

Aspectos fisiopatológicos y clínicos de la miastenia gravis

Pathophysiological and clinical aspects of the myasthenia gravis

Joel David Monzón Li¹  , Lisette María Martínez González¹ , Amanda Elena Castillo Peraza¹ , María Clara Roig Rosell¹ 

¹Universidad de Ciencias Médicas de Cienfuegos, Cuba

 Autor para la correspondencia: joeldavid.99@nauta.cu

 **Citar como:** Monzón Li JD, Martínez González LM, Castillo Peraza AE, Roig Rosell MC. Aspectos fisiopatológicos y clínicos de la miastenia gravis. Inmedsur [Internet]. 2021 [citado: fecha de acceso]; 4(1): e133. Disponible en: <http://www.inmedsur.cfg.sld.cu/index.php/inmedsur/article/view/133>

RESUMEN

La miastenia gravis es una enfermedad autoinmune, que se caracteriza por la producción anormal de autoanticuerpos que afectan a la unión neuromuscular o placa motora, destruyendo los receptores nicotínicos de la acetilcolina. El presente trabajo tiene como objetivo explicar los principales elementos inmunopatogénicos y clínico-terapéuticos de la miastenia gravis. Para ello se consultó un total de 41 fuentes bibliográficas a las cuales se accedió a través de los principales gestores de la red informática. Se arribó a la conclusión que esta enfermedad es provocada por una producción excesiva de anticuerpos dirigidos contra los receptores de la acetilcolina, situados en la membrana postsináptica de la unión neuromuscular, lo que ocasiona debilidad muscular como principal manifestación clínica. El tratamiento que se emplea en esta enfermedad no la cura, pero mantiene la calidad de vida del paciente miasténico.

Palabras clave: miastenia gravis; patogenia; tratamiento

ABSTRACT

Myasthenia gravis is an autoimmune disease, characterized by the abnormal production of autoantibodies that affect the neuromuscular junction or motor plate, destroying the nicotinic acetylcholine receptors. The present work aims to explain the main immuno-pathogenic and clinical-therapeutic elements of myasthenia gravis. For this, a total of 41 bibliographic sources were consulted, which were accessed through the main computer network managers. It was concluded that this disease is caused by an excessive production of antibodies directed against acetylcholine receptors, located in the postsynaptic membrane of the neuromuscular junction, which causes muscle weakness as the main clinical manifestation. The treatment used in this disease does not cure it, but it does maintain the quality of life of the myasthenic patient.

Key words: myasthenia gravis; pathogeny; treatment

INTRODUCCIÓN

La miastenia gravis (MG) es una enfermedad autoinmune, que se caracteriza por la producción anormal de autoanticuerpos que afectan a la unión neuromuscular o placa motora, destruyendo los receptores nicotínicos de la acetilcolina. Esto provoca una transmisión insuficiente del impulso nervioso hacia las fibras del músculo estriado, lo que se manifiesta clínicamente como una progresiva debilidad en la musculatura estriada (paresia progresiva) que se recupera con el reposo y se intensifica con el ejercicio físico. Estos anticuerpos son del isotipo IgG y pueden ser detectados en 80-90 % de pacientes con MG generalizada y en 50-70 % en pacientes con MG grave ocular.¹⁻⁵

El término "myasthenia gravis" (MG), proviene del griego mys (músculo-astheneia), la cual significa debilidad y "gravis", del latín que significa grave o serio. Es la enfermedad más frecuente de la unión neuromuscular.^{6,7,8}

La primera mención de un posible ejemplo de miastenia se encuentra en una carta escrita en latín por el Dr. *John Maplet de Bath* (1658) al Dr. *Thomas Browne Norwich* (Inglaterra), en la que relata el caso clínico de un niño de 7 años con fatiga muscular de las extremidades. El primero en describirla con gran precisión fue *Thomas Willis* en 1672. Esta descripción inicial aparece en el tratado "De anima brutorum", donde *Willis* describe la enfermedad como una parálisis falsa. Las obras de *Willis* fueron traducidas al inglés años más tardes por *Samuel Pordage* en su libro "The London practice of physick", en 1683. En 1973 *Patrick y Linstrom* demostraron que la MG era de origen autoinmune cuando inyectaron anticuerpos anti AChR a conejos que desarrollaron la enfermedad.⁷⁻⁹

La enfermedad tiene una incidencia entre 1.7 a 21 casos por millón de personas y una prevalencia de 150 a 250 casos por millón aproximadamente. No obstante, la incidencia y prevalencia varía en las poblaciones estudiadas por lo que la tasa de incidencia acumulada no puede extrapolarse a poblaciones no estudiadas.^{5,9}

La MG es una enfermedad muy rara. Suele afectar a individuos de todas las etnias y puede manifestarse a cualquier edad; sin embargo, existe una predilección por mujeres entre los 20 y 40 años; y en hombres entre 50 y 60 años. Algunas investigaciones señalan un segundo pico en el sexo femenino a partir de los 60 años. Esta enfermedad es más frecuente en mujeres que en hombres, aunque en

la tercera edad esta proporción se iguala.^{1,5}

La enfermedad tiene una mayor prevalencia en Estados Unidos y países europeos, siendo Pavia, provincia italiana, el lugar con más casos reportados hasta el momento: 24 por cada 100 000 habitantes. En los Estados Unidos la incidencia es de 5 a 10 casos por millón de habitantes por año lo cual resulta en una prevalencia de 25 000 casos. La baja prevalencia en algunos países latinoamericanos con clima tropical es similar entre estos mismos.¹⁰⁻¹⁴

En el 2017 ha sido publicado un estudio de incidencia en Buenos Aires, Argentina, donde la densidad de incidencia ajustada para la población de Argentina fue 38,8 por 1 000 000 personas/año y para Buenos Aires fue de 47,49.¹⁵

La población que presenta un comienzo tardío de la enfermedad o después de los 50 años, es la más afectada; su incidencia ha aumentado en los últimos años significativamente en comparación con otros estadios de vida. El porcentaje de casos presenta un declive después de los 80 años.¹⁰

En 1901 gracias a Oppenheim y Laquer-Weigert surgen las primeras relaciones entre la MG y el timo, además de su vinculación con alteraciones histológicas entre ellas las neoplasias (timomas) que pueden encontrarse entre 10% y 20% de los pacientes con MG, siendo en estos casos de peor pronóstico dado la mayor gravedad en los síntomas y menor respuesta a tratamiento.¹

Por ser la MG una enfermedad discapacitante que trae graves consecuencias para el paciente que la padece, es de gran importancia que el médico conozca la enfermedad. Esto contribuirá a que se pueda ofrecer una atención científica y profesional a los afectados, y lograr mantener una mejor calidad de vida.

Los autores plantearon como objetivo general explicar los principales elementos inmunopatogénicos y clínico-terapéuticos de la miastenia gravis.

DESARROLLO

La MG se trata de un trastorno autoinmunitario que cursa con debilidad y fatigabilidad de la musculatura esquelética. Esta es la enfermedad autoinmunitaria mejor caracterizada.^{16,17}

García Álvarez PJ, et al.¹¹ expresa que la MG es una enfermedad muy rara y Gómez S, et al.¹⁰ coincide con este criterio; añade además que la mayor prevalencia se localiza en los Estados Unidos y Europa, pero en Latinoamérica es baja. Esto se debe a lo referido a investigación realizada por Castro Suárez S, et al.¹⁵ Latinoamérica cuenta con pocos estudios sobre incidencia y prevalencia de la MG en la región.

