



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA**

T E S I S

**CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, DE LABORATORIO,
GABINETE Y TRATAMIENTO DE PACIENTES CON MIASTENIA
GRAVIS EN NIÑOS DEL SERVICIO DE NEUROLOGÍA
PEDIÁTRICA EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN

NEUROLOGÍA PEDIÁTRICA

P R E S E N T A

DRA. YERETH TORRES DAMIÁN

**INVESTIGADOR PRINCIPAL: M. EN C. MARTÍN ARTURO SILVA
RAMÍREZ**

**INVESTIGADORA COLABORADORA: DRA. FABIOLA MARYCRUZ DE
LA FUENTE SILVA**

NÚMERO DE REGISTRO INSTITUCIONAL: R-2023-3205-041

Ciudad de México, Febrero 2024





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.

HOJA DE AUTORIZACIÓN

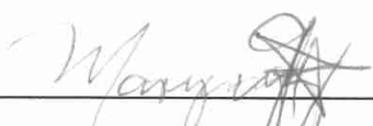
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, DE LABORATORIO, GABINETE Y TRATAMIENTO DE
PACIENTES CON MIASTENIA GRAVIS EN NIÑOS DEL SERVICIO DE NEUROLOGÍA
PEDIÁTRICA EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL



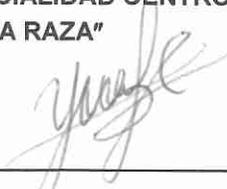
DRA. MARIA TERESA RAMOS CERVANTES
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD
HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA"
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD CENTRO MÉDICO NACIONAL
"LA RAZA"



M. EN C. MARTÍN ARTURO SILVA RAMÍREZ
INVESTIGADOR PRINCIPAL
HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA"
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD CENTRO MÉDICO NACIONAL
"LA RAZA"



DRA. FABIOLA MARYCRUZ DE LA FUENTE SILVA
INVESTIGADORA COLABORADORA
HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA"
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD CENTRO MÉDICO NACIONAL
"LA RAZA"



DRA. YERETH TORRES DAMIÁN
TESISTA

COMITÉ. 3502
FOLIO. F-2023-3502-011
REGISTRO. R-2023-3502-041



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



REGISTRO DE PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Comité

Adscripción

3502

HOSPITAL GENERAL Dr. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA, CENTRO MEDICO

No de Folio

NACIONAL LA RAZA

Título del protocolo: Característica clínica, de laboratorio, gabinete y tratamiento de pacientes con micostenia gravis en niños del servicio de neurología pediátrica en un hospital de tercer nivel

Disciplina del protocolo

Tipo de investigación (marque con una x)

Biomédica Clínica Educación en Salud Humanidades en Salud
 Epidemiológica Servicios de Salud Otra, Especificar: -

Tema Prioritario IMSS (capturado por el secretario)

Nivel de prevención (capturado por el secretario)

Unidades donde se desarrollará el protocolo: Total de Unidades participantes:

Nombre Unidad	Delegación	Responsable	Tipo de participación
Hospital General CMN La Raza	35-36	Martin Arturo Silva Ramirez	tutor principal

EL PROTOCOLO TIENE COLABORACIÓN CON OTRAS INSTITUCIONES? SI NO

Unidades externas donde se desarrollará el protocolo. Total de unidades participantes:

Institución	Nombre	Es extranjera	Tipo de Participación
-------------	--------	---------------	-----------------------

DATOS PERSONALES DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL

Nombre Martín Arturo Silva Ramírez

Sexo Masculino Femenino Categoría Contractual

Correo electrónico: neuro-marturo.silva@yahoo.com

Teléfono del trabajo: 5724-5900 Ext. 23464

Delegación o UMAE: 35-36 Norte

Máximo grado de estudios: Posgrado - Maestría

¿Está calificado como investigador del IMSS? SI NO Categoría.

¿Pertenece al SNI? SI NO Categoría.

Área de especialidad: Neurología pediátrica

DATOS PERSONALES DEL INVESTIGADOR ASOCIADO

1. Nombre: Yereth Torres Damian

Sexo Masculino Femenino Categoría Contractual Residente

Correo electrónico: yue.medicin@gmail.com

Teléfono del trabajo 5534884085

Delegación o UMAE 35-36 Norte

Máximo grado de estudios: Posgrado

¿Está calificado como investigador del IMSS? SI NO Categoría.

¿Pertenece al SNI? SI NO Categoría.

Área de especialidad: Neurología pediátrica

DATOS PERSONALES DEL INVESTIGADOR ASOCIADO EXTERNO AL IMSS

1. Nombre

Institución:

VÍNCULO CON EL DESARROLLO DE UNA TESIS

¿El protocolo tiene vínculo con alguna tesis? Sí No

Tipo de Curso: Residencia Médica

Área: Neurología Pediátrica

Nombre del alumno: Yereth Torres Damian

Nombre del Tutor: Martin Arturo Silva Ramirez

Universidad o Institución que Avala el Programa: Universidad Nacional Autónoma de México

Delegación en la que se encuentra ubicado el curso: 36 Norte

¿EL PROTOCOLO REÚNE UNA O MÁS DE LAS SIGUIENTES CARACTERÍSTICAS?

Si el protocolo reúne alguna(s) de las siguientes características, entonces debe ser evaluado por el Comité Nacional de Investigación Científicas.

a) Protocolos en donde se proponga el uso de medicamentos, equipo o material médicos no incluido en el cuadro básico institucional. Describa brevemente:

b) Protocolos que contemplen cambios en la política institucional sobre la prestación de servicios de salud. Describa brevemente:

c) Protocolos planeados para realizarse entre el Instituto Mexicano del Seguro Social y otras instituciones nacionales o extranjeras. Describa brevemente:

d) Protocolos que requieren la autorización específica de la Secretaría de Salud según la ley General de Salud. Describa brevemente:

e) Protocolos que reciban apoyo económico o material de la industria farmacéutica o entidades con fines lucrativos. Describa brevemente:

f) Protocolos que se realicen en más de una unidad del Instituto Mexicano del Seguro Social con la participación de pacientes, muestras o datos. Describa brevemente:

g) Protocolos cuyos autores se inconformen con el dictamen emitido por los Comités Locales de Investigación en Salud. Describa brevemente:

¿EL ACTUAL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN EN SALUD HA SIDO SOMETIDO PREVIAMENTE PARA SU EVALUACIÓN ANTE CLIEIS / CNIC?

SI NO

Firma del Investigador Responsable: Martin A. Silva Ramirez

Fecha: 21/02/2024



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación en Salud **3502** con número de registro **18 CI 09 002 001** ante COFEPRIS y número de registro ante CONBIOÉTICA **CONBIOETICA 09 CEI 027 2017101**.
HOSPITAL GENERAL Dr. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA

FECHA **Viernes, 26 de mayo de 2023.**

M.E. Martín Arturo Silva Ramírez
PRESENTE

Le notifico que su INFORME TÉCNICO DE SEGUIMIENTO, el cual tiene un estado actual de **Terminado**, correspondiente al protocolo de investigación con título:

Características clínicas, de laboratorio, gabinete y tratamiento de pacientes con Miastenia Gravis en Niños del Servicio de Neurología Pediátrica en un Hospital de Tercer Nivel.

fue sometido a evaluación de este Comité Local de Investigación en Salud y de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, recibió el dictamen de **A P R O B A D O**.

ATENTAMENTE


Dr. Guillermo Careaga Reyna
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3502

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

Ord

“Todo hombre puede ser, si se lo propone, escultor de su propio cerebro”.

-Santiago Ramón y Cajal.

¡Lo logramos!

Agradezco a mis tutores, el Dr. Silva y la Dra. Mary, por todo el apoyo que me dieron estos dos años... aunque fue pesado, terminamos y de la mejor manera.

A Emmanuel por acompañarme en el camino de la sub, por compartirme todo lo que él sabía, por los ánimos durante los pases de visita, por lo super ñoños que llegamos a ser...

A Miriam, mi “erre chiquita”, de la cual aprendí muchas cosas, aunque ella diga que más bien fue al revés...

A cada uno de mis maestros de la Neurología Pediátrica en mi amado CMN La Raza porque cada uno fortaleció más el amor que yo ya tenía por esta especialidad, porque me recibieron con los brazos abiertos y me enseñaron tanto... ¡ya somos colegas por todas las de la ley!

A mis padres por permitirme soñar y lograr todo lo que me propongo, por abrazarme, escucharme y ayudarme a seguir.

A Adriana, Efrain y Adriel quienes siempre impulsaron mi sueño de la Neurología Pediátrica, a pesar de alguna que otra decepción, todo fue mejor que lo planeado.

A Gustavo, mi “partner in crime” durante todo el posgrado, mi “ya sólo la alta especialidad y ya”, ¿qué más seguirá?...

CONTENIDO

RESUMEN.....	8
MARCO TEÓRICO	10
JUSTIFICACIÓN.....	23
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	23
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	23
OBJETIVOS	24
HIPOTESIS	24
MATERIAL Y MÉTODOS	25
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	26
FINANCIAMIENTO, FACTIBILIDAD Y BIOSEGURIDAD	28
ASPECTOS ÉTICOS.....	28
RECURSOS	29
CRONOGRAMA	30
RESULTADOS	31
DISCUSIÓN.....	33
CONCLUSIÓN.....	35
BIBLIOGRAFÍA.....	35
ANEXOS.....	38

RESUMEN

Título: Características clínicas, de laboratorio, gabinete y tratamiento de pacientes con Miastenia Gravis en Niños del Servicio de Neurología Pediátrica en un Hospital de Tercer Nivel.

Antecedentes: La Miastenia Gravis (MG) es una enfermedad autoinmune crónica que afecta la unión neuromuscular (UM) a nivel de la membrana postsináptica, caracterizada por debilidad, que típicamente empeora con el trabajo repetido (fatiga), puede afectar la musculatura ocular, apendicular, bulbar y respiratoria. La Miastenia Gravis Juvenil (MGJ) es definida como una enfermedad de inicio antes de los 18 años y abarca aproximadamente el 10% de todos los casos, suele ser de baja a moderada intensidad.

Objetivo principal: Describir las características clínicas, de laboratorio, gabinete y tratamiento de la MG en pacientes de 1 mes a 18 años del Servicio de Neurología Pediátrica del Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”, Centro Médico Nacional La Raza.

