, diferentes líneas de evidencia indirecta sugieren que la activación del complemento en la unión neuromuscular podría ser la causa principal de la pérdida selectiva de AChR y la falla de la transmisión neuromuscular<sup>(17)</sup>.

Los AcAChR son de clase IgG de alta afinidad, cuya síntesis requiere que las células T CD4 + activadas interactúen con las células B, lo que da como resultado AcAChR de baja afinidad. Esto desencadena mutaciones somáticas de los genes de Ig, lo que conduce a la síntesis de anticuerpos de alta afinidad.

Las citoquinas Th1 proinflamatorias inducen la expresión de moléculas de MHC de clase II en el músculo, facilitando así la presentación de epítomos de AChR musculares y una mayor expansión de las células T CD4 + anti-AChR activadas<sup>(31)</sup>.

El aumento de la producción de IFN- $\gamma$  puede explicar el aumento de la expresión de las quimiocinas y citocinas inducidas por IFN- $\gamma$  y sus receptores en el músculo, el timo y los ganglios linfáticos en pacientes con MG, probablemente porque inducen la expresión de AcAChR que se unen y activan al complemento.



El timo juega un papel importante en la fisiopatología de la MG, pueden evidenciar dos tipos de hallazgos: a) en el 15%-20% de los casos, un timoma, que puede ser localmente invasivo, y b) en el 50%- 70% de los pacientes, una hiperplasia folicular linfoide. El típico cambio tímico de la MG de inicio temprano con anticuerpos AChR es la hiperplasia folicular tímica, con la aparición de folículos linfoides intratímicos y centros germinales. La patogénesis de MG implica un modelo de dos pasos: los linfocitos T CD4+ responden a las subunidades AChR desplegadas expresadas por células epiteliales tímicas y estimulan la producción de anticuerpos AChR tempranos. Las células tímicas mioides que expresan AChR intactos son atacadas por estos anticuerpos y liberan complejos inmunes a AChR, que a su vez activan las células presentadoras de antígeno y diversifican la respuesta de autoanticuerpos para reconocer los AChR intactos<sup>(3)</sup>.

## 2.4 PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

El diagnóstico suele ser evidente tras la historia clínica y la exploración física. El patrón característico de fatigabilidad muscular tras la realización de movimientos repetitivos por el paciente, así como su recuperación al cabo de unos minutos de reposo, permiten establecer el diagnóstico de la enfermedad.<sup>(10)</sup> Este diagnóstico se confirma mediante la práctica de diferentes pruebas: siendo la prueba de cloruro de edrofonio intravenoso (Tensilón<sup>®</sup>) la que permite confirmar el diagnóstico de forma inequívoca y reproducible. Se aconseja realizar la prueba en condiciones de doble



ciego con la administración de suero fisiológico como placebo. La acción del edrofonio es rápida, intensa y de corta duración, por lo que el resultado se valora antes de los 3 min de su administración. La prueba debe realizarse en ambiente hospitalario, es una contraindicación relativa realizarla en pacientes con antecedentes asmáticos o de arritmias cardíacas, dada la posibilidad de poder agravarlas. Esta prueba es de gran utilidad incluso en los pacientes que presentan sólo sintomatología ocular y tiene una sensibilidad superior al 95%.

Otra herramienta para el diagnóstico es la determinación de anticuerpos específicos, el título de anticuerpos antirreceptor de acetilcolina es altamente específico, de tal manera que si el resultado es positivo se puede establecer con seguridad el diagnóstico de miastenia gravis. Sólo en casos excepcionales de pacientes con lupus eritematoso se han dado resultados falsos positivos. El radioinmunoanálisis (RIA) es el método que se utiliza actualmente en la detección de anticuerpos. Empleando esta técnica se encuentran títulos positivos entre un 85 y un 90% de los pacientes con miastenia generalizada y en el 50% de los pacientes con formas oculares. En algunos casos, los anticuerpos contra AChR y MuSK no son detectables mediante ensayos convencionales, tal vez debido a un objetivo autoantigénico distinto o posiblemente una falta de sensibilidad del ensayo. Leite et al <sup>(18)</sup> reportaron la detección de estos anticuerpos unidos al AChRs en la membrana celular, mediante el clasificador celular activado por fluorescencia (FACS). Los



anticuerpos fueron principalmente la subclase IgG1 y mostraron la capacidad de activar el complemento.

La evaluación electrofisiológica del paciente con miastenia incluye la estimulación repetitiva y la electromiografía de fibra única. La estimulación repetitiva en distintos nervios es el método electrofisiológico más frecuentemente utilizado para detectar una alteración de la transmisión neuromuscular. Se aplican de cuatro a seis estímulos a una frecuencia de 3 Hz, antes y después de 30 segundos de ejercicio. Se repiten estos estímulos a intervalos de uno hasta 5 min después de finalizado el ejercicio. La prueba se considera positiva cuando existe una diferencia de amplitud de más del 10% entre el primero y el quinto potencial evocado. Es una prueba con gran sensibilidad pero no específica de la miastenia. El electromiograma de fibra aislada es una prueba más sensible que la estimulación repetitiva para el estudio de la transmisión neuromuscular, con presentación de *jitter* y fenómenos de bloqueo. En más de un 95% de los casos el estudio es positivo, incluso en las formas exclusivamente oculares.

Dentro de la valoración radiológica de la miastenia grave y más específicamente con el fin de descartar la presencia de un timoma, son especialmente útiles la radiografía, la tomografía axial computarizada (TAC) y la resonancia magnética (RM) del mediastino. La existencia de un timoma en el paciente miasténico cambia el pronóstico y el tratamiento de la enfermedad, por lo que estamos obligados a



descartarlo en todos los casos, sea cual sea la edad del enfermo. Aun cuando los timomas sean raros en los pacientes menores de 20 años <sup>(19,20)</sup>.

## 2.5 TERAPEUTICA EMPLEADA

Como sucede en muchas otras enfermedades, no existe una única modalidad terapéutica. La elección debe llevarse a cabo de forma individualizada para cada paciente y debe administrarse el tratamiento más efectivo y con menos efectos secundarios. El tratamiento ideal frente a la MG sería aquel que careciendo de toxicidad consiguiera la inhibición específica de la respuesta autoinmune contra el receptor de la acetilcolina sin interferir con otros aspectos del sistema inmune y cuyos resultados tuvieran efecto prolongado, persistente y que además fuera económicamente accesible. Este tratamiento ideal no existe, por lo que se utilizan actualmente diversas pautas terapéuticas ampliamente demostradas y algunas en fase de investigación. La recomendación inicial es informar al paciente sobre su enfermedad, su evolución fluctuante y los riesgos que puede suponer cualquier proceso intercurrente como una intervención quirúrgica, las infecciones, los traumatismos o los diferentes medicamentos contraindicados como son algunos antimicrobianos, como aminoglucósidos, quinolonas, tetraciclinas y eritromicina, sales de litio y de magnesio, quinina, procainamida, betabloqueantes, gadolinio, interferón gamma y penicilamina, entre otros. <sup>(10)</sup>



Existen dos aspectos terapéuticos diferentes: un tratamiento sintomático (anticolinesterásicos) que no actúa sobre la enfermedad y un tratamiento específico o de base de la enfermedad (glucocorticoides, inmunosupresores)<sup>(5,21-23)</sup>.