Autores como Benigno Bisarro M, et al.¹⁶ y Nieto Ríos JF, et al.¹⁷ entre otros, concuerdan en que la MG es una patología autoinmune que se caracteriza por la producción de anticuerpos contra los receptores de la acetilcolina (AChR) impidiendo la correcta transmisión del impulso nervioso en la placa motora.

Estructura de la unión neuromuscular o placa motora

En la unión neuromuscular la acetilcolina (ACh) se sintetiza en las terminaciones nerviosas motoras. Cuando un potencial de acción recorre un nervio motor y alcanza la terminación nerviosa, se libera la ACh almacenada y se combina con sus AChR, presentes en las crestas de los pliegues postsinápticos.^{9, 18}

La estructura de los AChR ha sido identificada por completo; está constituida por cinco subunidades dispuestas alrededor de un poro central. Cuando la ACh se combina con los sitios de unión en el AChR se abre el canal en el receptor, lo que permite la entrada rápida de cationes, principalmente sodio, que a su vez hace que se despolarice la región de la placa terminal de la fibra muscular.¹⁹

Cuando la despolarización tiene una intensidad suficiente, inicia un potencial de acción que se propaga a lo largo de la fibra muscular, desencadenando la contracción muscular. Este proceso finaliza rápidamente por la hidrólisis de la ACh por acción de la acetilcolinesterasa (AChE), presente en los pliegues sinápticos y por la difusión de la ACh lejos del receptor.^{9, 18, 19}

Los AChR se encuentran agregados en las criptas de la membrana muscular postsináptica. Esta agregación requiere de la unión de la proteína derivada de la motoneurona agrina a la lipoproteína de baja densidad relacionada con el receptor de proteína 4 (LRP4), que es el receptor de agrina, lo que activa la tirosina quinasa músculo específico (MuSK), en la cual también intervienen otras proteínas como la RAPSyn.^{15, 20}

La unión agrina - MuSK genera un dímero que facilita la expresión de unas proteínas del citoesqueleto denominadas RAPSyn, que a su vez, facilitan el agrupamiento selectivo de los AChR intracelular y a nivel de la superficie postsináptica. Por consiguiente, el MuSK juega un papel en el anclaje de la ACh en la membrana postsináptica en modelos in vitro.^{20, 21}

Inmunopatogenia de la miastenia gravis

Según estudios en un 85-90 % de los casos de MG existen anticuerpos dirigidos contra los AChR. Castro Suárez S¹⁵, Drachman DB¹⁹, Homma M²² y sus colaboradores respectivamente, coinciden en las afirmaciones de que estos anticuerpos actúan de tres maneras: 1) bloquean el AChR o inhiben la apertura de los canales iónicos, 2) promueven su endocitosis y posterior destrucción, y 3) activan el depósito de complemento sobre la membrana postsináptica (MAC), con la consiguiente destrucción de los receptores y el aplanamiento a largo plazo de los pliegues del receptor postsináptico. Estos cambios determinan el hecho de que, pese a que la liberación de ACh en la terminación nerviosa en respuesta a un potencial de acción es normal, esta no es capaz de generar contracción muscular.

El blanco de estos anticuerpos IgG es la porción extracelular del AChR muscular, con fijación del complemento y lisis focal en la membrana postsináptica. La modulación antigénica produce internalización y degradación de los AChR en la membrana muscular.^{23, 24}

En este fenómeno al parecer interviene el timo. Esta glándula es anormal en alrededor de 75 % de individuos con miastenia grave; en alrededor de 65 % de estos casos el timo es "hiperplásico" y posee centros germinativos activos detectados por técnicas histológicas. Un 10 % adicional de pacientes tienen tumores del timo (timomas). Células similares a miocitos dentro del timo (células mioides), que poseen receptores de acetilcolina en su superficie, pueden actuar como productoras de autoantígeno y desencadenar una reacción autoinmunitaria dentro del propio timo.^{20, 22}

El porcentaje anterior de pacientes con timoma coincide con el expresado por Cea G, et al.²⁵ los cuales manifiestan en una de sus investigaciones que del 10 al 15% de los pacientes con MG estudiados, presentaban esta alteración del timo como un fenómeno paraneoplásico. Sin embargo Pretelt Fy colaboradpres.²¹ plantean que el timoma es muy infrecuente en MG con ausencia de anticuerpos

contra los AChR.²³

Los estudios realizados por González L R¹, Drachman DB¹⁹, Cea G²⁵ y otros^{24, 26, 27}, concuerdan en que en la MG intervienen una serie de anticuerpos como son: *acetylcholine receptor-antibodies* AChR (anticuerpos contra los AChR) que pueden ser de inicio temprano, inicio tardío y tipo timoma, *lipoprotein receptor-related protein 4* LRP4 (anticuerpo contra la proteína 4 relacionada con la lipoproteína de baja densidad) y *muscle-specific tyrosine kinase* MuSK (anticuerpo contra la tirosina cinasa mioespecífica). Estos autores y sus colaboradores, afirman que estos anticuerpos disminuyen considerablemente el número de AChR en la unión neuromuscular por los tres mecanismos anteriormente mencionados.

En uno de sus artículos Homma M, et al.²² plantea que alrededor del 80 % de los pacientes con MG se observan los anticuerpos anti AChR. Otros autores concuerdan con esta idea.^{5, 13, 14, 28}

Se asume que una falta de regulación de la respuesta inmunitaria puede interferir con la tolerancia tanto de las células B como las células T en el timo, lo que ocasiona una respuesta intensa contra los AChR. Sin embargo, el mecanismo por el cual se produce esta desregulación según Castro Suárez S et al.¹⁵ y Pretelt F et al.²¹ se desconoce, aunque podría desencadenarse por una infección viral o bacteriana.

Por las condiciones favorables en el timo durante esta enfermedad, se desarrolla una respuesta autorreactiva de células T. Además, ocurre un aumento en el número de células mononucleares, así como IFN y e IL-4, demostrando la presencia de una respuesta Th1 y Th2 respectivamente. Las células Th1 aumentan el número de receptores CXCR3, que son quimiorreceptores de la inflamación. Los receptores Th2 producen IL-4, IL-5, IL-9, IL-10 e IL-13, todo esto prolonga el estado inflamatorio del paciente.¹⁰

En la MG con anticuerpos anti AChR se pueden encontrar anomalías tímicas, en estos centros germinales las células B generarían los anticuerpos principalmente contra la región más inmunogénica de los AChR, que son las unidades alfa. Estos anticuerpos son de varias subclases pero predominan los de tipo IgG3 (anticuerpo específico de los AChR) y los IgG1 (generador de la fijación de complemento) que interfieren con la transmisión neuromuscular.¹⁵

Los autores concuerdan con el criterio de que el ataque a las membranas postsinápticas por los MAC, la endocitosis y la degradación de los receptores, conducen a su vez al daño de la membrana postsináptica, la remodelación de los receptores y la remoción de proteínas asociadas a los AChR.^{15, 23}

La MG con anticuerpos contra el AChR representa la mayoría de los casos, aproximadamente un 70%; mientras que la positiva por anticuerpos anti MuSK y anti LRP4 representa 1 -10 %. Los pacientes sin anticuerpos detectables contra ninguno de estos antígenos se llaman pacientes seronegativos para miastenia gravis. Debido a que la cinasa específica del músculo, es una de las proteínas claves para el agrupamiento y mantenimiento de la unión neuromuscular. Los pacientes que tienen MG y presentan anticuerpos contra esta proteína puede diferir de la MG con anticuerpos positivos anti AChR, en cuanto las pruebas de diagnóstico y tratamiento.^{24, 26, 27}