Material y métodos: Estudio de serie de casos consecutivos; observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo del periodo de 1º de noviembre de 2016 al 31 de octubre de 2022. Se revisaron expedientes físicos y/o electrónicos de pacientes de 1 a 18 años con diagnóstico de MGJ. El tipo de muestreo fue a conveniencia; se capturaron los datos en una hoja de recolección.

Estadística: Se realizó el análisis de datos por medio de estadística descriptiva. Las variables cualitativas se presentaron como frecuencias simples y porcentajes. Las variables cuantitativas fueron de libre distribución por lo que las medidas de tendencia central y dispersión fueron mediana y rangos intercuartilares.

Recursos e infraestructura: Se realizó en el Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”, Centro Médico Nacional La Raza, obteniendo información de los expedientes clínicos y/o electrónicos. Los recursos materiales fueron donados por los investigadores.

Factibilidad: Fue factible debido al recurso humano calificado para el diagnóstico.

Experiencia del grupo: El Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”, Centro Médico Nacional La Raza es un centro de referencia de pacientes con MGJ.

Nivel de riesgo del estudio: El presente proyecto de investigación se consideró sin riesgo. Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Resultados: 23 pacientes cumplieron con el diagnóstico de Miastenia Gravis; la edad media del diagnóstico fue de 8.9 años; 47.8%(11) fueron diagnosticados antes de los 10 años, 73.9%(17) correspondieron al género femenino. El 47.8%(11) tuvieron una clasificación de MGFA inicial de I. Respecto a la asociación con

enfermedad autoinmune y tiroidea fue de 4.3% (1) y 8.7% (2), respectivamente. Se encontró positividad para anticuerpos anti-AChR en el 47.8%(11) y para anti-AChR blocking en el 4.3% (1). No se encontró ningún positivo para MUSK. Todos los pacientes se encontraban en tratamiento con inhibidores de acetilcolinesterasa, únicamente 1 paciente requirió manejo con rituximab. El 30.43% (7) de los pacientes cursaron con crisis miasténica sin embargo no se documentó fuera el debut de la enfermedad.

Conclusiones: En nuestra población existe predominio en el género femenino y la edad de presentación en niños mayores de 10 años. La asociación con enfermedad tiroidea e inmunológica es similar a lo informado a nivel mundial. Se requiere en el seguimiento de los pacientes con MGJ elaborar un algoritmo de abordaje con la finalidad de optimizar las estrategias terapéuticas y evitar complicaciones.

MARCO TEÓRICO

DEFINICIÓN

La Miastenia Gravis (MG) es una enfermedad autoinmune crónica que afecta la Unión Neuromuscular (UM) a nivel de la membrana postsináptica, caracterizada por debilidad, que típicamente empeora con el trabajo repetido (fatiga), puede afectar la musculatura ocular, apendicular, bulbar y respiratoria.^{1,2}

EPIDEMIOLOGÍA

Es la enfermedad de causa adquirida más común de la UM.³ La incidencia estimada es 0.8 a 1 por cada 100 000 personas, con una prevalencia estimada de 150-250 casos por millón de habitantes.² En México se observa estadística similar.⁴ Anteriormente la mortalidad era alta, actualmente se reporta en 0.06-0.89 casos por millón de personas.⁵ En muchas poblaciones, la edad de inicio de la MG con anticuerpos antirreceptor de acetilcolina presenta un patrón bimodal, con un pico bajo a los 30 años y otro alto a los 70-80 años.² Existe una alta frecuencia respecto a las mujeres en el primer pico, sin embargo, para el siguiente se observa un ligero predominio del género masculino como en el resto de enfermedades autoinmunes.

La Miastenia Gravis juvenil (MGJ) es definida como una enfermedad de inicio antes de los 18 años y abarca aproximadamente el 10% de todos los casos, suele ser de baja a moderada intensidad.³ La incidencia de MG en los primeros 18 años de vida es de 4 por cada 100,000 habitantes. La forma adquirida autoinmune juvenil es la más frecuente (18%) seguida por la forma adquirida inmunológica transitoria neonatal (1.5%) y congénita (0.5%).⁶ En algunos países como Japón y China, la MG juvenil es relativamente más común.² Los anticuerpos no tienden a diferir entre la MG juvenil y la MG de inicio en el adulto, en general, la mayoría de los pacientes tiene anticuerpos antirreceptores de acetilcolina (AChR).³ Respecto a los pacientes con anticuerpos contra receptor de tirosina-cinasa músculo específica (MuSK) tiene una prevalencia distinta, encontrándose con mayor frecuencia en países mediterráneos y en países cercanos al ecuador. Los pacientes con anticuerpos positivos a proteína 4 relacionada con lipoproteínas de baja densidad (LRP4) se encuentran en un 2-27% de los pacientes que no cuentan con anti-AChR ni anti MuSK.³

Tiende a asociarse a enfermedades de carácter autoinmune en aproximadamente 5% de los pacientes. Cerca del 10% pueden tener enfermedad tiroidea. La asociación con timoma es de hasta un 10-15%. Aproximadamente un 50-70% cuentan con proliferación de los centros germinales por hiperplasia linfóide en timo.⁷ Los timomas asociados a MG aumentan la mortalidad al igual que la comorbilidad autoinmune grave.²

FACTORES DE RIESGO

La MG tiene una concordancia de 35% en gemelos monocigotos y de 5% en gemelos heterocigotos. Muchos genes están relacionados: HLA, PTPN22, CTLA4, IL1B, IL10, TNF, IFNG, CD86, AKAP12, VAV1, TNFSF13B y TNIP1.

Las hormonas sexuales podrían explicar la diferente proporción de género en la MG de inicio temprano y tardío y la mayor frecuencia entre mujeres jóvenes y postparto. La MG de inicio temprano es tres veces más común en mujeres que hombres, mientras que la de inicio tardío es levemente más común en hombres. La hiperplasia tímica afecta principalmente a mujeres jóvenes. Los estrógenos pueden influir en las respuestas antiinflamatorias y proinflamatorias, según la dosis, el momento y el microambiente. Además, los estrógenos y la testosterona podrían afectar la expresión de factores de transcripción tímicos como el regulador autoinmune y por lo tanto el riesgo de desarrollar MG con anticuerpos AChR. Los factores de riesgo ambientales son casi completamente desconocidos; el timo es sensible a las infecciones y es posible la participación de un agente infeccioso en la patogenia de la MG como son virus de Epstein-Barr, virus del Nilo Occidental y Virus del Zika. La inmunoterapia contra el cáncer puede desencadenar MG y otras enfermedades autoinmunes y reumatológicas; se ha visto esta asociación con los inhibidores del punto de control inmunitario de la muerte celular programada y la proteína 4 asociada a los linfocitos T citotóxicos.²

FISIOPATOLOGÍA

Independientemente del blanco al cual se dirigen los anticuerpos en los pacientes con MG, la reacción autoinmune, ya sea debida a la degradación y la desorganización de la UNM o algún otro mecanismo, impide el correcto funcionamiento de la sinapsis neuromuscular y, por lo tanto, provoca fatiga y debilidad muscular.

Varios son los mecanismos mediante los cuales los anticuerpos presentes en el suero de los pacientes con MG pueden interferir en la función de las proteínas postsinápticas: activación de complemento, modulación antigénica por reactividad cruzada con la proteína diana, competencia por los lugares de unión del ligando o impedimento estérico e inhibición de cambios conformacionales de la unión de proteínas asociadas al AChR.

Los anticuerpos anti-AChR, principalmente IgG1 e IgG3, provocan la pérdida de estos receptores en la membrana postsináptica; esto provoca el decremento de la sensibilidad de la membrana postsináptica para detectar ACh y, proporcionalmente, disminuye la amplitud del potencial miniatura de la placa terminal. Sin embargo, en los pacientes miasténicos con anticuerpos anti-AChR, esto es compensado por un incremento de la liberación de ACh en la sinapsis.

Debido a la reducción del número de AChR, los potenciales de la placa terminal (PPT), pueden estar debajo del umbral de activación de los canales de sodio voltaje dependiente (CCSD), lo que inhibe la amplificación del potencial muscular y, consecuentemente, bloquea la transmisión neuromuscular. Cuando un PPT se encuentra justo por encima del umbral, se produce un potencial de acción tardío porque el umbral es alcanzado más tarde.

La presencia de anticuerpos anti-AChR generalmente provoca la lisis de la membrana postsináptica, lo que resulta en su desorganización estructural y la disminución o incluso la eliminación de los pliegues postsinápticos.

Respecto a MuSK, ésta es la principal proteína inductora de agregación de AChR, al activar el agrupamiento de agrina, LRP4, rapsina y AChR. Los anti-MuSK son en su mayoría de tipo IgG4, tienen la capacidad de alterar la función de MuSK no sólo porque inhiben la activación, sino también porque aceleran su recambio en la membrana postsináptica lo que reduce su vida media en la UNM y, por lo tanto, su actividad. A diferencia de lo que sucede en los pacientes miasténicos con anticuerpos anti-AChR, la IgG4 presente en aquellos con anticuerpos anti-MuSK no activa la cascada del complemento y se considera inmunológicamente inerte. En las biopsias musculares de pacientes miasténicos con anticuerpos anti-MuSK, no se encontraron depósitos de complemento ni pérdida de pliegues en la membrana postsináptica ni disminución de la densidad de AChR. Estos hallazgos sugieren que los mecanismos etiológicos y patológicos de los anticuerpos anti-MuSK son significativamente diferentes a los de los anticuerpos anti-AChR.

A pesar de que algunos de los músculos de los pacientes con MG con anticuerpos anti-MuSK permanecen intactos, otros –particularmente, los músculos faciales– muestran evidentes anormalidades, como una marcada atrofia y/o un aumento de la variabilidad en el intervalo entre la estimulación nerviosa y el potencial de acción muscular. Ciertas investigaciones in vitro han demostrado que también hay una reducción de la amplitud del potencial en miniatura de la placa terminal, pero sin la concomitante merma de los AChR.