Los glucocorticoides han demostrado ser muy eficaces en el tratamiento de la MG. El conjunto de esteroides con Inmunosupresores como es la azatioprina, asociada a la prednisona o sola, ha demostrado eficacia en el control de la MG, en dosis de 2-3 mg/kg de peso/día. Con ciclosporina se han conseguido remisiones en enfermos en los que habían fracasado otras opciones. Sucede lo mismo con micofenolato de mofetilo en dosis de 1 g/12 h o con tacrolimus a dosis de 0,10 mg/kg de peso y día. Las dosis se pueden aumentar o disminuir en función de la respuesta clínica. En casos de miastenia clase IV o V que no responden a los fármacos anteriores se han descrito el uso de Rituximab un anticuerpo monoclonal antiCD20, en dosis de 375 mg/m<sup>2</sup> semanalmente durante 4 semanas, seguido de una única infusión mensual durante 2 meses. La respuesta a rituximab es mejor en los pacientes con miastenia y anticuerpos anti-Musk<sup>(24)</sup>.

De igual forma existen reportes de casos de uso de recambio plasmático y las inmunoglobulinas humanas endovenosas en dosis inmunomoduladoras, en aquellos pacientes que presentan crisis miasténicas, pacientes con anticuerpos MuSK positivos ó seronegativos casos graves con falta de respuesta al tratamiento convencional han mostrado buenas respuestas.<sup>(19,25,26)</sup>.



La terapia quirúrgica se limita únicamente cuando se ha podido demostrar la existencia de un timoma. En niños la presencia de timomas es raro. Con mayor incidencia en la edad pospuberal, en un estudio que se incluyeron 248 pacientes pediátricos, solo cinco tenían timoma de los cuales todos tenían más de 14 años al momento del diagnóstico. (4,19,20,27)

## 2.6 PRONÓSTICO DE LA ENFERMEDAD

Casi el 90% de los niños con MGJ inicia con compromiso puramente ocular. Se dice que los pacientes con enfermedad no progresiva que afectan solo a estos músculos tienen miastenia ocular.

Alrededor del 50% de los niños que presentan MG ocular desarrollarán debilidad sistémica o bulbar en 2 años y 75% en 4 años <sup>(19)</sup> ; por lo tanto, no es posible distinguir entre miastenia puramente ocular o más generalizada temprano en la enfermedad.

Considerando todos los pacientes con MGJ (es decir, sin referencia a los niveles de AchR o MuSK Ab), las remisiones espontáneas son bien reconocidas. La clínica mayo reporta, de acuerdo a la serie pediátrica recolectada entre 1932 y 1976, se observó una remisión espontánea en 7.6% dentro de los 3 años del inicio de la enfermedad y 30.1% dentro de los 15 años del inicio de la enfermedad <sup>(27)</sup>; concluyendo que las remisiones espontáneas son más comunes entre los pacientes más jóvenes. A menudo, desafortunadamente, estas remisiones son solo transitorias.



La mayoría de los pacientes mejoran con la terapia apropiada y la mayoría llevan vidas relativamente normales. A menudo es necesario aplicar varios enfoques de tratamiento para obtener la mejor respuesta en cada paciente. Ningún enfoque es mejor, pero el tratamiento a menudo implica alguna forma de inmunodepresión crónica.

### 3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿ Cuáles son las características clínicas y demográficas de los pacientes con miastenia gravis juvenil en el INP?

### 4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Durante años se considero que el sistema inmunológico y el sistema nervioso se encontraban aislados el uno del otro, pero cada vez existe mayor evidencia de la interacción entre ambos con lo cual se ha podido definir un campo de estudio llamado neuroinmunología.

La miastenia es quizás la enfermedad autoinmune más estudiada y mejor entendida. Durante años, su etiopatogenia, diagnóstico y tratamiento han captado la atención de muchas generaciones de médicos. En la actualidad, con los nuevos conocimientos y avances terapéuticos ha permitido que el pronostico mejore disminuyendo la mortalidad, ya que en más del 90% de los casos el paciente logra reintegrarse a la vida normal.



La prevalencia de la MG en los distintos estudios epidemiológicos realizados, tanto en Europa como en los EE.UU, se encuentra entre 10 y 22 casos por 100.000 habitantes. Los estudios epidemiológicos sobre MG en México derivan principalmente de experiencias en centros de referencia. De acuerdo a P. Tolosa-Tort, et al. reporto una estimacion similar a lo descrito en estudios contemporáneos para la población norteamericana. Hasta el momento no se conoce una incidencia y prevalencia de la MGJ en Mexico. Su incidencia y prevalencia es rara en niños y depende del área geográfica. Pineles et al. describen una prevalencia en aproximada de 10 a 15%; de éstos el 90% cursan con características oftalmológicas (ptosis, oftalmoplejia y estrabismo), el 10% presenta debilidad sistémica muscular; se considera una presentación grave la afección en edad pediátrica, con una estimacion de crisis miastenica en un 15 a 20%, definidas como insuficiencia respiratoria por debilidad de músculos respiratorios requiriendo soporte ventilatorio. Según la información obtenida a partir de la base de datos de PubMed, abril 2018, se encontró, que de los 16,787 publicaciones con relación a la MG, únicamente 153 corresponde a Miastenia Gravis Juvenil. El presente estudio tiene como objetivo describir las características clínicas y demográficas; así como evaluar la respuesta al tratamiento inmunosupresor en este grupo de pacientes.



## 5. JUSTIFICACIÓN

El conocimiento acerca de las enfermedades neuroinmunológicas nos permite tener mayor información de la fisiopatogenia de cada una de estas entidades además de las células y citocinas involucradas, esto cobra vital importancia, ya que se pueden establecer tratamientos cada vez más específicos, para lograr remisión de la enfermedad así como limitar el daño y si es posible revertir secuelas.

Los pacientes con MGJ presentan una amplia gama de síntomas, desde síntomas oculares intermitentes aislados, hasta debilidad muscular generalizada, con o sin insuficiencia respiratoria. En comparación con los adultos y los adolescentes, los signos clínicos y el curso de la enfermedad en los niños muestran diferencias y, ocasionalmente, síntomas atípicos. Por lo cual, suele no sospecharse, retrasando el diagnostico, confiriendo mayor riesgo de presentación progresiva de ocular a generalizada a menos de 2 años del inicio de la enfermedad.

El establecer el comportamiento en este grupo de pacientes, puede permitir en un futuro, estudiar la capacidad de discriminación a aquellos pacientes que requieren tratamiento terapeutico inmunosupresor mas energico. El realizar este estudio nos ayudara a tener información de nuestra población así como poder establecer a futuro líneas de investigación en este grupo de pacientes.