A pesar de ello, un 12 a 26 % de los pacientes con MG generalizada, tienen anticuerpos anti AChR negativos, existiendo otros anticuerpos como los anticuerpos anti MuSK (IgG4) no fijador de complemento que bloquea la transmisión neuromuscular interfiriendo en la interacción de la LRP4/MuSK. Estos anticuerpos se unen a un epítipo estructural en el primer dominio similar a Ig de MuSK y de esa manera evitan la unión entre MuSK y LRP4. Además, inhiben la fosforilación de MuSK estimulada por agrina y no tienen efecto directo sobre MuSK o su internalización.¹⁵

Existen dos tipos de anti MuSK: mono y divalentes. Experimentos in vitro sugieren que los anticuerpos divalentes actúan induciendo una internalización de MuSK y produciendo una regulación a la baja de estos, mientras que los anticuerpos monovalentes actúan inhibiendo la autofosforilación de MuSK por agrina y su unión a LRP4. En conclusión, los anticuerpos monovalentes inhiben la conformación del complejo agrina - LRP4, la activación de rapsina y por ende el agrupamiento de los AChR sobre la membrana celular.²¹

El mecanismo de regulación para producción de anti MuSK aún es incierto. Se ha evidenciado una relación entre la producción de IgG4, citoquinas liberadas por linfocitos T colaboradores e IL-4 e IL-10; sin embargo, este mecanismo no está completamente dilucidado. Los pacientes con anti MuSK tienden a ser mujeres jóvenes con síntomas bulbares, extensores de cuello, hombros y respi-

ratorios desproporcionados, con mayor probabilidad de debilidad fija. Estos no tienen anomalías asociadas al timo y tienden a responder muy favorablemente al rituximab y la plasmaféresis.^{21,28}

Recientemente se han descrito anticuerpos anti LRP4 tipo IgG1, que tienen el potencial de inhibir la interacción de la proteína derivada de la motoneurona agrina y la porción extracelular de la LRP4 activador directo de MuSK. Los mecanismos por los cuales los anticuerpos anti LRP4 producen MG involucran el sistema de complemento y la disminución o bloqueo de la señalización del complejo agrina/LRP4/MuSK; estos mecanismos alterarían el desarrollo embrionario de la unión neuromuscular y el mantenimiento de la sinapsis postnatal, lo que conduce a una menor estabilidad de esta y una distribución más dispersa de los AChR, lo que interfiere con su interacción con la ACh.¹⁵

Los pacientes positivos a este anticuerpo no tienen patología tímica asociada, generalmente son mujeres con una edad de inicio más temprana. A menudo tienen manifestaciones oculares puras y son buenos respondedores a la piridostigmina o prednisona.²⁸

Algunos pacientes sin anti AChR, anti MuSK y anti LRP4 (pacientes "triple negativos") tienen anticuerpos anti agrina. Sin embargo, la mayoría de los casos de anticuerpos anti agrina también se encuentran junto con anticuerpos anti MuSK, anti LRP4 o anti AChR. La agrina neural parece unirse a LRP4, lo que activa MuSK, que lleva a la agrupación de AChR.²⁸

Esta respuesta de anticuerpos contra los AChR, ubica a la MG entre las enfermedades causadas por el mecanismo de hipersensibilidad tipo II. Los efectos de los anticuerpos contra estos receptores son los responsables de la debilidad y parálisis musculares observados en los pacientes que padecen de este trastorno.

Otro mecanismo por el cual se desarrolla la MG está relacionado con una elevada activación de marcadores de inflamación observados en pacientes con esta patología, lo que demuestra un sustento más sobre la hipótesis de una respuesta crónica y sistémica que incluye diferentes subtipos de células T CD4⁺.¹⁰

De las más estudiadas, se encuentran las células T reguladoras (Treg) CD4⁺CD25⁺, ya que estas células tienen un

papel importante en la homeostasis inmune y la autotolerancia. En estudios que han sido realizados en pacientes con MG comparados con pacientes sanos, no hubo una significancia estadística en el número de células Treg CD4⁺CD25⁺, pero se encontró que el factor de transcripción Forkhead box protein P3 (FOXP3) que se expresa en células Treg CD4⁺CD25⁺ cuya función es ser regulador en la conversión de células TCD4⁺CD25⁻ en poblaciones de linfocitos reguladores funcionales Treg CD4⁺, estaba significativamente disminuido.¹⁰

Como consecuencia principal de estos trastornos autoinmunitarios, la transmisión del potencial de acción en la sinapsis neuromuscular se ve desfavorecida y entorpecida, provocando que la contracción muscular no se lleve a cabo de la forma correcta. Esto es lo que explica la aparición de los principales síntomas de la enfermedad. En muchos de los casos, la intensa debilidad de los músculos respiratorios es la causa que se desarrollen crisis miasténicas que pueden ocasionar la muerte del paciente si no se trata de inmediato.

Manifestaciones clínicas de la MG

Bourque PR¹², Drachman DB¹⁹, Gamboa Alvarado MA²⁴, Bhagat H²⁹ y sus respectivos colaboradores, plantean que las alteraciones clínicas características de la MG son debilidad y fatigabilidad musculares. La debilidad aumenta con la actividad repetida (fatiga) y puede mejorar después del reposo o el sueño y con el frío. La evolución de la MG es variable. Se pueden producir exacerbaciones y remisiones, sobre todo durante los primeros años después del inicio de la enfermedad, es asimétrica y puede ser generalizada o limitada a un grupo de músculos. Las infecciones o los trastornos generalizados no asociados a menudo producen aumento de la debilidad miasténica y pueden desencadenar "crisis".³⁰

Los síntomas iniciales comprometen, sobre todo, los músculos cervicales y tienen una distribución bulbar; cerca del 8-27 % de los pacientes presentan una o más crisis respiratorias durante el curso de la enfermedad, principalmente durante los dos primeros años, siendo la insuficiencia respiratoria el signo de presentación en 1 % de los casos.^{13,21}

En la MG con anticuerpos anti AChR la edad de inicio tiene un patrón bimodal, distinguiéndose las de inicio temprano en menores de 50 años y los de inicio tardío en mayores

de 50 años. La miastenia ocular representa del 15-25 %. Se caracteriza por síntomas confinados a los músculos oculares como la ptosis palpebral, diplopía o la combinación de ambos y cuando estos síntomas permanecen aislados por aproximadamente dos a tres años la probabilidad que se generalicen es rara. La ptosis puede ser unilateral, completa y cuando es bilateral es asimétrica, alternante en la gran mayoría de casos. A veces los pacientes tienden a intentar elevar las cejas para compensar la ptosis palpebral.^{15, 31, 32}

La alteración de la motilidad de los músculos orbitarios demuestra una transmisión neuromuscular ineficaz. Esta puede producir estrabismo. Los músculos más sensibles son los que controlan la motilidad ocular, además del orbicular de los párpados y el elevador del párpado superior; este último, al igual que el oblicuo superior según la opinión de algunos autores son los más afectados. Hay una incapacidad para mantener la mirada hacia arriba, signo de fasciculación palpebral de Cogan (breve disparo hacia arriba del párpado junto al movimiento sacádico del ojo desde la depresión hacia la posición primaria de la mirada). Otros signos incluyen "signo de cortina", "signo de asomarse", "contracción palpebral", oftalmoplejía pseudointernuclear, parálisis de la mirada, nistagmo vertical y oscilaciones palpebrales.^{6, 33}

Existe una prueba descrita en la literatura médica según Rueda Borrero E³⁴, conocida como "la prueba de la bolsa de hielo" descrita por Salvedra en 1979. Esta consiste en aplicar una bolsa o guante con hielo en el párpado cerrado del paciente por dos minutos, siendo positiva si luego de pasado el tiempo hay mejoría de la ptosis; la cual se objetiva por el aumento mayor de 2 mm de la hendidura palpebral. Esto permite dar una pista para el diagnóstico de MG que se confirma con los demás exámenes. Contreras Contreras N, et al.¹³ expresan que genera un exceso de falsos positivos.