La LRP4 se encuentra situada en la membrana postsináptica y contiene una extensa región extracelular. Ha sido identificada como el receptor postsináptico de la proteína agrina y es uno de los activadores de la MuSK, junto con la proteína Dok7. Debido a esto, tiene un papel importante en la formación y el remodelado de la UNM, ya que participa en la señalización sináptica tanto en el estado embrionario como en la madurez. Dicha señalización puede ser alterada por una respuesta autoinmune contra la LRP4. Además, la LRP4 se puede encontrar en otros tejidos, como el hueso, las glándulas mamarias, el cerebro, los músculos esqueléticos y las neuronas motoras. En los pacientes con MG, los anticuerpos anti-LRP4 (principalmente, IgG1 e IgG2) provocan un fenotipo generalizado de debilidad

muscular leve. Al igual que en los individuos miasténicos con anticuerpos anti-AChR, el isotipo de autoanticuerpos predominante es IgG15 y, por lo tanto, la activación del complemento es uno de los mecanismos patológicos involucrados.

La presencia de anticuerpos anti-LRP4 (pero no anti-AChR ni anti-MuSK) inhibe la interacción entre LRP4-agrina y la maquinaria de agrupamiento de AChR, esenciales para el desarrollo de la UNM en el estado embrionario y para su mantenimiento en la fase adulta. ⁸

CUADRO CLÍNICO

Una característica común pero no específica de esta enfermedad es el curso fluctuante de la debilidad, referido como fatigabilidad. Los pacientes usualmente refieren empeoramiento de los síntomas con el ejercicio, así como con el transcurso del día al disminuir la transmisión neuromuscular secundaria a pérdida de la función de los receptores de acetilcolina.

Existe un patrón específico de vulnerabilidad de grupos musculares; en aproximadamente 2/3 de los casos se ven involucrados los músculos extraoculares, sin embargo, esto tiende a ser de forma asimétrica y variable, los síntomas son diplopía y ptosis sin cambios pupilares. Aproximadamente el 75% de los pacientes con patrón ocular tienden a progresar a una debilidad generalizada en aproximadamente 2 o 3 años.

Cuando una enfermedad se convierte en generalizada, tiende a involucrar los músculos bulbares, del cuello y proximales de las extremidades.

En aproximadamente 10-15% de los casos, puede estar presente la disfunción bulbar; presentando sialorrea, disfagia, regurgitación nasal, tos tras consumo de alimentos, microaspiraciones, disartria, disfonía, fatigabilidad al hablar, debilidad facial y alteraciones respecto a la flexión del cuello.

En cuanto al involucro de la musculatura axial, tiende a ser de tipo proximal impidiendo al paciente levantar los brazos, subir escaleras o levantarse de sillas.

Aproximadamente el 40% de los pacientes pueden tener alteraciones en los músculos de la respiración, presentando disnea u ortopnea. ²

CLASIFICACIÓN

Se puede clasificar por las condiciones clínicas, la severidad de la enfermedad, el tipo de anticuerpo encontrado y si tiene o no patología tímica asociada.

Clasificación de la Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA)¹
I Cualquier debilidad de los músculos oculares. Puede tener debilidad para cerrar los ojos. El resto de la fuerza muscular es normal.
II Debilidad leve que afecta otros músculos además de los oculares. IIa Afecta predominantemente a los músculos de las extremidades o axiales o a ambos. IIb Afecta predominantemente a musculatura bulbar o respiratorios o a ambos.
III Debilidad moderada que afecta otros músculos además de los oculares. IIIa Afecta predominantemente a los músculos de las extremidades o axiales o a ambos. IIIb Afecta predominantemente a musculatura bulbar o respiratorios o a ambos.
IV Debilidad severa que afecta otros músculos además de los oculares. También puede tener debilidad de los músculos oculares de cualquier gravedad. IVa Afecta predominantemente a los músculos de las extremidades o axiales o a ambos. IVB Afecta predominantemente a musculatura bulbar o respiratorios o a ambos.
V Definido por intubación, con o sin ventilación mecánica, excepto cuando empleado durante el manejo postoperatorio de rutina; el uso de una sonda de alimentación, sin intubación coloca al paciente en clase IVb.
Clasificación Modificada de Osserman Genkins⁹
I Limitada a región ocular
II A Generalizada leve sin compromiso respiratorio II B Generalizada moderada-grave: con compromiso bulbar
III Aguda respiratoria: compromiso bulbar, axial y de extremidades, con debilidad respiratoria.
IV Grave tardía: compromiso general progresivo.
V Asistencia respiratoria mecánica.

Aproximadamente el 20% de los pacientes presentan MG ocular; en el resto se presenta de forma generalizada. La importancia de esto es que en el primer grupo puede utilizarse únicamente tratamiento con inhibidores de acetilcolinesterasa, en el segundo grupo pueden llegar a requerir el uso de terapia inmunosupresora.

La MG juvenil se presenta en aproximadamente 11-24% de todos los pacientes con MG. Regularmente se manifiesta después de los 10 años y aproximadamente en el 50% de los casos aparece antes de la pubertad. El inicio antes del primer año de vida es raro. La MG ocular tiende a presentarse en prepúberes y la MG generalizada en postpúberes. Tiene una predominancia en género femenino después de los 10 años. Suele presentarse como involucro ocular aislado y tiende a la generalización en los próximos 2 años. Existen más casos de MG ocular en niños que en adultos. Es rara la aparición de timoma. Se habla de una remisión espontánea más alta en niños que en adultos, reportada aproximadamente entre un 15 a 35%.

La MG neonatal transitoria se presenta en 10-15%³, en algunas series se reporta hasta 5-30%⁸ de recién nacidos de madres con MG y es causada por anticuerpos transplacentarios; en ellos la debilidad suele presentarse como llanto débil, succión débil, alteraciones a la alimentación, dificultad respiratoria, hipotonía generalizada y raramente artrogriposis. Esta sintomatología puede durar de días a semanas y es tratable con inhibidores de acetilcolinesterasa³, se diferencia de los síndromes miasténicos congénitos una vez que el aclaramiento de anticuerpos permite la resolución del cuadro. ¹⁰

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de MG se puede dividir en 3 grandes ejes:

- Eje 1: Historia Clínica: Anamnesis y exploración física
- Eje 2: Pruebas: Clínicas y farmacológicas
- Eje 3: Laboratorio y Gabinete: tomografía de tórax, pruebas inmunológicas y neurofisiológicas

PRUEBAS CLÍNICAS

PRUEBAS DE AGOTAMIENTO

Existen diferentes maniobras las cuales tienen como fin buscar fatigabilidad. Algunos ejemplos son:

- Agotamiento palpebral (mirada sostenida hacia arriba por 3 minutos). Se observa acentuación de la ptosis y debilidad de recto interno.
- Abducción sostenida de extremidades superiores (se realiza por 2 minutos). El paciente no puede elevar brazos hacia arriba o debilidad con tareas manuales.
- Levantarse repetidas veces de la silla sin usar los brazos (20 veces). Paciente muestra fatiga después de varios intentos.
- Contar hasta 50 en voz alta. Acentuación de disartria o disfonía. ¹¹

PRUEBA DE HIELO

Cuenta con una sensibilidad y especificidad para ptosis palpebral del 89 y 100% respectivamente; así como para oftalmoparesia con una sensibilidad del 83% y una especificidad del 100%. ¹² Se usa a menudo en casos en los que los pacientes son mayores o están medicamente inestables para la prueba de edrofonio o no se dispone de esta última.¹³

Se aplica una bolsa de hielo en los ojos ptóticos durante 5 minutos. Al momento de hacer el retiro, la ptosis y los movimientos oculares mejoran lo cual significa una prueba positiva. ¹² El fundamento se encuentra en que el frío inhibe la actividad de la enzima acetilcolinesterasa lo que conduce a una disminución de la descomposición de la acetilcolina liberada en la UM mejorando así la transmisión.

¹¹

PRUEBAS FARMACOLÓGICAS

PRUEBA DE EDROFONIO

El edrofonio es un inhibidor reversible de acetilcolinesterasa de rápida y corta acción, inicia su efecto a los 30 segundos de su administración y dura aproximadamente 5 minutos; actúa inhibiendo la degradación de acetilcolina, permitiendo que se mantenga más tiempo en la hendidura sináptica, incrementando

su disponibilidad y con ello permitiendo mayor unión a los receptores postsinápticos de acetilcolina. ¹³

El objetivo es medir la debilidad, la cual deberá estar presente antes de realizar la prueba, y usualmente se representa por ptosis. También se puede ver una respuesta de movimiento ocular; pero es difícil determinar si la prueba es positiva a menos que la diplopía se reduzca extremadamente, lo cual es poco frecuente. Por lo tanto, la ptosis es el mejor signo para realizar esta prueba. ¹²

La prueba se realiza con la administración de 2 mg de edrofonio de forma intravenosa, se esperan 90 segundos para obtener respuesta la cual será la elevación del párpado; en caso de que no se presente se administran 3 mg extras cada 90 segundos, teniendo como límite 10 mg totales. No se debe administrar más de esta cantidad si no se obtiene respuesta positiva. ¹¹

La medición de la hendidura palpebral antes y después de la prueba es de suma importancia, esto debido a que un aumento significativo o, inclusive, la apertura total del ojo ptósico significa una prueba positiva. También puede verse una mejoría significativa en la disartria o en la deglución. ¹³

Es posible la realización de esta prueba de manera ambulatoria. Actualmente no se utiliza con tanta frecuencia debido al advenimiento de las pruebas inmunológicas.

La administración de este fármaco conlleva el riesgo de presentar efectos adversos, en cuanto a los graves se incluyen bradicardia, dolor precordial, disminución en los pulsos, sudoración profusa, mareo, bradipnea y respiración débil, crisis epilépticas y dificultad para la deglución; entre los menos graves se indica epifora, visión borrosa, náuseas, vómito, diarrea, dolor a nivel abdominal, debilidad y espasmos musculares. Al momento de ser realizada esta prueba se deberá mantener a la mano atropina en caso de bradicardia significativa. ¹¹

PRUEBAS INMUNOLÓGICAS

La detección de casos de MG ha mejorado debido a marcadores más sensibles como son las pruebas para anticuerpos específicos.