## 6. OBJETIVOS

### a) OBJETIVO GENERAL

Describir las características epidemiológicas, clínicas e inmunológicas de los paciente con Miastenia Gravis Juvenil en el INP

### b) OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Describir los autoanticuerpos (contra AChR, MuSK, Doble seronegativos: LRP4, titin and RyR) en los pacientes con MGJ
2. Describir la respuesta al tratamiento inmunosupresor en pacientes con MGJ
3. Describir las principales complicaciones de los pacientes con MGJ

## 7. MATERIALES Y MÉTODOS

### 7.1 DISEÑO

Estudio descriptivo, observacional, retrospectivo, transversal.

Fuente de la información: datos secundarios, obtenidos por medio de revisión de expedientes clínicos de pacientes afiliados al instituto nacional de pediatría con diagnóstico de Miastenia Gravis del año 2000 al 2018.

### 7.2 POBLACIÓN DE ESTUDIO

Se incluirán niños menores de 18 años, con diagnóstico de miastenia grave afiliados al Instituto Nacional de Pediatría, en un periodo de 18 años, del año 2000 al 2018.



### 7.3 CRITERIOS DE SELECCIÓN

#### a) CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

Pacientes con diagnóstico de miastenia grave juvenil confirmado

#### b) CRITERIOS DE EXCLUSION:

- Pacientes sin expediente en INP
- Pacientes sin control en la clínica de neuro-inmunología.
- Pacientes con síndrome miastenico congénito

### 7.4 DEFINICIONES OPERACIONES

**MIASTENIA GRAVIS JUVENIL:** Pacientes menores de 18 años con síntomas sugestivos, como síntomas oculares fluctuantes y / o debilidad ó muscular generalizada, y cualquiera de las siguientes pruebas de soporte: prueba de hielo, u otro inhibidor de la acetilcolinesterasa, niveles elevados de anticuerpos AChR o MuSK o estudios de conducción nerviosa que muestra una disminución en el potencial de acción muscular compuesto > 10% en la estimulación nerviosa repetitiva a 3 Hz.

**SÍNDROME MIASTENICO CONGENITO:** conjunto de enfermedades con compromiso del margen de seguridad de la transmisión neuromuscular, se expresa clínicamente con debilidad y fatigabilidad. No están originados por un proceso autoinmune. Siguen un patrón de herencia autosómico recesivo con frecuentes antecedentes de consanguinidad.



## 7.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para las variables cuantitativas utilizamos estadística descriptiva

- Distribución normal: media, desviación estándar.
- Distribución no normal: mediana, cuartiles

Para describir la distribución de las variables cualitativas se reportaron con las frecuencias y porcentajes.

## 8. RESULTADOS

Se recolectó la información de 56 pacientes con el diagnóstico de MGJ, atendidos en el INP de 2000-2018. Las características de los 56 pacientes se enumeran en la Tabla 2.

Los niños fueron seguidos durante una media de  $9,5 \pm 5,3$  años, y hubo una relación de mujer a hombre de 3.3: 1, independientemente de la edad del paciente o la forma inicial de la enfermedad, ocular ó generalizada.

La edad media en el momento del diagnóstico fue de  $7,2 \pm 4,6$  años (mediana, 8 años) (Grafica 1), con un retraso diagnóstico medio de 4,5 meses desde los primeros signos de la enfermedad.

Al inicio de la enfermedad, el 68% tenían síntomas oculares y el 32% de los niños tenían síntomas primarios generalizados (Grafica 2); la clasificación de Osseman fue utilizada para evaluar la severidad de la enfermedad al diagnóstico (Grafica 3); sin embargo, el 9% de los niños con solo síntomas oculares en la presentación inicial eventualmente desarrollaron síntomas generalizados durante el seguimiento.



Las formas generalizadas secundarias tuvieron un tiempo medio de progresión de 24 meses de evolución de la enfermedad.

Se encontraron anticuerpos del receptor de acetilcolina (AcAChR) en 28 pacientes (50%), con un predominio de positividad en la presentación generalizada al momento del diagnóstico con un 60% positivo. Aquellos con MGJ seronegativo a AcAChR representaron el 37% de todos los pacientes; con un predominio del 47% en los pacientes con presentación ocular (Grafica 4).

Solo a 2 pacientes se le solicitaron ac anti MUSK, de los cuales solo 1 paciente presentó anticuerpos positivos, con una evolución clínica insidiosa con debilidad muscular facial, bulbar y crisis miasténica, con falta de respuesta a inmunosupresores.

Ninguno de los pacientes se le solicitaron ac Anti LPR4 (Grafica 5).

No se reportó patología tímica asociada en ninguno de nuestros pacientes durante el seguimiento.

Las crisis miasténicas ocurrieron en el 7% de los pacientes, con una sola crisis durante su seguimiento.

La prueba de Edrofonio fue positiva en 9 (16%). La prueba de RNS fue anormal en 45 (80%). La prueba de Hielo se llevo a cabo con resultado positivo en 18 (32%), de los pacientes. Solo un paciente fue sometido a electromiografía de fibra única con resultado positivo. (Grafica 6)

Todos los pacientes recibieron manejo con inhibidores de acetilcolinesterasa y esteroide sistémico. El 94% de los pacientes recibieron inmunosupresión. De estos



se reporto el uso de metotrexato en un 59% seguido de micofenolato de mofetilo en 42%. La azatioprina se reporto en un 38% (Grafica 7).

El uso concomitante de ciclosporina se encontró en 2 pacientes que cursaron con crisis miastenia.

Un paciente se reporto con uso de ciclofosfamida oral.

Se encontraron 9 pacientes que recibieron GGIV, de los cuales 2 recibieron plasmaferesis para tratamiento inmunomodulador durante crisis miasténica asociado a Rituximab en 3 pacientes (5%). (Grafica 8)

## 9. DISCUSIÓN

La MGJ en la población mexicana se presenta con características similares a las reportadas en la literatura. La edad de presentación no difiere de otras publicaciones hechas en grupos juveniles con MG <sup>(4,28,29)</sup>.

Nuestro estudio muestra que hay un predominio en el genero femenino para MGJ a cualquier edad, lo cual es consistente con la literatura existente con una relación 3.3:1 en nuestros pacientes. <sup>(19)</sup>.

La MG de inicio en la infancia es más frecuente de tipo ocular con una tasa más baja de generalización y un mayor porcentaje de pacientes que son seronegativos para el anticuerpo anti-AChR consistente con nuestros resultados con Ac Anti AChR negativos en un 47%.



La evolución clínica con progresión de la enfermedad ocular a generalizada se presentó en el 5 pacientes (9%), con una media de 24 meses, la cual inferior a la reportada en estudios como Heckmann et al. (21%) y Pineles et al. (23%)<sup>(16,30)</sup>; esto se debe al inicio de tratamiento de segunda línea con inmunosupresor aunado a los glucocorticoides en un 94% de los pacientes al diagnóstico.