La MG afecta ciertos grupos musculares. En algunos pacientes puede producir debilidad de la musculatura facial, lo que llevaría a una pérdida de esta; disfagia por compromiso de algunos músculos cráneo-bulbares y faciales estriados (labios, lengua, maseteros y faríngeos). Otros síntomas que pueden presentar son: la regurgitación nasal, fatiga para masticar, hablar, voz nasal o hipofonía. La debilidad cervical afecta predominantemente músculos flexores, lo que podría generar caída de la cabeza y dolor.

La debilidad bulbar puede generar dificultad respiratoria, manifestada como disnea, ortopnea por compromiso de músculos como el diafragma; y es más frecuente en pacientes adultos mayores. La debilidad en extremidades puede presentarse asociada o no al compromiso bulbar u ocular; es simétrico a predominio proximal y, en ocasiones, no reportado por el paciente, pero evidenciado en el examen físico luego de maniobras de fatigabilidad. En raras ocasiones la debilidad es distal y puede ser el primer y único signo de la enfermedad originando la "mano miasténica" descrita por Janssen.^{1, 15, 31, 35}

Los miembros superiores tienden a resultar más afectados que los miembros inferiores. Se manifiesta la dificultad para subir escaleras, para levantar objetos, necesidad de usar las manos para incorporarse desde una posición de sentado. También se afectan los músculos del cuello y el diafragma, cuando este último se afecta a tal punto que se necesita asistencia respiratoria mecánica, se dice que el paciente se encuentra en una crisis miasténica siendo este el último estadio de la enfermedad.^{6, 8}

La crisis miasténica es una causa reversible de la parálisis neuromuscular, que requiere de un diagnóstico precoz y asistencia respiratoria, pues los músculos comprometidos son de vital importancia. Se dice que hay crisis cuando existe insuficiencia respiratoria o extubación posoperatoria retrasada por timectomía por más de 24 horas. Esta condición lleva a una reducción del volumen corriente. Sin embargo, al aparecer un aumento rápido y marcado en la debilidad bulbar y muscular distal sin existir insuficiencia respiratoria, debe ser también definido como crisis en un paciente miasténico.⁸

Rendimiento neuropsicológico en pacientes con MG

En estudios realizados donde se ha comparado el perfil cognitivo de pacientes con MG y personas sanas, se ha encontrado que los primeros presentaron un rendimiento cognitivo significativamente inferior a los segundos en cuestión de memoria verbal, atención y funciones ejecutivas. Otros estudios demuestran la presencia de alteraciones en la memoria episódica y el aprendizaje verbal, con conservación de la atención, fluidez verbal, aprendizaje visual y memoria inmediata. También se ha encontrado la manifestación de signos de depresión.^{36, 37}

Algunos autores han postulado que las alteraciones en el

rendimiento de las pruebas cognitivas en pacientes con MG, se deben al compromiso de la velocidad de procesamiento de la información, del control motor y la precisión ocular que interfieren en el desempeño de las tareas neuropsicológicas; mientras otros lo asocian con la fatiga mental y física percibida por los pacientes.³⁶

Enfermedades asociadas a la MG

Se plantean con más frecuencia la asociación con el hipertiroidismo, la colitis ulcerativa idiopática, alguna enfermedad autoinmune concurrente, fundamentalmente lupus eritematoso sistémico, síndrome de Sjögren, artritis reumatoide, pénfigo, dermatopolimiositis y enfermedad de Addison entre otras.^{14, 38, 39}

Tratamiento de la MG

El manejo del paciente con MG, abarca medidas generales y preventivas, tratamiento sintomático con los inhibidores de la acetilcolinesterasa (AChEI), inmunoterapias cortas como la plasmaféresis o la administración de inmunoglobulina intravenosa (IVIg), la inmunoterapia prolongada con agentes inmunosupresores, además del tratamiento quirúrgico mediante la timectomía. Se recomienda que el tratamiento debe ser individualizado. Homma M, et al.²² plantea que la plasmaféresis y la IVIg en dosis altas son opciones de tratamiento destinadas a eliminar los autoanticuerpos en estos pacientes.¹⁵

Las medidas generales y preventivas están en el contexto de evitar complicaciones, para ello las evaluaciones neurológicas regulares tanto para valorar los aspectos clínicos como de efectos adversos de los fármacos instaurados son de vital importancia; así mismo educar al paciente sobre su enfermedad y los medicamentos que recibe o son contraindicados en esta enfermedad, forman parte fundamental del manejo integral de los pacientes.¹⁵

Bodkin C y Pascuzzi RM²⁸ plantean en uno de sus artículos que históricamente se ha aconsejado a los pacientes con MG que tengan cuidado con el esfuerzo físico prolongado. Sin embargo, existen estudios que sugieren que la mayoría de los pacientes con MG pueden tolerar la terapia con ejercicios y algunos demuestran una mejor fuerza y función.

Otra parte crucial del tratamiento es reconocer cuándo el paciente miasténico necesita de hospitalización. Pacientes con síntomas de empeoramiento rápido, disfagia de

moderada a severa o disnea, pueden ser evaluados e ingresados de urgencia. Cuando aparecen signos de fallo respiratorio, el paciente debe ser monitorizado atentamente. Se deben evaluar también aquellos elementos que desencadenen una crisis como las cirugías, medicamentos, infecciones, hiper o hipotiroidismo, el cambio de la medicación, cambios bruscos de temperatura ambiental y actuar con prontitud ante estos.^{13, 28, 40}

Algunos de estos medicamentos son fluoroquinolonas, macrólidos, clindamicina, aminoglucósidos y vancomicina, benzodiazepinas, antidepresivos tricíclicos, antihistamínicos, anticonvulsivantes como la fenitoína o la gabapentina, bloqueadores neuromusculares como succinilcolina, antihipertensivos como beta bloqueadores y calcio-antagonistas y contrastes yodados.^{13, 40}

Inhibidores de la acetilcolinesterasa (AChEI)