ANTICUERPOS CONTRA RECEPTOR DE ACETILCOLINA (ACHR)

El encontrar niveles elevados estos anticuerpos en suero de pacientes con sospecha de MG es la prueba diagnóstica más específica. Estos no suelen estar elevados en todos los pacientes con MG, siendo más útiles en MG generalizada en adultos; siendo positivo en 85% de los casos. Respecto a la MG ocular se encuentran positivos en el 50%. La seronegatividad es más común en formas oculares puras, enfermedad leve y en la remisión. Debido a que los síndromes miasténicos congénitos y la MG seronegativa se presentan en la infancia, es difícil diferenciarlos cuando los antecedentes familiares son negativos. La prueba de

anticuerpos AChR más común es la de radioinmunoensayo. El valor de referencia es 0.03-0.5 nmol/L. Los títulos altos de anticuerpos contra AChR se han asociado con una mayor frecuencia a timoma, pero no son específicos ni reemplazan la necesidad de una tomografía computarizada de tórax. Los títulos de anticuerpos AChR se correlacionan poco con la gravedad de la MG.¹¹

ANTICUERPOS CONTRA RECEPTOR DE TIROSINA-CINASA MÚSCULO ESPECÍFICA (MUSK)

Se encuentran en un 40-70% de los pacientes seronegativos a AChR o en 7% de los casos de MG generalizada. Es más recurrente en población femenina con una edad media de inicio en la 4ª década de la vida. Se han observado 2 patrones principales respecto a este anticuerpo; uno es indistinguible de la MG generalizada con anticuerpos AChR positivos, los otros dos son la debilidad oculobulbar grave y la afectación prominente del cuello, hombros y vías respiratorias sin involucro de la musculatura ocular. La atrofia de la línea media de la lengua es una pista para el diagnóstico de MG MuSK positiva. Rara vez se encuentran en la MG ocular pura. La MG MuSK seropositiva puede llegar a ser refractaria al tratamiento convencional en comparación con la MG AChR seropositiva. Se debe considerar en todos los pacientes con sospecha de MG que son negativos para anticuerpos AChR. La patología tímica es poco común en los pacientes anti-MuSK positivos. Regularmente estos pacientes no son buenos respondedores a inhibidores de acetilcolina y suelen empeorar a la instauración de estos. Estos pacientes suelen requerir de tratamientos con esteroides e inmunosupresión. Actualmente se indica que la mejor terapéutica es con rituximab.¹¹

ANTICUERPOS CONTRA LA PROTEÍNA 4 RELACIONADA CON LIPOPROTEÍNAS DE BAJA DENSIDAD (LRP4)

Es el anticuerpo más reciente. La LRP4 interactúa con agrina y esto activa a MuSK y promueve la agrupación de AChR y su estabilización en la UM. Se encuentran en aproximadamente 9.2-27% de los pacientes negativos para anti-AChR y anti-MuSK; Se han relacionado a MG leve o de predominio ocular y con cierto predominio del sexo femenino.¹³

OTROS ANTICUERPOS: antiagrina, anticortactina, anti receptor de titina y rianodina, sin embargo, aún se encuentran en investigación.^{3,13}

PRUEBAS NEUROFISIOLÓGICAS

ESTIMULACIÓN REPETITIVA (ER)

La demostración neurofisiológica clásica de un defecto de transmisión de la UM es la documentación de una respuesta decreciente del potencial de acción muscular compuesto (CMAP) a la estimulación repetitiva lenta (2-3 Hz).

Se considera una prueba de estimulación repetitiva positiva a una disminución de más del 10%.

Debido a que la prueba de estimulación repetitiva es un reflejo de la integridad de la transmisión de la UM, se observa con mayor frecuencia una disminución en músculos clínicamente débiles. Es más probable que se presente una respuesta decreciente en un músculo proximal que en un músculo distal.

La ER generalmente se registra primero en un músculo tenar o hipotenar después de estimular el nervio mediano o cubital, respectivamente, para MG generalizada. Para la MG ocular, normalmente se registra una respuesta del orbicular de los ojos o nasal mientras se estimula el nervio facial.

La estimulación repetitiva del músculo facial debe incluirse cuando existe la sospecha clínica de MG MuSK seropositiva, ya que los músculos faciales están mucho más involucrados en este subgrupo.

Aunque la prueba de estimulación repetitiva es una prueba útil para diagnosticar MG, en pacientes nuevos diagnosticados con anticuerpos AChR positivos, probablemente no sea necesario realizar la ER para encontrar la respuesta decreciente; probablemente sea más útil en pacientes que presentan síntomas de MG por primera vez y los resultados de anticuerpos AChR no están disponibles y en pacientes con anticuerpos AChR negativos.

Cuenta con una sensibilidad del 75%, más si se hace a nivel proximal. En los pacientes con MuSK ésta se reduce hasta un 35-50% si se realiza en extremidades e incrementa hasta un 80% si se realiza en músculos craneales.¹³

ELECTROMIOGRAFÍA DE FIBRA ÚNICA

Es una medida de transmisión neuromuscular más sensible que la estimulación repetitiva; se puede considerar si otras pruebas son negativas y la sospecha clínica es alta para MG.

Para esta prueba es necesaria la suspensión durante 24 horas previas del tratamiento con inhibidores de acetilcolinesterasa. Los músculos utilizados son el orbicular de la boca, músculo extensor común de los dedos o el frontal.

Se debe insertar una aguja en una sola fibra o un electrodo de aguja concéntrica en el músculo y se identifican selectivamente pares de fibras musculares individuales y se registran los potenciales de placa terminal (PPT). La estimulación se administra de 2-10 Hz y la intensidad del estímulo se ajusta en consecuencia. En este estudio se observan valores aumentados de jitter. Se considera anormal al momento de que el valor medio de jitter supere el límite del 10%.

Este estudio presenta una sensibilidad del 92% en MG en adultos, siendo anormal en el 94% de los pacientes con MG generalizada y 80% en la de tipo ocular. ¹³

ESTUDIOS DE IMAGEN

Todos los pacientes diagnosticados con MG requieren la realización de estudios de imagen para descartar anomalías a nivel tímico.

En aproximadamente 70% de los pacientes con MG generalizada y estudios de imagen negativos se encuentra hiperplasia tímica folicular linfoide; esta patología es más común en pacientes jóvenes.

Aproximadamente del 10-15% de los pacientes con MG tienen timoma; muchos de ellos tienen enfermedad generalizada y antiAChR positivos; en cambio, alrededor del 30% de pacientes con timoma desarrollan MG. Al asociarse un timoma de alto grado regularmente el curso de la MG suele ser más severo por lo que la timectomía está indicada en estos pacientes. ^{1,5}

TRATAMIENTO

SÍNTOMÁTICO

INHIBIDORES DE ACETILCOLINESTERASA

La inhibición de colinesterasa fue demostrada como primer tratamiento efectivo para MG en 1934.

La piridostigmina, un inhibidor sintético de la acetilcolinesterasa inhibe la hidrólisis del neurotransmisor acetilcolina en la hendidura sináptica. Este agente aumenta el número de interacciones entre la acetilcolina y el receptor de acetilcolina en la UM. La piridostigmina no cruza la barrera hematoencefálica, lo que limita la toxicidad al sistema nervioso central. Una dosis inicial es de 60 mg cada 6 horas durante el día. La dosis puede ajustarse hasta 60-120 mg cada 3 horas con el objetivo de minimizar los síntomas, pero con dosis más altas es más probable que ocurran efectos adversos. El inicio del efecto clínico es de 15 a 30 minutos y su duración es de aproximadamente 3 a 4 horas.

Dentro de los efectos adversos encontramos los gastrointestinales (cólico, disminución de consistencia de heces, flatulencia). En dosis muy altas pueden precipitar un aumento paradójico de la debilidad con insuficiencia respiratoria, una condición reconocida como crisis colinérgica. Están relativamente contraindicados en la crisis miasténica ya que pueden aumentar el incremento de secreciones y complicar el manejo de la vía aérea.

La piridostigmina se puede usar a largo plazo y, por lo general, su eficacia no disminuye con el tiempo. Los pacientes con anticuerpos positivos para MuSK tienen tasas de respuesta más bajas que los pacientes con autoanticuerpos AChR. ^{5,13}

TERAPIA INMUNOSUPRESORA

CORTICOESTEROIDES

Esta fue la primera terapia inmunosupresora utilizada ampliamente para la MG. Los primeros informes incluyeron el uso de dosis altas de prednisona (100 mg/día o en días alternos). Los primeros ensayos clínicos mostraron el impacto dramático de la prednisona en pacientes miasténicos, con un 80% o más mostrando remisión total o marcada mejoría. Estos medicamentos se consideran el agente inmunosupresor oral más eficaz y se recomiendan como agente de primera línea.

Su efecto es ejercido a través de la reducción de la adhesión endotelial de los leucocitos y una disminución de la producción de citocinas inflamatorias sin embargo el efecto exacto en la MG aún se desconoce.

La respuesta clínica de los corticoesteroides puede comenzar en cuestión de días y la mayoría de los pacientes experimentan beneficios iniciales dentro de las 2 primeras semanas. Los pacientes logran una mejoría máxima hasta los 2 años o más.

Existen dos regímenes ampliamente aceptados: inducción rápida e inducción lenta. El primero consta de la administración de dosis altas de prednisona 1 a 1.5 mg/kg/día (no más de 100 mg/día) durante 2 a 4 semanas, con posibilidad de cambio inmediato a días alternos (pacientes con clasificación MGFA grado 2) o de continuación por 4 a 8 semanas con reducción gradual de 5-10 mg mes (pacientes con mayor grado en clasificación MGFA). El régimen de dosis baja y titulación lenta es adecuado para pacientes con discapacidad leve (MG ocular o la MG leve a moderada); en este se administran 10 mg/día de prednisona y se aumentan 10 mg cada 5 a 7 días hasta una dosis máxima de 1.0 a 1.5 mg/kg/día (hasta 60-100 mg).⁵

Se ha descrito un tercer enfoque en el cual se deberán usar 20 mg inmediatamente, manteniendo esa dosis a menos que no haya respuesta y entonces se debe aumentar.