Los anticuerpos AChR positivos fueron los más utilizados para confirmar el diagnóstico (50% de nuestros pacientes). Más del 80% de los pacientes adultos tienen anticuerpos AChR (31). El descubrimiento de anticuerpos MuSK ha reducido la tasa de MG seronegativa a <10%.<sup>(2,5,32)</sup> En nuestra población únicamente a 2 pacientes se le solicitaron, debido a que no contamos con la prueba en nuestra institución, lo que nos hace suponer que del 37% de nuestros pacientes seronegativos a Ac Anti AChR existe un porcentaje con positividad a Ac anti Musk. La MG con anticuerpos MuSK se presenta con síntomas predominantemente generalizados y bulbares<sup>(12,17,33)</sup>, como se observó en 1 de nuestros pacientes. Parece que el curso de la enfermedad es generalmente peor, con una respuesta deficiente a los inhibidores de la acetilcolinesterasa, más exacerbaciones o crisis miasténicas, y la necesidad de terapia inmunosupresora multimodal<sup>(5,23)</sup>. Series recientes de tratamiento MGJ han encontrado que rituximab tiene una excelente eficacia en el tratamiento de las formas MuSK, con altas tasas de remisión completa<sup>(24)</sup>. Aunque nuestro paciente MuSK positivos mejoró en respuesta al rituximab, continuaron requirió GGIV mensual como inmunomodulación.



La prueba de edrofonio se realizó con menos frecuencia debido a problemas de seguridad <sup>(19,34)</sup>, requieren una dosificación ajustada, monitoreo cardiorrespiratorio y precaución adicional si existe alguna sospecha de Mutación del canal lento AChR, ya que estos pacientes pueden empeorar clínicamente con la exposición a inhibidores de la acetilcolinesterasa <sup>(34,35)</sup>.

Sin embargo, el RNS anormal juega un papel importante en el diagnóstico de la MGJ prueba diagnóstica mayor utilizada en nuestra población. Así mismo y aunque la prueba de hielo es más subjetiva la sensibilidad reportada es del 80%, permitiendo captar mayor número de pacientes con sospecha de MGJ <sup>(35)</sup>. Dicha prueba fue utilizada en el 32% como tamizaje complementado el diagnóstico con RNS o Anticuerpos .

La electromiografía de fibra única se reporta con un alta especificidad para MG, es una prueba más sensible que la estimulación repetitiva para el estudio de la transmisión neuromuscular, con presentación de jitter y fenómenos de bloqueo. En más de un 95% de los casos el estudio es positivo, incluso en las formas exclusivamente oculares <sup>(36)</sup>, sin embargo su alto costo la hace una prueba poco accesible.

La terapia individualizada en MG se basa en la manifestación clínica, la gravedad de la enfermedad, la edad de inicio y la serología identificada. La latencia y la



durabilidad de la respuesta terapéutica varían ampliamente entre las diferentes opciones terapéuticas <sup>(30)</sup>.

Los inhibidores de la acetilcolinesterasa son típicamente el tratamiento de sintomático de primera línea, sin embargo no es modificadora de la enfermedad, en un estudio realizado por Kupersmith et al <sup>(37)</sup> demostró la progresión a 2 años del inicio de los síntomas de ocular a generalizada en pacientes tratados únicamente con piridostigmina.

La GGIV es un tratamiento eficaz durante las exacerbaciones o como tratamiento de mantenimiento inmunomodulador posterior a la exacerbación, y su eficacia está bien establecida en niños <sup>(21,26)</sup>. La plasmaferesis es otra opción de tratamiento en sedes que no se cuente con GGIV, un estudio reciente que comparó plasmaferesis e GGIV como terapias de mantenimiento en MGJ muestra que ambos son efectivos. <sup>(38)</sup> La plasmaferesis se aplicó en 2 pacientes con crisis miasténica en nuestro estudio. Desde la descripción de Simpson y Nastuk, en 1960, con la hipótesis de la etiología autoinmune de la MG, quedó implícito la necesidad de tratamiento inmunosupresor en los pacientes diagnosticados con MG. Los corticosteroides, después de la piridostigmina, son los medicamentos más usados; el 100% de nuestros pacientes recibieron tratamiento esteroideo. Sin embargo, los efectos adversos asociados a este medicamento, a pesar de su alta eficacia, limitan el uso prolongado. <sup>(30,39)</sup>

La azatioprina es un tratamiento efectivo para todos los subgrupos de MG. <sup>(29,40,41)</sup>

Por lo tanto, es ampliamente utilizado como la droga inmunosupresora de primera



línea en MG. Otro inmunosupresor de segunda línea utilizado en MG durante muchas décadas es el metotrexato. Un ensayo clínico controlado en MG generalizada comparó MTX con AZA. El efecto ahorrador de esteroides no fue diferente en 2 años <sup>(42)</sup>. El MMF se recomienda como tratamiento inmunosupresor de segunda línea en la MG leve a moderada si la terapia inmunosupresora de primera línea con AZA es ineficaz o causa efectos secundarios intolerables.

Otras terapias inmunosupresoras, como el rituximab, se pueden prescribir para tratar los síntomas persistentes a pesar de otros tratamientos. Estudios recientes han demostrado la eficacia de rituximab en el tratamiento de MG en adultos <sup>(24,30)</sup>. En niños, existen solo algunos informes de casos <sup>(25)</sup>. En los 3 pacientes tratados con rituximab, en nuestro estudio incluidos 3 pacientes con anticuerpos AchR y 1 con Anticuerpos Musk, la terapia fue efectiva y tolerada.

Recientemente, varios estudios han reportado la utilidad terapéutica de tacrolimus en la MGJ seropositiva y seronegativa. Los hallazgos sugieren que la tacrolimus es una opción terapéutica efectiva para MGJ <sup>(43)</sup>.

Como con cualquier estudio retrospectiva, nuestro estudio tiene algunas limitaciones. El acceso a pruebas serológicas con búsqueda intencionada tanto de AcAChR y Anti Musk, no y en caso de seronegativos la solicitud de LPR4, para el diagnóstico precoz.



## 10. CONCLUSION

La MGJ es una enfermedad crónica con sintomatología variable, con debilidad y fatiga que pueden condicionar un diagnóstico tardío. Este estudio muestra que la MGJ en la población mexicana presenta la similitud con la literatura internacional. La MGJ tiene patrones clínicos y cursos de enfermedad diferentes a los adultos, pero con tasas más altas de seronegatividad lo que condiciona retraso en el diagnóstico en pacientes pediátricos.

La mayoría de los pacientes mejoran con la terapia apropiada, a menudo es necesario aplicar varios enfoques de tratamiento para obtener la mejor respuesta en cada paciente. Ningún enfoque es mejor, pero el tratamiento a menudo implica alguna forma de inmunosupresión crónica. Es importante mencionar que el 94% de los pacientes recibieron tratamiento con inmunosupresión tuvieron una buena evolución, por lo que recomendamos utilizar este tipo de fármacos por el fondo inmunológico de la enfermedad, para evitar recaídas. Otro aspecto importante es que el conocimiento de manera retrospectiva de la evolución de esta enfermedad nos ayudara a mejorar el diagnóstico y establecer protocolo de tratamiento a futuro.