Los AChEI proporcionan tratamiento sintomático temporal y constituyen la terapia base sintomática más importante de la MG, los AChEI inhiben la destrucción de acetilcolina en la unión neuromuscular, por lo tanto, aumentan la disponibilidad de esta para estimular a su receptor y facilitar la activación y contracción muscular.^{15, 28} Se debe encontrar la dosis mínima efectiva; iniciar con 30 mg (½ tableta) de piridostigmina cuatro veces al día por 2 a 4 días, luego 60 mg (1 tableta) cuatro veces al día por 5 días y evaluar con el tiempo, si fuese necesario se puede aumentar la dosis a 90 mg (1 ½ tableta) cuatro veces al día y dependiendo de cada paciente se podría requerir dosis diarias divididas en 5 tomas. Sin embargo, si la piridostigmina no controla los síntomas satisfactoriamente dentro de algunas semanas, considerar iniciar tratamiento concomitante con prednisona y cuando se haya logrado estabilizar el cuadro clínico y el paciente se muestre asintomático, retirar 30-60 mg de piridostigmina por semana hasta conseguir la dosis mínima efectiva. Otros fármacos empleados son la efedrina que tiene mayores efectos adversos (muerte súbita, infarto de miocardio) y la 3,4-Diaminopiridina que parece ser efectiva solo en miastenia congénita (hereditaria y no inmune).^{13, 15}

Los efectos adversos son causados por el aumento de la concentración de acetilcolina tanto en las sinapsis nicotínicas y muscarínicas; los más frecuentes son hipermovilidad gastrointestinal (calambres estomacales, diarrea), aumento de sudoración, aumento de secreciones respiratorias y gastrointestinales, y bradicardia. Los efectos nicotínicos

más comunes son fasciculaciones y calambres musculares. Los efectos adversos colinérgicos pueden ser controlados con propantelina o mebeverine.¹⁵

Inmunoterapia

El objetivo de la inmunoterapia es inducir y mantener la remisión de los síntomas, es considerado el tratamiento definitivo de la MG y está dirigido a suprimir la producción de anticuerpos patogénicos o del daño inducido por dichos anticuerpos.^{8, 15}

Corticoesteroides: debería usarse en combinación con un agente ahorrador de corticoide. Algunos pacientes pueden experimentar un empeoramiento temporal de la MG cuando se inicia el corticoide a dosis altas, este empeoramiento ocurre luego de 4 a 10 días de iniciado el tratamiento y algunas veces puede precipitar una crisis, por lo que se recomienda iniciar con dosis bajas y aumentar la dosis gradualmente (iniciar con prednisona 10 mg en días alternos por tres dosis y aumentar 10 mg cada 3 dosis hasta que los síntomas mejoren teniendo en cuenta que la dosis máxima de prednisona es 100 mg en días alternos o 1.5 mg/Kg para MG generalizada); mantener 2 a 3 meses hasta lograr el estado de mínima manifestación, luego disminuir buscando la dosis mínima efectiva.^{8, 13, 15, 28}

Azatioprina: es el agente inmunosupresor de primera línea para MG. Existe evidencia de estudios clínicos randomizados que soportan su uso, así como el consenso de expertos. No obstante, algunos pacientes tratados con azatioprina pueden tener deficiencia de la enzima tiopurina metiltransferasa (TPMT) y estar expuestos al incremento de efectos adversos y al uso de menores dosis. Se administra a razón de 2-3 mg/kg de peso combinado con prednisolona.^{13, 15, 30}

Rituximab: es un anticuerpo monoclonal quimérico dirigido contra el marcador de superficie celular CD20 de las células B; genera depleción de linfocitos B por unos 6 a 9 meses. Diferentes reportes de caso y pequeñas series, han expresado que pacientes con MG (especialmente anti MuSK) mejoran después del tratamiento con rituximab. Se considera también su uso en MG generalizada severa donde las opciones de tratamiento convencional han fallado y está recomendada como terapia de segunda línea en MG anti MuSK.^{4, 15, 30}

Ciclosporina A: es un inhibidor de la función de células T

a través de la inhibición de la señalización de calcineurina. Un estudio placebo controlado evidenció efectividad de ciclosporina A como monoterapia en MG; además análisis retrospectivos han reportado mejoría en la mayoría de pacientes que la usan con o sin corticoides. En comparación con azatioprina, tiene efecto más rápido, en promedio de 4 a 6 semanas.¹⁵

Micofenolato de mofetilo: su metabolito activo es el ácido micofenólico, es un inhibidor de la síntesis de purinas y deteriora la proliferación selectiva de linfocitos. Algunos estudios, que incluyen uno doble ciego controlado con placebo, han mostrado su efectividad en pacientes con MG pobremente controlada como un medicamento ahorrador de corticoides. Se puede intentar su uso en pacientes con pobre respuesta o intolerancia a azatioprina. Tiene una latencia de efecto entre 2 y 4 meses.¹⁵

Ciclofosfamida: es una sustancia alquilante con propiedades inmunosupresoras, que puede utilizarse en MG severa con pobre respuesta a terapia estándar y en MG con tumor tímico. Pulsos endovenosos de ciclofosfamida, permiten reducir la dosis sistémica de corticoides sin deterioro de la fuerza muscular ni efectos adversos serios.¹⁵

Recambio plasmático e inmunoglobulinas

IVIg: afectan la inmunidad humoral y celular a través de múltiples vías. Suprimen la producción de anticuerpos, tiene actividad anti-idiotipo, interfieren con moléculas coestimuladoras e inhiben la activación del complemento y formación del MAC, modula la expresión y función de los receptores Fc en macrófagos y altera la activación, diferenciación y funciones efectoras de las células T. En MG debe inhibir la cascada del complemento y competir con autoanticuerpos por los sitios de unión en la membrana post sináptica. Se ha demostrado ser efectiva en reducir el tiempo de ventilación mecánica en crisis miasténicas. También se emplea para estabilizar a los pacientes con MG previo a la cirugía y previo al uso de altas dosis de corticoides y en enfermedad rápidamente progresiva.¹⁵

Plasmaféresis: remueve los componentes no celulares de la sangre por centrifugación o separación plasmática. Desde el año 1976 se usa en MG autoinmune. En 1986 el panel de consenso de NIH reporta que se puede usar para estabilizar pacientes previos a la timentomía y durante el periodo post operatorio, también para disminuir los síntomas durante el inicio de terapia inmunosupresora y la

crisis miasténica. El recambio plasmático terapéutico está recomendado para MG seronegativa y MG anti MuSK; los recambios repetidos no están recomendados como tratamiento para obtener inmunosupresión prolongada en MG.^{15, 28}

Timectomía

En 1911 Sauerbruch realizó la primera timectomía en un paciente con MG, con el cual obtuvo una gran mejoría de los síntomas; pero no es hasta 1936 cuando Blalock publicó una serie de 6 casos en los cuales se les realizó timectomía obteniendo resultados favorables. Desde entonces se han publicado múltiples series exponiendo los beneficios de la extirpación del timo en la evolución de la MG, dando lugar a múltiples controversias entre ellas: indicaciones, abordajes quirúrgicos y momento en que se debe efectuar la timectomía. El debate sobre su efectividad ha persistido durante décadas, pero se ha demostrado un claro beneficio en pacientes con MG sin timoma con anti AChR positivo.^{1, 28}

También se puede considerar la timectomía en pacientes con MG generalizada sin anticuerpos anti AChR detectables si no responden a la terapia inmunosupresora o para evitar los efectos adversos de esta. La evidencia actual no respalda su aplicación en pacientes con anticuerpos anti MuSK, anti LRP4 o anti agrina.^{13, 28, 30}

Se han desarrollado múltiples técnicas quirúrgicas con el fin de remover el timo: timectomía transesternal extendida (TTEE), cervicotomía, timectomía por toracoscopia video asistida, entre otras. La TTEE es la que mejores resultados ha tenido gracias a la exposición que da, lo que permite maximizar la exéresis de tejido tímico con una baja morbilidad.¹