El uso diario de prednisona también está indicado en pacientes con crisis miasténica y para aquellos con síntomas que empeoran pero que aún no están en crisis. Se puede cambiar prednisona en días alternos meses después, cuando el paciente haya comenzado a mejorar significativamente.¹³

Los efectos adversos sistémicos incluyen aumento de peso, diabetes, hipertensión, cataratas, glaucoma, desmineralización ósea acelerada y trastornos neuropsiquiátricos. Se recomienda la realización de prueba de tuberculina para identificar a los pacientes previamente expuestos a tuberculosis antes de iniciar dicho manejo. Se debe obtener una densitometría ósea y un examen oftalmológico anual. Es importante la instauración de los complementos de calcio y vitamina D con la finalidad de reducir el riesgo de fracturas patológicas. Es importante

completar esquemas de vacunación, exceptuando las vacunas de virus vivos atenuados.⁵

OTROS FÁRMACOS^{2,5}

MEDICAMENTO	MECANISMO DE ACCIÓN	EFFECTOS ADVERSOS
Azatioprina	Antimetabolito citotóxico de síntesis de purinas que inhibe síntesis de ADN y ARN. Ahorrador de esteroides.	Supresión de médula ósea, transaminasemia. Síndrome gripal, fiebre, malestar general, pérdida de apetito.
Micofenolato de mofetilo	Inhibidor del monofosfato deshidrogenasa, inhibe síntesis de nucleótidos de guanosina (esencial para linfocitos B y T).	Náuseas, diarrea, infecciones, leucopenia. Contraindicado en embarazo – teratogénico.
Ciclosporina	Inhibidor de la calcineurina, suprime secreción de interleucinas (Ej. IL-2) e interferón gamma, interviene en la activación de células T cooperadoras.	Toxicidad renal aguda y posteriormente crónica, hipertensión arterial. Neoplasias malignas con mayor afectación dermatológica. Hirsutismo, temblor, hiperplasia gingival, parestesias, cefalea, hepatotoxicidad.
Metrotexato	Antimetabolito de folato que inhibe a la dihidrofolato reductasa. Uso a dosis bajas. Tercera línea.	Estomatitis, supresión de médula ósea, toxicidad hepática. Uso de ácido fólico. Contraindicado en embarazo y enfermedad pulmonar.
Ciclofosfamida	Agente alquilante que modifica la base guanina del ADN. Suprime replicación de las células de la médula ósea y la función inmunitaria de células B y T. MG grave y refractaria.	Alopecia, leucopenia, náusea, vómitos, cistitis hemorrágica.
Rituximab	Anticuerpo monoclonal quimérico murino-humano contra CD20. Disminuye cantidad de células CD20+ circulantes, suprimiendo producción de anticuerpos e inmunidad humoral. Pacientes con MG MuSK positiva.	Encefalopatía progresiva secundaria a reactivación por virus JC. Flu-like. Hipotensión.
Eculizumab	Anticuerpo monoclonal humanizado recombinante que se une a C5 e inhibe su escisión posterior y la formación del complejo de ataque a membrana C5b-9. Únicamente aprobado en adultos. MG moderada/grave	Requiere vacunación antineumocócica.

TIMECTOMIA

La presencia de un timoma es una indicación absoluta para la timectomía, pero su función en la MG no timomatosa depende del estado de los anticuerpos, la edad y la duración de la enfermedad y el subtipo de MG.¹⁵ El factor pronóstico más importante es el estadio y la histología del tumor.¹¹ La intervención quirúrgica más temprana (dentro de los 2 años del inicio de los síntomas) se ha asociado con

mejores resultados. Esto debe equilibrarse con la edad del paciente; con tasas más altas de remisión espontánea observadas en niños prepúberes y también dando tiempo para la maduración inmune en niños muy pequeños.¹⁵

CRISIS MIASTÉNICA

Es aquella exacerbación de la enfermedad que conduce a un cuadro de insuficiencia respiratoria con requerimiento de intubación y asistencia respiratoria mecánica.¹⁶ Se conoce como la complicación más severa de la MG. Aproximadamente el 15-20% de los pacientes con esta enfermedad experimentarían al menos una crisis durante su vida. Suele manifestarse durante los 2 primeros años de diagnóstico y aproximadamente 1/5 de los pacientes con este diagnóstico debutan con una crisis miasténica. Suele ser más grave en pacientes con compromiso bulbar y en pacientes con timoma. Con relación a los menores de 50 años se comporta con una relación 2-4:1 mujer/hombre. La mortalidad es actualmente del 4%. Se asocia en 30% con timoma.¹⁷

Existen diversos factores precipitantes: ambientales (ajustes de medicamentos, cambios bruscos de temperatura, timectomía, dolor, embarazo/postparto, estrés, insomnio), infecciones 40%, medicamentos.¹

El cuadro clínico es una marcada fatigabilidad y debilidad asociada a dificultad para el manejo de secreciones, respiración superficial, respiración paradójica, tos débil, estridor, ausencia de reflejo nauseoso, disminución de la fuerza diafragmática.¹⁷

El tratamiento debe ser de soporte (ventilación mecánica, nutrición) así como farmacológico (agudo, mantenimiento). Respecto al tratamiento en agudo puede utilizarse inmunoglobulina IV 400 mg/kg/do (5 días) o 2 g/kg/do (2-4 días) o plasmaféresis 3-5 recambios de 1.5 veces volumen plasmático. Respecto al mantenimiento se indica ajuste de inhibidor de acetilcolinesterasa así como el uso de corticoides.^{17, 18,19}

JUSTIFICACIÓN

La MGJ es una enfermedad de etiología inmunológica que desencadena respuesta autoinmune de tipo adquirida. A nivel internacional se documenta una incidencia de 4 por cada 100,000 niños. No obstante, aunque el reporte de casos en niños es menor al reportado en adultos no deja de ser relevante, debido al riesgo potencial de desarrollar complicaciones si no se diagnostica o se trata de manera oportuna.

Aún son escasos los reportes de MG en niños en nuestro medio, por lo que es importante conocer la presentación con la finalidad de describir las características clínicas, hallazgos de laboratorio, gabinete y tratamiento de la MG en niños en nuestro hospital.

Con los datos obtenidos se propondrá el seguimiento de esta población, con la finalidad de contribuir con un mejor pronóstico funcional y por ende, con un impacto positivo en su calidad de vida.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La MG es una enfermedad autoinmune adquirida de la placa neuromuscular la cual condiciona fatigabilidad, lo que impacta de manera importante en la calidad de vida de quien la padece.

Realizando una revisión exhaustiva de la bibliografía existe muy poca información acerca de esta enfermedad en niños.

Ante la carencia de información en nuestro medio surge la siguiente pregunta de investigación:

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las características clínicas, de laboratorio, gabinete y tratamiento de la MG en pacientes de 1 mes a 18 años del Servicio de Neurología Pediátrica del Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”, Centro Médico Nacional La Raza durante el periodo comprendido entre el 1º de noviembre de 2016 al 31 de octubre de 2022?

OBJETIVOS

- General
Describir las características clínicas, de laboratorio, gabinete y tratamiento de la MG en pacientes de 1 mes a 18 años del Servicio de Neurología Pediátrica del Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”, Centro Médico Nacional La Raza durante el periodo comprendido entre el 1º de noviembre de 2016 al 31 de octubre de 2022.

- Específicos
 - a) Identificar el subgrupo más frecuente de MG.
 - b) Determinar la existencia de timoma.
 - c) Describir la asociación con timoma/hiperplasia tímica u otra enfermedad autoinmune.
 - d) Identificar que pacientes cuentan con determinación de anticuerpos antiacetilcolina, antiMuSK, anti LRP4 u otros.
 - e) Especificar que pacientes cuentan con electromiografía de fibra única y/o prueba de estimulación repetitiva.
 - f) Describir los diferentes tipos de tratamiento.
 - g) Identificar cuantos pacientes cursaron con crisis miasténica.

HIPOTESIS

HA Las características clínicas, de laboratorio, gabinete y tratamiento de la MG en pacientes de 1 mes a 18 años del Servicio de Neurología Pediátrica del Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”, Centro Médico Nacional La Raza durante el periodo comprendido entre el 1º de noviembre de 2016 al 31 de octubre de 2022 serán diferentes a las reportadas en la literatura internacional.

HO Las características clínicas, de laboratorio, gabinete y tratamiento de la MG en pacientes de 1 mes a 18 años del Servicio de Neurología Pediátrica del Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”, Centro Médico Nacional La Raza durante el periodo comprendido entre el 1º de noviembre de 2016 al 31 de octubre de 2022 serán iguales a las reportadas en la literatura internacional.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de Estudio

Estudio observacional, retrospectivo, transversal, descriptivo.

Universo de trabajo

Se solicitó en archivo clínico y/o electrónico los expedientes de pacientes con diagnóstico de Miastenia Gravis valorados en el periodo del 1º de noviembre de 2016 al 31 de octubre de 2022; la búsqueda se realizó con los siguientes diagnósticos CIE-10: G70.0 Miastenia Gravis, G70.2 Miastenia congénita.

Tamaño de muestra

Se realizó muestreo a conveniencia.

Criterios de inclusión

- Expedientes de pacientes de 1 mes a 18 años diagnosticados con MGJ en un periodo comprendido del 1º de noviembre de 2016 al 31 de octubre de 2022.
- Expedientes de pacientes de cualquier género.

Criterios de exclusión

- Expedientes de pacientes que no hayan continuado seguimiento durante al menos 6 meses.
- Expedientes de pacientes que no cuenten con estudios de laboratorio y/o gabinete para abordaje de MGJ.
- Expedientes de pacientes quienes no tengan expediente completo.

Criterios de eliminación

- Expedientes de pacientes que durante su abordaje hayan tenido pérdida de derecho-habencia.

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

1. Del registro de pacientes con MGJ de 1º de noviembre de 2016 al 31 de octubre de 2022 que pertenecen al servicio de Neurología Pediátrica del Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”, Centro Médico Nacional La Raza y que cumplieron con los criterios de inclusión previamente comentados, se recabaron los datos correspondientes a las variables que se incluyeron.

2. Del expediente físico y/o electrónico se tomaron los datos demográficos del paciente (variables descriptivas), así como las características clínicas (variables de relevancia).
3. Con los datos obtenidos se procedió al análisis estadístico en el programa IBM SPSS versión 29.0.0.0 (241).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis de datos se realizó por medio de estadística descriptiva, de acuerdo con la escala de medición de las variables.

Las variables cualitativas, se describieron en frecuencias simples y porcentajes. Debido a que la población de niños con MGJ es pequeña, las variables cuantitativas fueron de libre distribución por lo que se describieron en mediana y rango intercuartilar.

Para la captura de la información se procesó la información en una hoja de cálculo de Excel mientras que para el análisis estadístico se utilizó el programa IBM SPSS Statistics en su versión 29.0.2.0 (20).

DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

CONCEPTUAL, OPERACIONAL, TIPO, ESCALA DE MEDICIÓN

VARIABLE	Definición Conceptual	Definición operacional	Tipo de variable y escala	Escala de medición
FOLIO	Número identificador único e irrepitable que identifica un documento para un individuo.	Número asignado de forma consecutiva.	Cuantitativa discontinua	Numérica
GÉNERO	Condición orgánica fenotípica masculina o femenina de un individuo.	Uno u otro género masculino o femenino, obtenido del expediente clínico.	Cualitativa nominal dicotómica.	1 = Masculino 2 = Femenino
EDAD	Tiempo que ha vivido una persona contando desde su nacimiento.	Tiempo cronológico de vida cumplido al momento del estudio obtenido del expediente clínico.	Cuantitativa discontinua	Años
EDAD AL DIAGNÓSTICO	Tiempo en el que se realiza diagnóstico de MG.	Edad de inicio de presentación de MG obtenido del expediente clínico.	Cuantitativa discontinua	Años
CLASIFICACIÓN DE LA MGFA AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO Y EN ÚLTIMA VALORACIÓN	Clasificación clínica de MG basada en musculatura y gravedad de afectación.	Estadio de la enfermedad acorde a la Clasificación de la MGFA al diagnóstico y en última valoración obtenido del expediente clínico.	Cualitativa nominal categórica	0 = No clasificada 1 = I 2 = IIa 3 = IIb 4 = IIIa 5 = IIIb 6 = IVa 7 = IVb 8 = V

ENFERMEDAD AUTOINMUNE	Síndrome clínico causado por pérdida o insuficiencia de los mecanismos, que, en condiciones normales, son responsables de la autotolerancia inmunológica.	Coexistencia de MG con enfermedad autoinmune, obtenido del expediente clínico.	Cualitativa nominal dicotómica	0= Sin asociación demostrada 1= Con asociación demostrada
ENFERMEDAD TIROIDEA	Aquella enfermedad que afecte la glándula tiroidea ya sea clínicamente o por presencia de alteraciones en perfil tiroideo.	Coexistencia de MG con enfermedad tiroidea, obtenido del expediente clínico.	Cualitativa nominal dicotómica	0= Sin asociación demostrada 1= Con asociación demostrada
ALTERACIÓN TÍMICA	Enfermedad caracterizada por hiperplasia o timoma.	La alteración tímica encontrada en el expediente	Cualitativa Nominal politómica	0 = Ninguna 1 = Timoma 2 = Hiperplasia de timo
ANTICUERPOS	Anticuerpos de tipo gammaglobulina contra receptores postsinápticos de la unión neuromuscular.	Presencia o ausencia de anticuerpos en muestra sérica, tomado del expediente clínico.	Cualitativa Nominal politómica	0 = Negativos 1 = AChR 2 = MuSK 3 = LRP4 4 = Otros 5 = No se realizaron
ESTUDIO DE IMAGEN	Estudio de gabinete complementario para el diagnóstico de alteración tímica u otra tumoración.	Reportes en imagen para descartar alteración tímica o tumoración de otra índole, tomado del expediente clínico.	Cualitativa Nominal politómica	0 = Ninguno 1 = TC de tórax 2 = USG de cuello
ESTIMULACIÓN REPETITIVA	Demostración neurofisiológica clásica de un defecto de la transmisión neuromuscular representado por una respuesta decreciente del potencial de acción muscular compuesto a la estimulación repetitiva lenta.	Reportes de estudio neurofisiológico de estímulo repetitivo, obtenido del expediente clínico.	Cualitativa nominal politómica	0 = Negativa 1 = Positiva 2 = No realizada
ELECTROMIOGRAFÍA FIBRA ÚNICA	Técnica neurofisiológica selectiva que se utiliza para identificar y registrar potenciales de acción de fibras musculares individuales.	Estudio realizado para identificar potenciales de acción de fibras individuales, obtenido del expediente clínico.	Cualitativa nominal politómica	0 = Negativa 1 = Positiva 2 = No realizada
PRUEBA DE EDROFONIO	Prueba farmacológica que consiste en la administración de inhibidor reversible de acetilcolinesterasa de rápida y corta acción.	Resultado obtenido a la prueba realizada con edrofonio, documentada en el expediente clínico.	Cualitativa nominal politómica	0 = Negativa 1 = Positiva 2 = No realizada
PRUEBA DE HIELO	Prueba clínica que consiste en la colocación a nivel palpebral de hielo con la finalidad de inhibir la actividad de enzima acetilcolinesterasa.	Resultado obtenido a la prueba realizada a la colocación de hielo en región ocular, tomado del expediente clínico.	Cualitativa nominal politómica	0 = Negativa 1 = Positiva 2 = No realizada
TRATAMIENTO	Conjunto de medios (higiénico, dietéticos, farmacológicos, quirúrgicos) que se emplean para curar o aliviar una enfermedad.	Tratamiento instaurado, obtenido del expediente clínico.	Cualitativa nominal politómica	1 = Inhibidores de acetilcolinesterasa 2 = Esteroides 3 = Ahorrador de esteroide 4 = Inmunomodulador 5 = Otro (especificar)
TIMECTOMÍA	Cirugía para extirpar timo.	Paciente que fue intervenido o no para timectomía, obtenido del expediente clínico.	Cualitativa nominal dicotómica	0= Negativa 1= Positiva
CRISIS MIASTÉNICA	Aquella exacerbación de MG que conduce a un cuadro de insuficiencia respiratoria con requerimiento de intubación y asistencia respiratoria mecánica.	Presencia o no de crisis miasténica, documentada del expediente.	Cualitativa nominal dicotómica	0= Negativa 1= Positiva

FINANCIAMIENTO, FACTIBILIDAD Y BIOSEGURIDAD

Financiamiento: No requirió financiamiento externo, los gastos para captura de datos corrieron a cargo de los investigadores. Todos los recursos no generaron ningún costo para algún paciente dentro del estudio.

Factibilidad: El presente estudio de investigación fue factible debido a que el servicio de Neurología Pediátrica cuenta con recursos humanos necesarios para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con MGJ, por otra parte, debido al tipo y diseño de estudio todos los recursos necesarios para el desarrollo de este se obtuvieron del expediente clínico de cada paciente por lo que no requirió financiamiento.

Bioseguridad: Durante el presente trabajo de investigación no se manipularon muestras biológicas ni tampoco se tuvo contacto directo con el paciente debido a que es un estudio retrospectivo observacional obteniéndose los datos en las fuentes primarias de información del expediente clínico.

ASPECTOS ÉTICOS

El presente estudio cumplió con lo estipulado en la Ley General de Salud, según sus últimas reformas (DOF-30-12-2009), en el Título Segundo “Sobre los aspectos éticos de la investigación en seres humanos”, en su capítulo I, artículos 13 a 18 y artículos 20 a 23; Título Cuarto “Recursos humanos para los servicios de salud”, Capítulo I “Profesionales, técnicos y auxiliares, Artículo 79; y del Quinto Título “Investigación para la salud”, Capítulo único, Artículo 100 que establece las bases para la investigación en seres humanos. Está en concordancia con lo estipulado en el Código de Nuremberg y la Declaración de Helsinki cuyo principio básico es el respeto por el individuo. Se solicitó al comité local excepción carta de consentimiento informado al tratarse de estudio descriptivo con revisión de expedientes. También se establece de acuerdo con su artículo 17 como investigación sin riesgo ya que solo se realizó recolección de datos. Se cuidó el anonimato y la confidencialidad de todos los resultados obtenidos durante toda la investigación por lo que se integró un número de folio consecutivo para esta finalidad, basado en la ley federal de protección de datos personales en posesión de particulares.

Por el diseño del estudio no hubo ningún beneficio para los derechohabientes, pero a futuro con los obtenidos podremos realizar estudios de seguimiento que permitan mejorar la calidad de vida y los protocolos de atención terapéutica para los niños con MG.

RECURSOS

Humanos:

M en C. Martín Arturo Silva Ramírez Investigador principal

Neurólogo Pediatra

Adscrito al Servicio de Neurología Pediátrica del HG CMN La Raza

Dra. Fabiola Marycruz De la Fuente Silva Investigador colaborador

Neuróloga Pediatra

Adscrita al Servicio de Neurología Pediátrica del HG CMN La Raza

Dra. Yereth Torres Damián Investigador colaborador y tesista

Residente de 2º año de Neurología Pediátrica

Físicos:

- Departamento de archivo clínico.
- Expediente clínico físico y electrónico.
- Computadora para captura de datos.
- Mesa de trabajo.
- Impresora y cartucho de tinta.

Materiales:

- Hojas blancas.
- Formatos de captura de datos.
- Lápices y plumas.

CRONOGRAMA

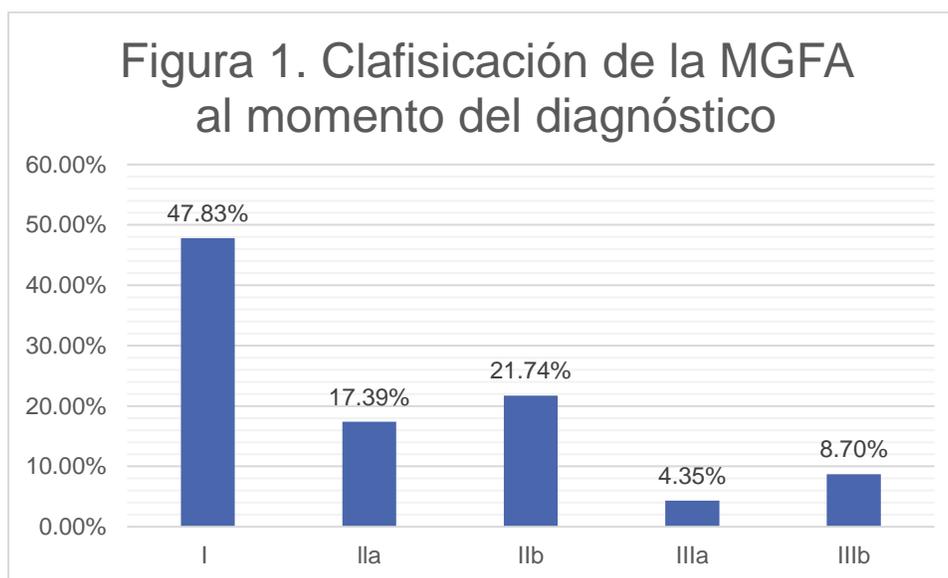
ACTIVIDADES	2022						2023						
	AGO	AGO	SEP	OCT	NOV	DIC	ENE	FEB	MZO	ABRIL	MAYO	JUNIO	JULIO
Diseño del proyecto	X	X											
Revisión bibliográfica	X	X	X	X	X	X							
Autorización de protocolo							X	X	X				
Obtención de datos										X			
Elaboración de base de datos										X			
Análisis de datos										X			
Obtención de resultados										X	X		
Escritura de Tesis												X	X

RESULTADOS

Se revisaron 35 expedientes con el diagnóstico Miastenia Gravis CIE-10 G70.0 de la consulta externa del Servicio de Neurología Pediátrica en el periodo comprendido entre el 1º de noviembre de 2016 al 31 de octubre de 2022, únicamente 23 (65%) cumplieron con los criterios de inclusión; ninguno de los pacientes tuvo el antecedente de Miastenia Congénita CIE-10 G70.2.