## 11. BIBLIOGRAFÍA

1. Vander Heiden JA, Stathopoulos P, Zhou JQ, Chen L, Gilbert TJ, Bolen CR, et al. Dysregulation of B Cell Repertoire Formation in Myasthenia Gravis Patients Revealed through Deep Sequencing. *J Immunol.* 2017;198(4):1460–73.
2. Meriglioli MN, Sanders DB. Muscle autoantibodies in myasthenia gravis: Beyond diagnosis? *Expert Rev Clin Immunol.* 2012;8:427–38.
3. Romi F, Hong Y, Gilhus NE. Pathophysiology and immunological profile of myasthenia gravis and its subgroups. *Curr Opin Immunol.* 2017;49:9–13.
4. Finnis MF, Jayawant S. Juvenile Myasthenia Gravis: A Paediatric Perspective. *Autoimmune Dis.* 2011;2011:1–7.
5. Della Marina A, Trippe H, Lutz S, Schara U. Juvenile myasthenia gravis: Recommendations for diagnostic approaches and treatment. *Neuropediatrics.* 2014;45:75–83.
6. Hong Y, Skeie GO, Zisimopoulou P, Karagiorgou K, Tzartos SJ, Gao X, et al. Juvenile-onset myasthenia gravis: autoantibody status, clinical characteristics and genetic polymorphisms. *J Neurol.* 2017;264:955–62.
7. Guthrie LG. Myasthenia gravis in the seventeenth century. *Lancet.* 1903;1:330–1.
8. Nastuk, W.L.; Strauss, J.L.; Osserman KE. Search for a neuromuscular blocking agent in the blood of patients with myasthenia gravis. *Am J Med.* 1959;26:394–409.



9. Conti-Fine, Bm; Milani , M; Kaminski H. Myasthenia gravis: past, present, and future. *J Clin Invest.* 2006;116:2843–54.
10. Grau Junyent JM, Sendra II. Capítulo 184 - Enfermedades de la unión neuromuscular: miastenia gravis y síndromes miasténicos. 18th Editi. Farreras Rozman. *Medicina Interna.* Elsevier España, S.L.U.; 2017. 1496-1500 p.
11. Osserman, KE; Genkins G. Studies in myasthenia gravis: review of twenty year experience in over 1200 patients. *Mt Sinai J Med.* 1972;38:497–534.
12. Deymeer F, Gungor-Tuncer O, Yılmaz V, Parman Y. Clinical comparison of anti-MuSK-vs anti-AChR-positive and seronegative myasthenia gravis. *Neurology.* 2007;609–11.
13. Noridomi K, Watanabe G, Hansen MN, Han GW, Chen L. Structural insights into the molecular mechanisms of myasthenia gravis and their therapeutic implications. *Elife.* 2017;6:1–20.
14. Gomez AM, Van Den Broeck J, Vrolix K, Janssen SP, Lemmens MAM, Van Der Esch E, et al. Antibody effector mechanisms in myasthenia gravis - Pathogenesis at the neuromuscular junction. *Autoimmunity.* 2010;43:353–70.
15. Sampat R, Harrison T.  Myasthenia Gravis [Internet]. Ferris Clinical Advisor 2017. Elsevier Inc.; 2017. p. 863–863.e1. Available from: [www.expertconsult.com](http://www.expertconsult.com)
16. Pineles SL, Avery RA, Moss HE, Finkel R, Blinman T, Kaiser L, et al. Visual and systemic outcomes in pediatric ocular myasthenia gravis. *Am J*



- Ophthalmol. 2010;150:453–459.e3.
17. Stathopoulos P, Kumar A, Heiden JA Vander, Pascual-Goñi E, Nowak RJ, O'Connor KC. Mechanisms underlying B cell immune dysregulation and autoantibody production in MuSK myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci.* 2018;1412(1):154–65.
  18. Leite MI, Jacob S, Viegas S, Cossins J, Clover L, Morgan BP, et al. IgG1 antibodies to acetylcholine receptors in “seronegative” myasthenia gravis. *Brain.* 2008;131:1940–52.
  19. Andrews PI. Autoimmune myasthenia gravis in childhood. *Semin Neurol.* 2004;24(1):101–10.
  20. Peragallo JH. Pediatric Myasthenia Gravis. *Semin Pediatr Neurol.* 2017;24:116–21.
  21. Dalakas MC. Novel future therapeutic options in Myasthenia Gravis. *Autoimmun Rev.* 2013;12(9):936–41.
  22. Machado-Alba JE, Calvo-Torres LF G-MA, CA. M-V. Prescription profile of pyridostigmine use in a population of patients with myasthenia gravis. *John Wiley Sons, Inc This.* 2017;
  23. Sanders DB, Wolfe GI, Narayanaswami P. Developing treatment guidelines for myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci.* 2018;1412(1):95–101.
  24. Tandan R, Hehir MK, Waheed W, Howard DB. Rituximab treatment of myasthenia gravis: A systematic review. *Muscle Nerve.* 2017;56:185–96.
  25. Sosa-vizcaino A, Scheffler-Mendoza S, Hernández-bautista VM, Dávila G,



- Borjas-aguilar KL, Martínez-pérez M, et al. Uso de rituximab e inmunoglobulina intravenosa en el tratamiento de enfermedades neuroinmunológicas. Reporte de casos. *Medigraphic*. 2017;26:27–32.
26. Lünemann JD, Quast I, Dalakas MC. Efficacy of Intravenous Immunoglobulin in Neurological Diseases. *Neurotherapeutics*. 2016;13(1):34–46.
  27. Rodriguez M, Gomez M, Howard FM J, Taylor W. Myasthenia gravis in children: long-term follow-up. *Ann Neurol*. 1983;13:504–10.
  28. Castro D, Derisavifard S, Anderson M, Greene M, Iannaccone S. Juvenile Myasthenia Gravis. *J Clin Neuromuscul Dis*. 2013;14:95–102.
  29. Huang X, Li Y, Feng H, Chen P, Liu W. Clinical characteristics of juvenile myasthenia gravis in Southern China. *Front Neurol*. 2018;9:1–7.
  30. Lee JI, Jander S. Myasthenia gravis: recent advances in immunopathology and therapy. *Expert Rev Neurother*. 2017;17:287–99.
  31. Martínez Torre S, Gómez Molinero I, Martínez Girón R. Puesta al día en la miastenia gravis. *Semergen*. 2018;1–4.
  32. Motobayashi M, Inaba Y, Nishimura T, Kobayashi N, Nakazawa Y, Koike K. An increase in circulating B cell-activating factor in childhood-onset ocular myasthenia gravis. *Pediatr Neurol*. 2015;52:404–9.
  33. Phillips WD, Vincent A. Pathogenesis of myasthenia gravis: update on disease types, models, and mechanisms. *F1000Research*. 2016;5:1513.
  34. Berrih-Aknin S, Frenkian-Cuvelier M, Eymard B. Diagnostic and clinical classification of autoimmune myasthenia gravis. *J Autoimmun*. 2014;48–