La timectomía, desde principios del siglo XX, ha sido una de las opciones terapéuticas para el tratamiento de la MG. Influye positivamente en la evolución de esta, al erradicar una fuente de sensibilización y producción de anticuerpos, lo que se correlaciona con el alto porcentaje de anomalías encontradas a la histología (hiperplasia-timoma). Reciente evidencia demuestra claramente que la timectomía y la prednisona fueron superiores al uso de prednisona aislada en pacientes con MG anti AChR no timomatosa. Los signos clínicos suelen reducirse alrededor de los 24 meses después de la operación, pudiendo también reducirse la medicación.^{1, 15}

Datos de diversos estudios observacionales sugieren que la timectomía puede ser benéfica en MG. Se ha reportado que la timectomía es más eficaz en MG cuando se realiza tempranamente en la enfermedad (dentro de los dos primeros años del diagnóstico) y en pacientes jóvenes (<45 años) con MG generalizada en quienes no se usó terapia inmunosupresora. Para MG Osserman I la timectomía puede no tener efecto benéfico, sin embargo para MG Osserman II a IV (particularmente con anticuerpos anti-AChR) la timectomía provee mejoría significativa; en casos severos, se recomienda estabilización con IVIG o recambio plasmático terapéutico previo a la cirugía.¹⁵

La presencia de timoma siempre tiene indicación quirúrgica sin importar la severidad de MG. En ancianos y pacientes con múltiples comorbilidades, la terapia de radiación puede ser adecuada. Cuando se realiza la timectomía en ausencia de timomas el 85 % de los pacientes presentan mejoría de la sintomatología y de estos 35 % presentan remisión sin necesidad de tratamientos concomitantes. Se ha llegado al consenso que la timectomía se debe realizar en todos los pacientes con miastenia gravis generalizada con edades entre la pubertad y los 55 años. Estudios han demostrado que los pacientes con anticuerpos contra MuSK responden menos a la timectomía que aquellos con anticuerpos anti AChR. El factor pronóstico más importante es el estadije y la histología del tumor.^{15, 24, 41}

Según Bodkin C y Pascuzzi RM²⁸, la guía de consenso internacional para el tratamiento de la miastenia gravis establece que los enfoques endoscópicos y robóticos para la timectomía se realizan cada vez más y tienen un buen historial de seguridad en centros con experiencia. Estas opciones menos invasivas producen resultados similares a las vías más agresivas según estudios realizados.

La realización de la timectomía tiene asociadas complicaciones quirúrgicas comunes a cualquier cirugía torácica no cardíaca. De estas, la que más preocupa es la exacerbación de la debilidad miasténica hasta llegar a la insuficiencia respiratoria identificada como crisis miasténica del posoperatorio. Se han descrito casos de insuficiencia respiratoria, neumonía, estenosis traqueal, hematoma mediastinal, mediastinitis, hemotórax, neumotórax, quilotórax, hemorragia proveniente de la esternotomía, disrupción de la esternotomía, pericarditis, paresia temporal del nervio laríngeo recurrente y del nervio frénico, lesión permanente del nervio laríngeo recurrente y del nervio frénico, arritmias cardíacas, anemia e infección del sitio

operatorio.³⁸

Nuevas opciones terapéuticas

Rodolico C, et al.³ en una publicación titulada "Benefit and danger from immunotherapy in myasthenia gravis" da a conocer nuevas opciones de tratamiento que aún continúan en ensayo.

Teniendo en cuenta que la cascada del complemento tiene un papel importante en la patogénesis de la MG relacionada con los anticuerpos IgG1 contra AChR, se ha demostrado el beneficio de los inhibidores del complemento en el tratamiento de la MG.

Se están ensayando inhibidores del complemento como Eculizumab, que es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado que al unirse al fragmento C5 del complemento, previene su escisión, la formación del MAC y el daño subsiguiente. Se ha demostrado su seguridad y tolerancia. Se requiere vacunación contra el meningococo al menos dos semanas antes de la primera dosis. Es el primer medicamento autorizado en caso de la MG refractaria positiva a anti AChR.^{3,4}

Ravulizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado intravenoso de alta afinidad, inhibidor de C5, con una vida media más larga que eculizumab. Está en curso de fase 3 de un ensayo clínico. Zilucoplan es un pequeño péptido que bloquea la escisión de C5. Mostró un perfil de seguridad favorable con efectos secundarios menores y sin infección meningocócica. El estudio de fase 3 para confirmar la seguridad y eficacia de zilucoplan en la MG está en curso. Otros fármacos, como por ejemplo, el bortezomib (inhibidor del proteasoma) o el belimumab (inhibidor de BAFF), están siendo evaluados en ensayos clínicos en pacientes con MG refractaria.^{3,4}

Otro grupo en estudio son los antagonistas del receptor Fc neonatal (FcRn). Al FcRn se unen la IgG y la albúmina, por lo que se prolonga la vida media de estas. Los inhibidores de estos receptores reducen los niveles de IgG, bloquean su reciclaje y aumentan su depuración. Estos podrían ser una opción terapéutica prometedora.³

Entre estos inhibidores se encuentra el Efgartigimod, que es un fragmento Fc derivado de IgG1 humano de ingeniería. Posee efectos sobre la reducción de los niveles séricos de IgG. Fue bien tolerado durante los ensayos anteriores.

Rozanolixizumab es un IgG4P monoclonal humanizado de alta afinidad directo contra FcRn que se beneficia de la administración subcutánea. Para ambos fármacos se están realizando un ensayo clínico en fase 3. Nipocalimab (M281) es un anticuerpo monoclonal IgG1 desglucosilado humano con una alta afinidad por FcRn. La reducción de esta inmunoglobulina es dosis dependiente de M281. En junio de 2020 se completó un estudio de fase 2 para evaluar la seguridad, tolerabilidad y eficacia de M281 y los resultados todavía no están disponibles.³

El desarrollo de la ciencia actual ha llevado al ser humano a buscar nuevas alternativas para el tratamiento de esta afección y lograr una mejor calidad de vida los enfermos, reduciendo sus síntomas y la incidencia de las crisis miasténicas, tratando de ocasionar los mínimos efectos adversos posibles.

CONCLUSIONES

La MG es una enfermedad autoinmune caracterizada por la producción excesiva de anticuerpos dirigidos contra los AChR, provocando la destrucción de estos y siendo los responsables de las principales manifestaciones clínicas. La MG puede ser ocular, bulbar o generalizada y en todas estas formas se observa la debilidad muscular como principal síntoma y causante de complicaciones como las crisis miasténicas.

El tratamiento de elección se basa en cuatro opciones: los inhibidores de la acetilcolinesterasa, las inmunoterapias cortas como la plasmaféresis o la administración de inmunoglobulina intravenosa, la inmunoterapia prolongada con agentes inmunosupresores y la timentomía. Actualmente se están ensayando nuevas opciones.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

JDML: conceptualización, investigación, redacción – borrador original, redacción– revisión y edición. LMMG: conceptualización, investigación, redacción– revisión y edición. AACP: investigación, redacción – borrador original, redacción– revisión y edición. MCRR: investigación, redacción – revisión y edición.