La edad media al diagnóstico fue de 8.9 años. El 47.8% (11 pacientes) de los casos fue diagnosticado antes de los 10 años. Del total de pacientes, el 73.9% (17) corresponde al género femenino y el 26.1% (6) al masculino.

Respecto a la clasificación al momento del diagnóstico se distribuyó conforme a lo mostrado en la Figura 1; sólo se encontró progresión de un paciente con miastenia ocular a una forma generalizada con involucro de la musculatura bulbar.



I Cualquier debilidad de los músculos oculares. Puede tener debilidad para cerrar los ojos. El resto de la fuerza muscular es normal.

II Debilidad leve que afecta otros músculos además de los oculares. **IIa** Afecta predominantemente a los músculos de las extremidades o axiales o a ambos. **IIb** Afecta predominantemente a musculatura bulbar o respiratorios o a ambos. **III** Debilidad moderada que afecta otros músculos además de los oculares. **IIIa** Afecta predominantemente a los músculos de las extremidades o axiales o a ambos. **IIIb** Afecta predominantemente a musculatura bulbar o respiratorios o a ambos.

Se encontró que el 4.3% (1) de los pacientes tuvieron asociación con enfermedad autoinmune (artritis idiopática juvenil) y el 8.7% (2) con enfermedad tiroidea (hipotiroidismo), el resto no contaba con asociación.

Sólo se realizaron anticuerpos al 78.26% (18); de estos el 61.1 % (11) tuvieron positividad para anti-AChR, 5.5% (1) al anti-AChR blocking; y en el 33.3% (6) fueron seronegativos. Al 50% de estos pacientes se les realizó anti-MUSK y en todos los casos fueron negativos. A ningún paciente se le realizó anti-LRP4.

La distribución de los pacientes positivos a anti-AChR se muestra en la tabla 1.

Tabla 1. Distribución de AChR (+) por clasificación de la MGFA					
Total de pacientes =11(100%)					
	I	IIA	IIIA	IIB	IIIB
AChR (+)	3 (27.27%)	2 (18.18%)	1(9.09%)	4 (36.37%)	1(9.09%)

Respecto a la realización de estudio de imagen el 78.26% (18) cuenta con tomografía de tórax de alta resolución, el 4.35%(1) con USG torácico y al resto no se le realizó 17.39%(4).

En cuanto a la prueba de estimulación repetitiva se encontró positiva en un 65.2% (15), negativa en 17.4%(4) y no realizada en un 17.4%(4).

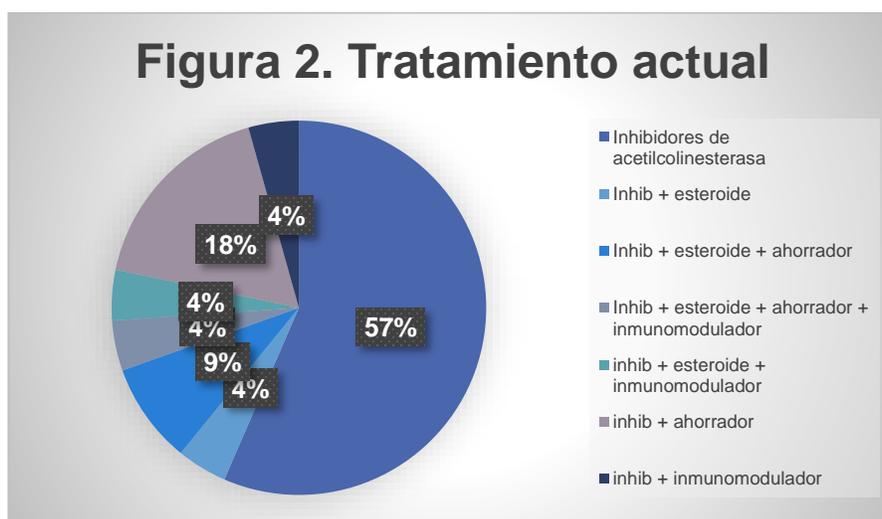
La prueba de electromiografía de fibra única fue positiva en 17.4% (4) de los casos, negativa 8.7% (2), no se realizó en el resto de los participantes 73.9% (17).

Dentro de las pruebas farmacológicas se realizó prueba de edrofonio al 8.7% (2), resultando positiva en ambos casos.

La prueba de hielo fue positiva en un 43.5% (10), negativa en 4.3%(1) y en el resto de los pacientes no se realizó en el 52.2%(12).

Únicamente 9 pacientes fueron sometidos a timectomía con hallazgo de hiperplasia de timo en el 88.8% (8) de los casos, En el paciente restante no se encontró reporte de estudio de patología.

Todos los pacientes utilizaron manejo sintomático con inhibidores de acetilcolinesterasa; sin embargo, no todos lo utilizaron como monoterapia por lo que se indica como se distribuyó el tratamiento en la Figura 2.



Respecto a los pacientes que cursaron con crisis miasténica se encontró únicamente el 30.43% (7); sin embargo, se desconoce si esta fue la clínica debut en estos pacientes ya que no se mencionaba en el expediente.

DISCUSIÓN

En nuestro estudio se encontró predominio del género femenino lo cual es compatible con lo descrito por Hehir; quien menciona que hay un claro predominio en mujeres en el primer pico de incidencia antes de los 30 años.³

El 100% de los casos reportados en nuestro estudio fue clasificado como forma adquirida autoinmune juvenil contrastando con 18% encontrado por Hehir y cols.³

La asociación entre enfermedad tiroidea y MG fue muy similar a lo reportado en la literatura nacional (8.7% vs 10%); así mismo con la asociación con enfermedad autoinmune (4.3 vs 5%).⁷

A pesar de que está descrito que el 85% de los pacientes debutan con una forma ocular, en el presente trabajo únicamente se encontró sólo el 47.8%; sin embargo, esto podría estar infraestimado debido a que en algunos casos se diagnostican cuando ya presentaba progresión de la enfermedad.²⁰

Llama la atención que únicamente 1 sujeto (9%) de los pacientes con diagnóstico de miastenia ocular progresaron a una clasificación con involucro de la musculatura bulbar; comparado con lo descrito en la literatura internacional que reporta hasta un 75%.²

Es importante destacar que el compromiso de los músculos respiratorios y bulbares es menor en nuestra población, contando con un 30.4%; comparado con lo descrito por Hehir et al. de hasta el 40%.³

La prueba de hielo a pesar de ser una prueba replicable en el consultorio, más segura que la prueba de edrofonio y con una alta sensibilidad y especificidad, únicamente se realizó en el 47.8% de nuestros pacientes. En uno de ellos resultado negativa, recordando que la especificidad es de hasta el 100%, sin embargo llama la atención que se trataba de un caso de miastenia ocular, sin realización de anticuerpos ni estudio de imagen, con una prueba de estimulación repetitiva positiva y sin realización de electromiografía de fibra única, con una buena respuesta a tratamiento sintomático con piridostigmina; una justificación podría ser la técnica con la que se realizó la prueba de hielo, ya que dependiendo de la bibliografía consultada el rango de tiempo que se coloca la bolsa de hielo puede variar de 2 a 5 minutos lo que tal vez podría modificar los resultados^{12,13}, por lo que sería recomendable estandarizar el tiempo de colocación así como lo reportado tras su realización en nuestro centro.

En el 27.27% de los pacientes con miastenia ocular se encontraron anti-AChR positivos contrastando con un 50% que reporta la literatura¹¹; sin embargo, un porcentaje importante de estos pacientes no cuenta con realización de estudios de serología 36.36% por lo que esto podría estar subestimado.

En las formas generalizadas encontramos positivos los anti-AChR en un 66.6%, en contraste con el 85% reportado por Castro-Suárez; negativos en el 25% y destaca que solo 1 paciente no cuenta con pruebas serológicas (8.3%).¹¹

Es importante destacar que al ser la prueba diagnóstica más específica debería realizarse en todos los pacientes, sin embargo, en muchas ocasiones esto no ocurre debido a que no se cuenta con ellos de forma rutinaria en nuestro centro y los costos de la realización por externo son elevados lo cual es aplicable a la realización de los anticuerpos anti-MUsK y anti-LRP4.

Dentro de las pruebas neurofisiológicas la más realizada fue la prueba de estimulación repetitiva; a pesar de que la electromiografía de fibra única es más sensible y específica; en nuestro centro no suele realizarse la segunda al contar con positividad de la primera.

Hasta el momento se ha tenido un adecuado control con el uso de terapias inmunosupresoras en aquellos pacientes que llegaron a requerirla; únicamente un paciente requirió utilizar rituximab; esto por contar con 4 crisis miasténicas en un periodo de 1 año a su debut; así mismo comentar que cuenta con timentomía, anti-AChR positivos y anti-MUSK negativos.

El porcentaje de pacientes que han cursado con crisis miasténica en nuestro estudio es del 30.4% siendo mayor a lo reportado por Fernández (20%). Es importante destacar que no se encontró que estos pacientes hayan debutado con esta clínica por lo que sería importante hacer un seguimiento más estricto de esta complicación en nuestra población, con anotación de fechas específicas de los eventos.¹⁷

En los pacientes que fueron sometidos a timentomía se encontró hiperplasia de timo en un 88.8%, una cifra superior la reportada por Zenón et al, contando con un 70%. Al valorar la progresión durante consultas subsecuentes de estos pacientes se observó un patrón de estabilización; lo que también es reportado en la literatura⁷ por lo que ha ninguno de ellos se les ha retirado el tratamiento sintomático.