- 49:143–8.
35. VanderPluym J, Vajsar J, Jacob FD, Mah JK, Grenier D, Kolski H. Clinical Characteristics of Pediatric Myasthenia: A Surveillance Study. *Pediatrics*. 2013;132(4):e939–44.
  36. Ponseti JM, Espín E, Armengol M. Diagnóstico y tratamiento de la miastenia grave. *Med Clin (Barc)*. 2000;115:264–70.
  37. Kupersmith MJ, Latkany R, Homel P. Development of generalized disease at 2 years in patients with ocular myasthenia gravis. *Arch Neurol*. 2003;60:243–8.
  38. Liew WKM, Powell CA, Sloan SR, Shamberger RC, Weldon CB, Darras BT, et al. Comparison of plasmapheresis and intravenous immunoglobulin as maintenance therapies for juvenile myasthenia gravis. *JAMA Neurol*. 2014;71(5):575–80.
  39. Herrera Lorenzo O, Infante Ferrer J, Casares Albernas F. Miastenia Gravis: diagnóstico y tratamiento. *Rev Arch Médico Camagüey*. 2009;13:0–0.
  40. Guptill JT, Raja S, Sanders DB, Narayanaswami P. Comparative effectiveness clinical trials to advance treatment of myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci*. 2018;1413(1):69–75.
  41. Hart IK, Sathasivam S, Sharshar T. Immunosuppressive agents for myasthenia gravis. *Cochrane database Syst Rev*. 2007;(4):CD005224.
  42. Drachman DB. Comment: Methotrexate for patients with generalized myasthenia gravis. *Neurology*. 2016;87(1):63.



43. Tozawa T, Nishimura A, Ueno T, Kaneda D, Miyanomae Y, Chiyonobu T, et al. A 5-Year Follow-Up of Triple-Seronegative Myasthenia Gravis Successfully Treated with Tacrolimus Therapy. *Neuropediatrics*. 2018;1–4.



## 12. CUADROS Y FIGURAS

**Tabla 1. Clasificación de Miastenia Gravis.**

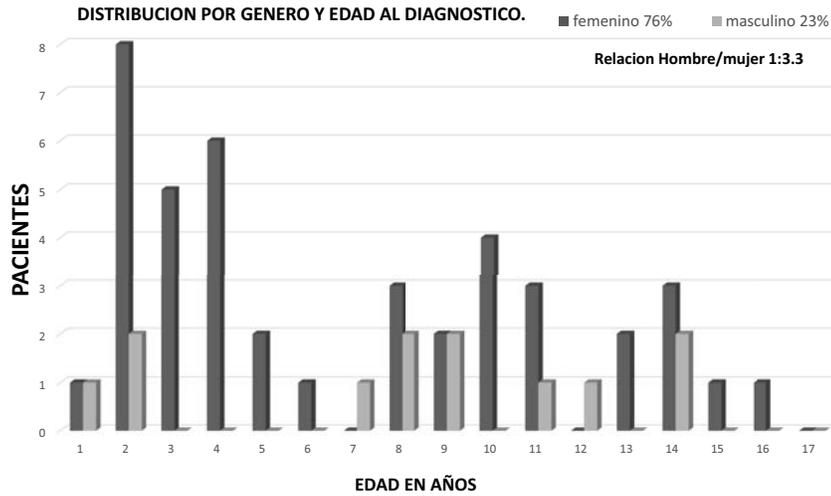
CLASIFICACION DE MIASTENIA GRAVIS (MG)	
OCULAR	
Clase I	Afección de músculos oculares y/o orbicular de los ojos
GENERALIZADA	
Clase II	Debilidad leve que afecta a músculos distintos de los oculares A: Predominantemente músculos de las extremidades y axiales B: Predominantemente músculos orofaríngeos, respiratorios o ambos
Clase III:	Debilidad moderada que afecta a músculos distintos de los oculares A: Predominantemente músculos de las extremidades y axiales B: Predominantemente músculos orofaríngeos, respiratorios o ambos
Clase IV:	Debilidad grave que afecta a músculos distintos de los oculares A: Predominantemente músculos de las extremidades y axiales B: Predominantemente músculos orofaríngeos, respiratorios o ambos
Clase V:	Definida por la necesidad de intubación orotraqueal

**Tabla 2. Características generales de los sujetos incluidos por grupo de estudio**

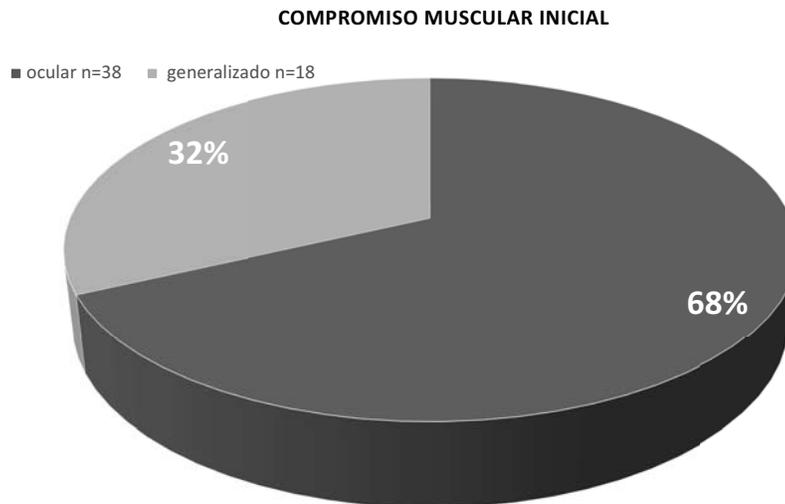
MIASTENIA GRAVIS JUVENIL	
Características de los pacientes	N=56 (100%)
Edad de Diagnostico años (media + DE)	7.2 ± 4.6
Tiempo de retraso en el diagnostico meses (media + DE)	4.5 ± 3.5
Genero	
- masculino	13 (23)
- femenino	43 (76)
Timo	
- Normal	56 (100)
- Hiperplasia	0 (0)
- Timoma	0 (0)
Compromiso muscular inicial	
- ocular	38 (68)
- generalizado	18 (32)
Progresión de la enfermedad de ocular a generalizado	5 (9)
Tiempo de progresion de la enfermedad de ocular a generalizado meses (media)	24
Clasificación de Osseman al diagnostico	
- I	38 (68)
- II	14 (25)
- III	3 (5)
- IV	1 (2)
Crisis miasténica	4 (7)
Autoanticuerpos	50 (89)
- AChR	28 (50)
- MuSK	1 (2)
- LPR4	0 (0)
- Seronegativo a AcAChR y AcMuSK	21 (37)
Prueba diagnostica	
- PE	9 (16)
- RNS	45 (80)
- Prueba de hielo	18 (32)
- EMFU	1 (2)
Tratamiento	
- Piridostigmina	56 (100)
- GC	56 (100)
- IM	35 (94)
- RITUXIMAB	3 (5)
- GGIV	9 (16)
- Plasmaferesis	2 (3)
DE desviacion estandar PE Prueba de edrofonio RNS prueba de estimulación repetida EMFU electromiografía de fibra única GC glucocorticoides IM inmunosupresores GGIV gammaglobulina intravenosa.	