FINANCIACIÓN

Los autores no recibieron financiación para el desarrollo de la presente revisión.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. González L R, Riquelme U A, Fuentealba S M, Canales Z J, Fuentes E A, Saldías F R, et al. Miastenia gravis: resultados inmediatos y alejados de la timectomía transesternal extendida. *Rev méd Chile* [Internet]. 2018 [citado 20 Oct 2018]; 146(4):[aprox. 30 p.]. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872018000400460&lng=pt&tlng=es
2. Briones Vega CG, Viruez Soto JA, Vallejo Narváez CM, Tórrez Morales F, Briones Garduño JC, Díaz de León Ponce MA. Plasmaféresis en miastenia grave y embarazo. *Rev Asoc Mex Med Crít Ter Intensiva* [Internet]. 2015 Ene-Mar [citado 20 Oct 2018]; 29(1): [aprox. 15 p.]. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0187-84332015000100008&lng=pt&tlng=es
3. Rodolico C, Nicocia G, Damato V, Antonini G, Liguori R, Evoli A. Benefit and danger from immunotherapy in myasthenia gravis. *Neurol Sci* [Internet]. 2021 [citado 7 Feb 2021]; 42(2):[aprox. 18 p.]. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10072-021-05077-6>
4. García García J, Díaz Maroto I, Martínez Martín A, Pardo Fernández JM, Segura T. Descripción de una serie de pacientes con miastenia gravis refractaria. *Neurología* [Internet]. 2020 [citado 7 Feb 2021]; 35(9):1-6. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213485320302930>
5. Aguirre F, Villa AM. Miastenia gravis. Registro de 190 casos en un centro único. *Medicina* [Internet]. 2020 [citado 7 Feb 2021]; 80(1):10-6. Disponible en: <https://www.medicinabuenosaires.com/indices-de-2020/volumen-80-ano-2020-no-1-indice/miastenia/>
6. Albisu S, Higgie J, Rozada R, Urban L, Hackembruch J, Perna A. Timectomía en pacientes portadores de Miastenia Gravis no timomatosa. *Arch Med Int* [Internet]. 2015 Jul [citado 20 Oct 2018]; 37(2):[aprox. 29 p.]. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-423X2015000200008&lng=pt&tlng=es
7. Naranjo Fernández RM, Estévez Miranda Y, Méndez Sánchez TJ, Dorrego Oduardo MD, Rúa Martínez R. Mias-

tenia grave y miastenia grave ocular. *Rev Cubana Oftalmol* [Internet]. 2013 [citado 20 Oct 2018]; 26(1):[aprox. 31 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21762013000400013&lng=pt&tlng=es

8. Alvarado Merino RY, Espíritu ER, Juárez T, Cok J, Ferrufino MC, Samalvides SK, et al. Miastenia gravis de tipo bulbar en niños: un caso de difícil diagnóstico. *Rev Neuropsiquiatr* [Internet]. 2017 Abr [citado 23 Oct 2018]; 80(2):[aprox. 18 p.]. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-85972017000200008&lng=pt&tlng=es
9. Morales de la Prida M. Utilidad de la determinación de anticuerpos anti receptor de acetilcolina y medición de variables clínicas en la detección precoz de Miastenia Gravis en pacientes con mononeuropatía oculomotora aislada en una consulta de Neurooftalmología[Tesis de Maestría]. Elche: Universidad Miguel Hernández; 2018. Disponible en: <http://dspace.umh.es/bitstream/11000/6449/1/MORALES%20DE%20LA%20PRIDA%2C%20MOISÉS.pdf>
10. Gómez S, Álvarez Y, Puerto JA. Miastenia Gravis: una visión actual de la enfermedad. *Medicas UIS* [Internet]. 2013 Sep-Dic [citado 20 Oct 2018]; 26(3):[aprox. 39 p.]. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-03192013000300002&lng=pt&tlng=es
11. García Álvarez PJ, Cabreja Mola E. Uso de BiPAP intraoperatoria en paciente con exacerbación aguda severa de EPOC y miastenia gravis. *Rev cuba anestesiología reanim* [Internet]. 2016 Mayo-Ago [citado 20 Oct 2018]; 15(2):[aprox. 24 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-67182016000200008
12. Bourque PR, Breiner A. Myasthenia gravis. *CMAJ* [Internet]. 2018 Sep [citado 21 Oct 2018]; 190(38):[aprox. 2 p.]. Disponible en: <https://www.cmaj.ca/content/190/38/E1141>
13. Contreras Contreras N, Córdoba Meriño P, Betancourt Alarcón P, Jara Vega R, Idro Montes JL. Miastenia Gravis: Reporte de dos casos y revisión de la literatura. *Rev Méd Maule* [Internet]. 2019 Dic [citado 7 Feb 2021]; 34(2):30-40. Disponible en: http://www.revmedmaule.cl/wp-content/uploads/2020/12/Vol34_N2_CAPITULO5.pdf
14. García Estévez DA, López Díaz LM, Pardo Parrado M, Pérez Lorenzo G, Sabbagh Casado NA, Ozaita Arteché G, et al. Epidemiología de la miastenia gravis en la provincia de Ourense (Galicia, noroeste de España). *Neurología* [Internet]. 2020 [citado 7 Feb 2021]; 35(5):1-7. Disponi-

ble en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213485320302152>

15. Castro Suarez S, Caparó Zamalloa C, Meza Vega M. Actualización en Miastenia gra-vis. *Rev Neuropsiquiatr* [Internet]. 2017 Oct-Dic [citado 20 Oct 2018]; 80(4):[aprox. 43 p.]. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-85972017000400004&lng=pt&tlng=es

16. Benigno Bizarro M, Oliveira MA, Nery L, Alves DI. Miastenia gravis, o diagnóstico no olhar: relato de um caso. *Rev Port Med Geral Fam* [Internet]. 2017 Dic [citado 23 Oct 2018]; 33(6):[aprox. 19 p.]. Disponible en: http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2182-51732017000600004&lng=pt&tlng=pt

17. Nieto Ríos JF, Zuluaga Quintero M, Moreno Gómez L, Aristizábal Alzate A, Ocampo Kohn C, Serna Higueta LM, et al. Miastenia gravis posterior a trasplante renal. *Ne-frología (Madr.)* [Internet]. 2016 Nov-Dic [citado 23 Oct 2018]; 36(6):[aprox. 8 p.]. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0211-69952016000700716&lng=pt&tlng=es

18. Milanés Armengol AR, Molina Castellanos K, Pino Mas J, Milanés Molina M, Ojeda Leal AM. Una mirada actual a la miastenia gravis. *Medisur* [Internet]. 2020 Sep-Oct [citado 7 Feb 2021]; 18(5):907-18. Disponible en: <https://www.redalyc.org/jatsRepo/1800/180065014019/html/index.html>

19. Drachman DB, Amato AA. Miastenia grave y otras enfermedades de la sinapsis neu-romuscular. En: Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Fauci AS, Longo DL, Loscalzo J. *Harrison. Principios de Medicina Interna*. T.2. 19a. ed. New York: Mc Graw Hill; 2015. p. 2701-07.

20. Evoli A, Vincent A. Trastornos de la transmisión neuromuscular. En: Goldman L, Schafer AI, Crow MK, Doroshow JH, Drazen JM, Griggs RC, et al. *Goldman-Cecil. Tratado de Medicina Interna*. 25a. ed. Barcelona: Elsevier; 2017. p. 2547-55.