CONCLUSIÓN

En nuestra población existe un predominio de MGJ en el género femenino y en niños mayores de 10 años. La asociación con enfermedad tiroidea e inmunológica es similar a lo informado a nivel mundial. ³

En nuestro estudio se encontró una respuesta favorable con la timectomía, lo cual correlaciona con lo reportado en la literatura. ⁷

En la revisión de los expedientes podemos destacar que la presencia de crisis miasténica es superior a lo señalado por otros autores. ¹⁷

Por lo antes mencionado, surge la necesidad de diseñar un algoritmo de abordaje con la finalidad de optimizar las estrategias terapéuticas y evitar complicaciones en niños con MGJ, con lo cual en un futuro se podrá realizar un seguimiento a corto y largo plazo con el fin de mejorar la calidad de vida.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ciafaloni E. Myasthenia Gravis and Congenital Myasthenic Syndromes. *Continuum* (Minneapolis, Minn.), (2019). 25(6), 1767–1784.
<https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1212/CON.0000000000000800>
2. Gilhus, N. E., Tzartos, S., Evoli, A., Palace, J., Burns, T. M., & Verschuuren, J. (2019). Myasthenia gravis. *Nature reviews. Disease primers*, 5(1), 30. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1038/s41572-019-0079-y>
3. Hehir, M. K., & Silvestri, N. J. Generalized Myasthenia Gravis: Classification, Clinical Presentation, Natural History, and Epidemiology. *Neurologic clinics*, (2018). 36(2), 253–260.
<https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/j.ncl.2018.01.002>
4. Parada, Juan D. et al. Miastenia Gravis en un hospital de referencia del occidente de México: Comparación de una cohorte nueva versus una histórica. *Rev. mex. Neurocienc.* [online]. 2020, vol.21, n.5, pp.180-186. Epub 30-Jul-2021. ISSN 2604-6180.
<https://doi.org/10.24875/rmn.20000145>
5. Farmakidis, C., Pasnoor, M., Dimachkie, M. M., & Barohn, R. J. (2018). Treatment of Myasthenia Gravis. *Neurologic clinics*, 36(2), 311–337.
<https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/j.ncl.2018.01.011>
6. Papazian Oscar, Alfonso Israel, Araguez Nayle. Miastenia gravis juvenil. *Medicina (B. Aires)* [Internet]. 2009 [citado 2023 Feb 17]; 69(1 Suppl 1): 71-83.
http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802009000200009&lng=es
7. Zenón, T. G., Antonio, J., Silva, V., & Rodríguez Hinojosa, H. (n.d.). Miastenia Gravis: caso clínico y revisión de la bibliografía. In *Medicina Interna de México* (Vol. 27, Issue 3).
<https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=30849>
8. Mazia C. Miastenia Gravis y problemas relacionados. 1ª edición. Buenos Aires, Argentina. Ed. Inter-Médica; 2017. p. 45-78.
9. Osserman KE, Genkins G. Studies in myasthenia gravis: Review of a twenty-year experience in over 1200 patients. *Mt Sinai J Med NY*. 1971;38:497-53
10. Peragallo J. H. (2017). Pediatric Myasthenia Gravis. *Seminars in pediatric neurology*, 24(2), 116–121.
<https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/j.spen.2017.04.003>
11. Castro-Suarez, S., Caparó-Zamalloa, C., & Meza-Vega, M. (2017). Actualización en Miastenia Gravis. In *Rev Neuropsiquiatr* (Vol. 80, Issue 4)
<http://dx.doi.org/https://doi.org/10.20453/rnp.v80i4.3239>
12. Ramírez-Antúnez AG, García-Ramos G, Estañol-Vidal B, Juárez-Flores A. Validación de la prueba de hielo en oftalmoparesia por miastenia grave. *Rev Neurol* 2013;57 (09):385-395
<https://doi.org/10.33588/rn.5709.2013193>

13. Pasnoor, M., Dimachkie, M. M., Farmakidis, C., & Barohn, R. J. (2018). Diagnosis of Myasthenia Gravis. *Neurologic clinics*, 36(2), 261–274.
<https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/j.ncl.2018.01.010>
14. Sanders, D. B., Wolfe, G. I., Narayanaswami, P., & MGFA Task Force on MG Treatment Guidance (2018). Developing treatment guidelines for myasthenia gravis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1412(1), 95–101.
<https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1111/nyas.13537>
15. O'Connell, K., Ramdas, S., & Palace, J. (2020). Management of Juvenile Myasthenia Gravis. *Frontiers in neurology*, 11, 743.
<https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.3389/fneur.2020.00743>.
16. Zalazar, G.J. Diaconchuk, M. A, et al. Crisis miasténica: ¿predispone la demora en el diagnóstico o el error diagnóstico a su aparición? *Neurolarg.* (2017); 9(4):243–246
DOI: [10.1016/j.neuarg.2017.06.007](https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/j.neuarg.2017.06.007)
17. Fernández JA, Fernández-Valiñas A, Aldrete-Velasco J, Hernández-Salcedo D y col. Crisis miasténica. *Med Int Méx.* (2016); 32(3):341-354.
<https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=65895>
18. Stetefeld, H., & Schroeter, M. (2019). SOP myasthenic crisis. *Neurological research and practice*, 1, 19.
<https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1186/s42466-019-0023-3>
19. Wendell, L. C., & Levine, J. M. (2011). Myasthenic crisis. *The Neurohospitalist*, 1(1), 16–22.
<https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1177/1941875210382918>
20. O'Hare, M., & Doughty, C. (2019). Update on Ocular Myasthenia Gravis. *Seminars in neurology*, 39(6), 749–760.
<https://doi.org/10.1055/s-0039-1700527>

ANEXOS

1. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA

Características clínicas, de laboratorio, gabinete y tratamiento de pacientes con Miastenia Gravis en Niños del Servicio de Neurología Pediátrica en un Hospital de Tercer Nivel.

Folio	
Género:	
Edad:	
Edad de diagnóstico:	

	DIAGNÓSTICO	ÚLTIMA VALORACIÓN
Clasificación de la MGFA		

Enfermedad autoinmune	<input type="checkbox"/> Sin asociación demostrada <input type="checkbox"/> Con asociación demostrada: _____
Enfermedad tiroidea	<input type="checkbox"/> Sin asociación demostrada <input type="checkbox"/> Con asociación demostrada: _____
Alteración tímica	<input type="checkbox"/> Ninguna <input type="checkbox"/> Timoma <input type="checkbox"/> Hiperplasia de timo
Anticuerpos	<input type="checkbox"/> Negativos <input type="checkbox"/> AChR; <input type="checkbox"/> MuSK; <input type="checkbox"/> LRP4; <input type="checkbox"/> Otros; <input type="checkbox"/> No se realizaron
Estudio de imagen	<input type="checkbox"/> Ninguno <input type="checkbox"/> TC de tórax, _____ <input type="checkbox"/> USG de cuello, _____
Estimulación repetitiva	<input type="checkbox"/> Negativa <input type="checkbox"/> Positiva <input type="checkbox"/> No realizada
Electromiografía de fibra única	<input type="checkbox"/> Negativa <input type="checkbox"/> Positiva <input type="checkbox"/> No realizada
Prueba de edrofonio	<input type="checkbox"/> Negativa <input type="checkbox"/> Positiva <input type="checkbox"/> No realizada
Prueba de hielo	<input type="checkbox"/> Negativa <input type="checkbox"/> Positiva <input type="checkbox"/> No realizada
Tratamiento	<input type="checkbox"/> Inhibidores de acetilcolinesterasa <input type="checkbox"/> Esteroide, _____ <input type="checkbox"/> Ahorrador de esteroide, _____ <input type="checkbox"/> Inmunomodulador, _____ <input type="checkbox"/> Otro: _____
Timectomía	<input type="checkbox"/> Negativa <input type="checkbox"/> Positiva
Crisis miasténica	<input type="checkbox"/> Negativa <input type="checkbox"/> Positiva

2. SOLICITUD DE EXCEPCIÓN DE CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Fecha: Febrero 2023.

SOLICITUD DE EXCEPCIÓN DE CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.

Para dar cumplimiento a las disposiciones legales nacionales en materia de investigación en salud, solicito al Comité de Ética en Investigación del Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza" Centro Médico Nacional La Raza que apruebe la excepción de la carta de consentimiento informado debido a que el protocolo de investigación **Características clínicas, de laboratorio, gabinete y tratamiento de pacientes con Miastenia Gravis en Niños del Servicio de Neurología Pediátrica en un Hospital de Tercer Nivel** es una propuesta de investigación sin riesgo que implica la recolección de los siguientes datos ya contenidos en los expedientes clínicos:

- a. Folio, género, edad, edad al diagnóstico.
- b. Clasificación de MGFA al momento de diagnóstico y última valoración.
- c. Asociación con enfermedad autoinmune y/o tiroidea, alteración tímica, anticuerpos, estudio de imagen, estimulación repetitiva, electromiografía de fibra única, prueba de edrofonio, prueba de hielo, tratamiento, timectomía, crisis miasténica.

MANIFIESTO DE CONFIDENCIALIDAD Y PROTECCION DE DATOS.

En apego a las disposiciones legales de protección de datos personales, me comprometo a recopilar solo la información que sea necesaria para la investigación y esté contenida en el expediente clínico y/o base de datos disponible, así como codificarla para imposibilitar la identificación del paciente, resguardarla, mantener la confidencialidad de esta y no hacer mal uso o compartirla con personas ajenas a este protocolo. La información recabada será utilizada exclusivamente para la realización del protocolo **Características clínicas, de laboratorio, gabinete y tratamiento de pacientes con Miastenia Gravis en Niños del Servicio de Neurología Pediátrica en un Hospital de Tercer Nivel**, cuyo propósito es producto comprometido (tesis, artículo, cartel, presentación, etc.), estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se procederá acorde a las sanciones que procedan de conformidad con lo dispuesto en las disposiciones legales en materia de investigación en salud vigentes y aplicables.

M. En C. Martín Arturo Silva Ramírez
Médico adscrito al servicio de neurología pediátrica CMN HG CMN La Raza
Investigador

Dra. Fabiola Marycruz De La Fuente Silva
Médico adscrito al servicio de neurología pediátrica CMN HG CMN La Raza
Investigador

Dra. Yereth Torres Damián
Alumna de segundo año de Neurología Pediátrica CMN HG CMN La Raza
Colaborador