Grafica 1. Distribucion por genero y edad al diagnostico de MGJ

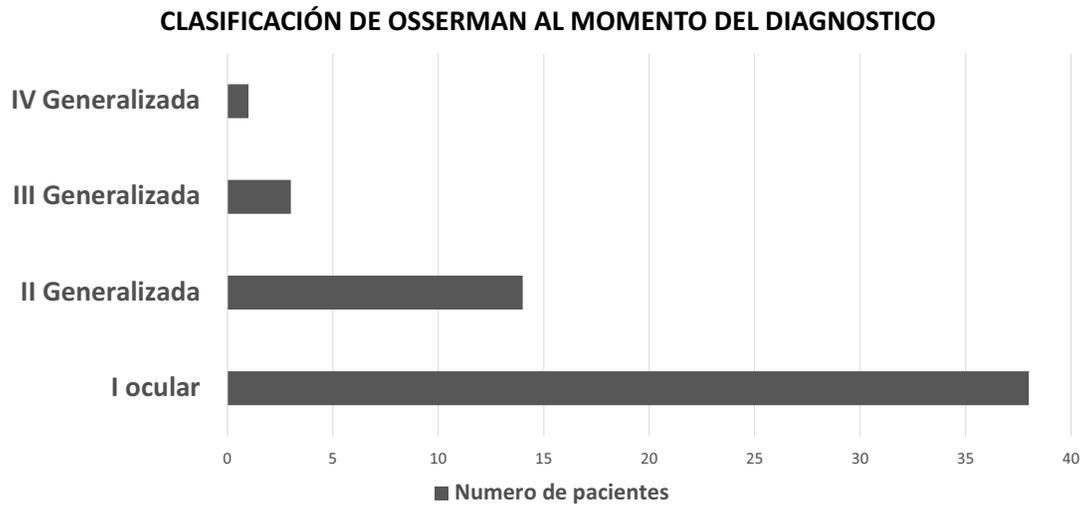


Grafica 2. Porcentaje de compromiso muscular involucrado al momento del diagnostico.