21. Pretelt F, Millán SP, Novoa MM. Miastenia gravis seronegativa: revisión de la literatura. *Acta Neurol Colomb* [Internet]. 2017 Ene-Mar [citado 28 Oct 2018]; 33(1): [aprox. 23 p.]. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-87482017000100046&lng=pt&tlng=es

22. Homma M, Uzawa A, Tanaka H, Kawaguchi N, Kanai T, Nakajima K, et al. A Novel Fusion Protein, AChR-

Fc, Ameliorates Myasthenia Gravis by Neutralizing Acetylcholine Receptor Antibodies and Suppressing Acetylcholine Receptor-Reactive BCells. *Neurotherapeutics* [Internet]. 2017 Ene [citado 7 Feb 2021]; 14(1):191-8. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5233622/#_ffn_sectitle

23. Vacca V. Myasthenia gravis and myasthenic crisis. *Nursing Critical Care* [Internet]. 2017 Sep [citado 28 Oct 2018]; 12(5):38-46. Disponible en: https://journals.lww.com/nursingcriticalcare/fulltext/2017/09000/myasthenia_gravis_and_myasthenic_crisis.6.aspx

24. Gamboa Alvarado MA. Miastenia gravis y sus implicaciones anestésicas [Tesis de Posgrado en Anestesiología y Recuperación]. Costa Rica: Universidad de Costa Rica; 2017. Disponible en: <http://repositorio.sibdi.ucr.ac.cr:8080/jspui/handle/123456789/11122>

25. Cea G, Gallardo V A, Cabrera C ME. Miastenia gravis y su asociación con trastornos linfoproliferativos: casos clínicos. *Rev méd Chile* [Internet]. 2017 Dic [citado 1 Nov 2018]; 145(12):[aprox. 15 p.]. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872017001201626&lng=pt&tlng=es

26. Akatsu M, Ikegami Y, Tase C, Nishikawa K. Anesthetic Management of a Patient With Antimuscle-Specific Kinase Antibody-Positive Myasthenia Gravis Undergoing an Open Cholecystectomy: A Case Report. *Cases Anesthesia* [Internet]. 2017 Mar [citado 1 Nov 2018]; 8(6):150-3. Disponible en: <https://insights.ovid.com/crossref?an=01720097-201703150-00009>

27. Nucci A. Congenital myasthenic syndromes and myasthenia gravis are challenging diagnoses in neurological practice. *Arq Neuro-Psiquiatr* [Internet]. 2016 Sep [citado 1 Nov 2018]; 74(9):[aprox. 7 p.]. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2016000900695&lng=pt&tlng=en

28. Bodkin C, Pascuzzi RM. Update in the Management of Myasthenia Gravis and Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome. *Neurol Clin* [Internet]. 2021 Feb [citado 7 Feb 2021]; 39(1):133-46. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0733861920300748>

29. Bhagat H, Grover VK, Jangra K. What is optimal in patients with myasthenia crisis: Invasive or non invasive ventilation?. *Journal of Neuroanesthesiology and Critical Care* [Internet]. 2014 Mayo-Ago [citado 3 Dic 2018]; 1(2):116-20. Disponible en: <https://www.thieme-connect.com/pro>

ducts/ejournals/html/10.4103/2348-0548.130388

30. Suárez H F, Urrutia E D. Miastenia gravis refractaria con buena respuesta a rituxi-mab. Caso clínico. Rev méd Chile [Internet]. 2020 Jul [citado 7 Feb 2021]; 148(7):[aprox. 12 p.]. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?pid=S0034-98872020000701031&script=sci_arttext

31. Melzer N, Ruck T, Fuhr P, Gold R, Hohlfeld R. Clinical features , pathogenesis , and treatment of myasthenia gravis: a supplement to the Guidelines of the German Neurological Society. J Neurol [Internet]. 2016 Ago [citado 15 Abr 2019]; 263(8):1473-94. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4971048/>

32. Díaz Maroto I, García García J, Sánchez Ayaso PA, Alcahut Rodríguez C, González Villar E, Pardal Fernández JM, et al. Miastenia gravis ocular y factores asociados al desarrollo de una generalización secundaria: descripción de una serie española. Neu-rología [Internet]. 2020 [citado 7 Feb 2021]; 35(7):1-7. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213485320303005>

33. Vinny PW, Vishnu VY. Pronounced Ptosis in Myasthenia Gravis—A New Bedside Clinical Sign. J Neurosci Rural Pract [Internet]. 2021 [citado 7 Feb 2021]; 12(1):1-2. Disponible en: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/html/10.1055/s-0040-1721559>

34. Rueda Borrero E. Prueba de la bolsa de hielo: una pista clínica para miastenia gra-vis. Rev méd cient [Internet]. 2020 Jun [citado 7 Feb 2021]; 33(1):16-7. Disponible en: <https://www.revistamedicocientifica.org/index.php/rmc/article/view/545>

35. Benigno Bizarro M, André Oliveira M, Nery L, Alves DI. Miastenia gravis, o diagnósti-co no olhar: relato de um caso. Rev Port Med Geral Fam [Internet]. 2017 Dic [citado 25 Abr 2019]; 33(6):[aprox. 16 p.]. Disponible en: http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2182-51732017000600004&lng=pt&tlng=pt

36. Eizaguirre MB, Aguirre F, Yastremiz C, Vanotti S, Villa A. Rendimiento neuropsicoló-gico en pacientes con miastenia gravis. Medicina [Internet]. 2017 Abr [citado 25 Abr 2019]; 77(2):[aprox. 12 p.]. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802017000200008&lng=pt&tlng=es

37. Ayres A, Brea Winckler P, Jacinto-Scudeiro LA, Soares Rech R, Pereira Jotz G, Ro-zenfeld Olchik M. Cognitive performance in patients with Myasthenia Gravis: an as-sociation with glucocorticosteroid use and depression. Dement neuropsychol [Internet]. 2020 Sep [citado 7 Feb 2021]; 14(3):[aprox. 36 p.]. Disponible en: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1980-57642020000300315&tlng=en

38. Gómez Viera N, Gamayo Castro Y, González Espinosa L, Olivera Lea IR, Ruiz García D. Caracterización clínica de los pacientes miasténicos timentomizados. Rev cubana med [Internet]. 2017 Abr-Jun [citado 25 Abr 2019]; 56(2):[aprox. 24 p.]. Disponi-ble en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75232017000200001

39. Arellano Aguilar G, Salas Martínez I, Rodríguez González N, Núñez Mojica ES, Do-mínguez Carrillo LG. Fibrosis pulmonar idiopática, tiroiditis de Hashimoto y miastenia gravis: asociación extraordinaria. Acta méd Grupo Ángeles [Internet]. 2017 Oct-Dic [citado 25 Abr 2019]; 15(4):[aprox. 18 p.]. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-72032017000400296&lng=pt&tlng=es

40. Such Díaz A, Díaz Marín C, Sánchez Pérez R, Iglesias Peinado I. Exposición a fárma-cos asociados a agravamien-to de síntomas en pacientes con miastenia grave. Neu-rología [Internet]. 2020 [citado 7 Feb 2021]; 71(4):[aprox. 32 p.]. Disponible en: <https://www.neurologia.com/articulo/2020198>

41. Cordero I, Espinaco J. Perioperative Management of Myasthenic Patients. Journal of Muscle Health [Inter-net]. 2017 Mar [citado 27 Abr 2019]; 1(1):[aprox. 14 p.]. Dis-ponible en: https://www.researchgate.net/publication/319469111_Periooperative_Management_of_Myasthenic_Patients

Recibido: 10 de febrero de 2021

Aceptado: 28 de febrero de 2021

Publicado: 19 de marzo de 2021



Este artículo de la **Revista Inmedsur** está bajo una licencia Creative Commons Atribución-No Comercial 4.0. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso la **Revista Inmedsur**.