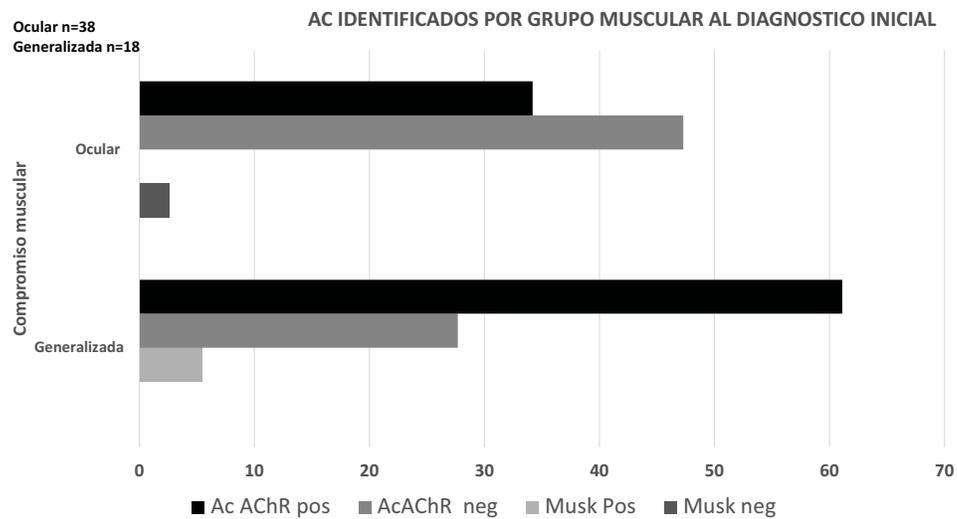




Grafica 3. Clasificación de Osseman al diagnostico

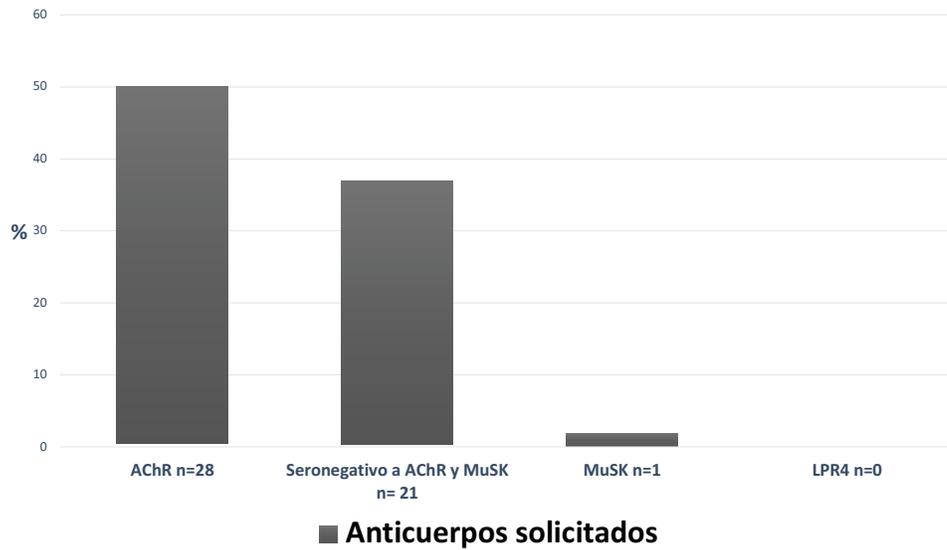


Grafica 4. Porcentaje de Anticuerpos presentes por grupo muscular inicial

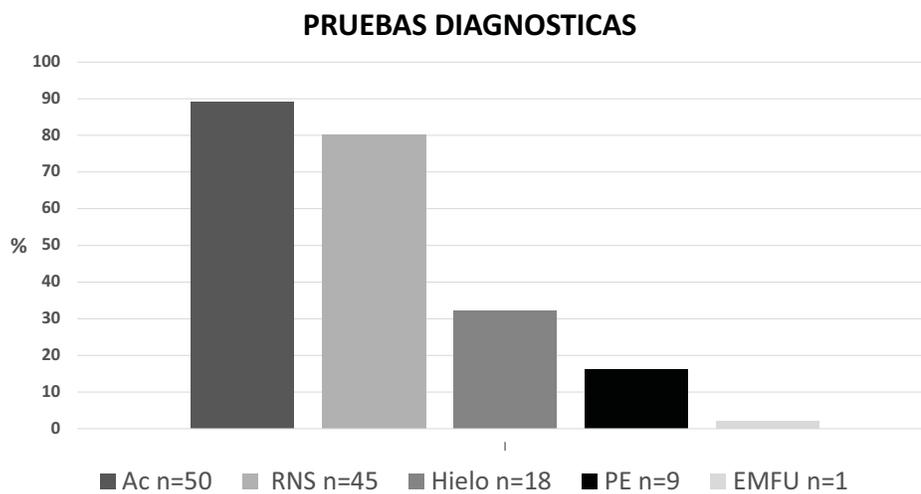




Grafica 5. Porcentaje de anticuerpos solicitados

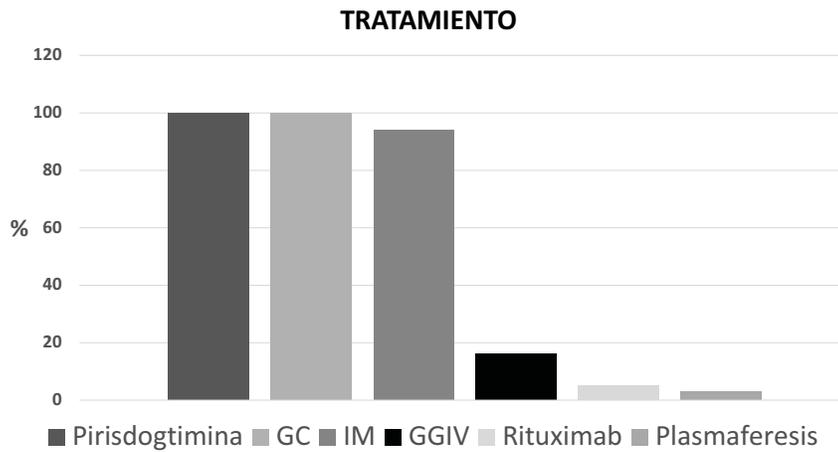


Grafica 6. Porcentaje de pruebas diagnosticas solicitadas





Grafica 7. Porcentaje de Tratamiento indicado durante el seguimiento



Grafica 8. Porcentaje de inmunosupresores usados en MGJ

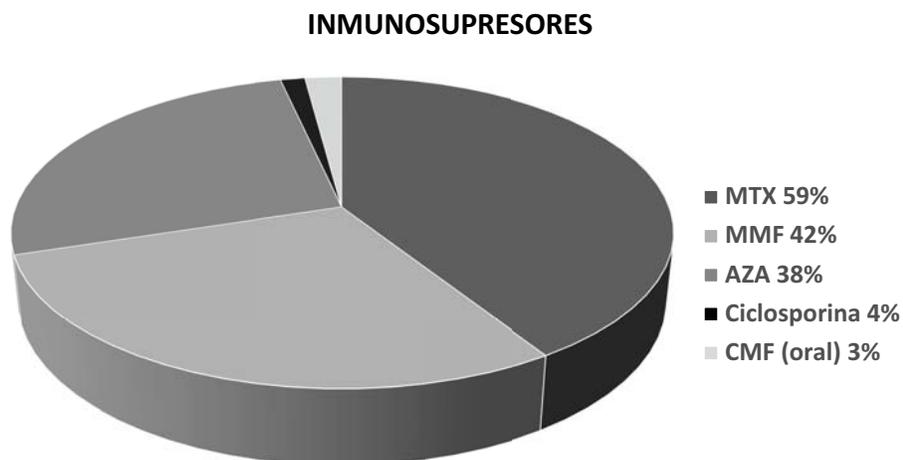




Tabla 3. Variables

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO DE VARIABLE	CATEGORIA
Edad al diagnóstico	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo hasta el momento del diagnóstico	Cuantitativa continua	Años
Edad de inicio de los síntomas al diagnóstico MG	Tiempo transcurrido desde el de inicio de los síntomas a al diagnóstico MG	Cuantitativa continua	Años
Edad de diagnóstico de MG al inicio de tratamiento	Tiempo transcurrido desde el diagnóstico de MG al inicio de tratamiento	Cuantitativa continua	Años
Género	Género biológico del paciente	Cualitativa dicotómica	1. Masculino 2. Femenino
Antecedente de autoinmunidad familiar	Presencia o no de familiares con enfermedades autoinmunes	Cualitativa dicotómica	1. si 2. no
Clasificación de Osserman	Clasificación de gravedad al diagnóstico de MG	Cualitativa ordinal	Grupo I ocular Grupo II generalizada leve Grupo III generalizada moderada Grupo IV necesidad de Ventilación Mecánica.
Infección asociada	Presencia de infección concomitante al momento del diagnóstico	Cualitativa dicotómica	1. si 2. no
Anticuerpos AChR	Anticuerpo dirigido principalmente receptor de acetilcolina.	Numérica continua	Dilución
Anticuerpos anti-MuSK	Anticuerpo dirigido principalmente contra tirosina cinasa específica de músculo	Numérica continua	Dilución
Anticuerpos anti-LRP4	Son un grupo de autoanticuerpos, principalmente de tipo IgG, la proteína LRP4 de baja densidad de la placa terminal.	Numérica continua	Dilución
Seronegativo a AcAChR ó MuSK	Anticuerpos contra musculo estriado Rianodina y Titina	Numérica continua	Dilución
Prueba de tensilon	prueba diagnóstica de Mg se realiza generalmente con el cloruro de edrofonio endovenoso. La dosis inicial es de 1 mg, seguida de 2, 3 y 5 mg en intervalos de tres a cinco minutos.	Cualitativa dicotómica	1. mejoría fuerza 2. no mejoría en fuerza
Prueba de estimulación	Prueba de estimulación en fibras musculares que se caracteriza por	Cuantitativa continua	% de potencial de acción.



	reducción progresiva de la amplitud de los potenciales de acción musculares por estimulación nerviosa repetitiva a baja frecuencia (3 a 5 Hz). Se considera positiva la prueba si la amplitud del quinto potencial es un 10% menor que el primero.		
Prueba de hielo	Prueba diagnostica de aplicación de bolsa de hielo sobre los párpados cerrados por 2min. Se considera positiva por un incremento de 2 mm o más en la distancia refleja marginal.	Cuantitativa continua	mm
Síntomas al momento del diagnostico	Se definen por grupos musculares involucrados al momento del diagnostico.	cualitativa ordinal	Ocular generalizado
Evolución de la enfermedad	Control de la enfermedad desde su diagnostico	Cualitativa ordinal	1. Reacaída 2. Crisis misténica 3. Terapia intensiva
Tratamiento con piridostigmina	Medicamento anticolinesterasico	Cualitativa dicotómica	1. mejoría 2. no mejoría
Tratamiento esteroide	Medicamento antiinflamatorio e inmunosupresor	Cualitativa dicotómica	1. si 2. no
Tratamiento inmunosupresor	Medicamentos que actúan suprimiendo los linfocitos T y B a distintos niveles	Cualitativa nominal	1. metotrexate 2. azatioprina 3. micofenolato 4. ciclosporina 5. tacrolimus
Inmunoglobulina humana	Medicamentos endovenoso inmunomodulador con múltiples efectos	Cualitativa dicotómica	1. si 2. no
Plasmaferesis	Tratamiento de recambio plasmático que lleva a la eliminación de anticuerpos	Cualitativa dicotómica	1. si 2. no