PERÚ | Ministerio de Salud | Hospital Nacional Docente Madre-Niño "San Bartolomé"

N° 151 - 2023-DG-HONADOMANI-SB

Resolución Directoral

Lima, 17 de agosto de 2023

VISTO:

El Expediente Nº 14974-23, y;

CONSIDERANDO:

Que, los artículos I y II del Título Preliminar de la Ley N° 26842 - Ley General de Salud dispone que, *"la salud es condición indispensable del desarrollo humano y medio fundamental para alcanzar el bienestar individual y colectivo"*, y que *"la protección de la salud es de interés público. Por tanto, es responsabilidad del Estado regularla, vigilarla y promoverla"*;

Que, mediante Resolución Ministerial N° 826-2021/MINSA de fecha 05 de julio del 2021, que resuelve aprobar el documento denominado "*Normas para la Elaboración de Documentos Normativos del Ministerio de Salud*", *cuya finalidad es fortalecer el rol de Rectoría Sectorial del Ministerio de Salud, ordenando la producción normativa de la función de regulación que cumple como Autoridad Nacional de Salud (ANS) a través de sus Direcciones u Oficinas Generales, Órganos Desconcentrados y Organismos Públicos Adscritos; cuyo Objetivo General consiste en establecer las disposiciones relacionadas con las etapas de planificación, formulación o actualización, aprobación, difusión, implementación y evaluación de los documentos normativos, que expide el Ministerio de Salud, en el marco de sus funciones rectoras";*

Que, a través de la Resolución Ministerial N° 456-2007/MINSA de fecha 04 de junio de 2007, se resuelve aprobar la Norma Técnica de Salud N° 050-MINSA/DGSP-V.02 Norma Técnica de Salud para la acreditación de Establecimientos de Salud y Servicios Médicos de Apoyo, cuya finalidad es "*contribuir a garantizar a los usuarios y al sistema de salud que los establecimientos de salud o servicios médicos de apoyo según su nivel de complejidad, cuentan con capacidades para brindar prestaciones de calidad sobre la base del cumplimiento de estándares nacionales previamente definidos";*

Que, mediante la Resolución Ministerial N° 302-2015/MINSA de fecha 14 de mayo de 2015, se aprueba la Norma Técnica de Salud N° 117-MINSA/DGSP.V.01 – "Norma Técnica de Salud para la Elaboración y Uso de Guías de Práctica Clínica del Ministerio de Salud", cuya finalidad es "*Contribuir a la calidad y seguridad de las atenciones de salud, respaldadas por Guías de Práctica Clínica, basadas en evidencias científicas, ofreciendo el máximo beneficio y el mínimo riesgo para los usuarios de las prestaciones en salud, así como la optimización y racionalización del uso de los recursos";*

Que, mediante Resolución Directoral N° 000014-2023-DG-INSNSB de fecha 19 de enero de 2023, se resolvió Aprobar las Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Miastenia Gravis en Pediatría de la Unidad de Atención Integral Especializada - Sub Unidad de Atención Integral Especializada Pediátrica y Sub Especialidades, Neurología Pediátrica del Instituto Nacional de Salud del Niño – San Borja;

Que, a través de la Nota Informativa N° 482-2023-DP-HONADOMANI-SB, la Jefa del Departamento de Pediatría pone de conocimiento a la Dirección General el Memorando N° 307-OGC-2023-HONADOMANI-SB, emitido la Jefa de la Oficina de Gestión de la Calidad, documento donde emite su opinión favorable a la propuesta presentada, para la Adopción de la Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Miastenia Gravis en Pediatría;

Que, a través de la Nota Informativa N° 117-2023-DA-HONADOMANI-SB, el Director Adjunto emitió opinión favorable para la Adopción de la Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Miastenia Gravis

en Pediatría de la Unidad de Atención Integral Especializada - Sub Unidad de Atención Integral Especializada Pediátrica y Sub Especialidades, Neurología Pediátrica del Instituto Nacional de Salud del Niño – San Borja, la misma que fue aprobada mediante Resolución Directoral N° 000014-2023-DG-INSNSB de fecha 19 de enero de 2021 por el Instituto Nacional de Salud del Niño – San Borja, la cual será adoptada en el Hospital Nacional Docente Madre Niño "San Bartolomé"; en consecuencia a través del Memorando N° 462-2023-DG-HONADOMANI-SB, el Director General solicita al Jefe de la Oficina de Asesoría Jurídica se sirva realizar la proyección del acto resolutivo correspondiente;

Que, ante lo propuesto por la Jefa del Departamento de Pediatría y contando con la opinión favorable de la Jefa de la Oficina de Gestión de la Calidad así como del Director Adjunto; y considerando que los actos de administración interna se orientan a la eficacia y eficiencia de los servicios y a los fines permanentes de las entidades, y son emitidos por el órgano competente siendo su objeto física y jurídicamente posible, resulta necesario emitir el acto resolutivo de Adopción de la Guía de Practica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Miastenia Gravis en Pediatría, que tiene como finalidad el contribuir con un instrumento de apoyo técnico que oriente la toma de decisiones clínicas basadas en recomendaciones sustentadas con la mejor evidencia disponible, donde se establecen los parámetros para protocolizar el algoritmo diagnóstico y manejo de la Miastenia Gravis en los pacientes pediátricos que demandan atención especializada en el Instituto Nacional de Salud del Niño - San Borja, contribuyendo a su vez como medio de referencia en el manejo integral de esta patología a nivel nacional;

Con la visación del Director Adjunto, de la Jefa de la Oficina de Gestión de la Calidad, de la Jefa del Departamento de Pediatría y del Jefe de la Oficina de Asesoría Jurídica del Hospital Nacional Docente Madre Niño "San Bartolomé";

En uso de las facultades y atribuciones conferidas mediante Resolución Ministerial N° 051-2022/MINSA, como Director General del Hospital Nacional Docente Madre Niño "San Bartolomé" y de acuerdo al Reglamento de Organización y Funciones del Hospital Nacional Docente Madre Niño "San Bartolomé", aprobado mediante la Resolución Ministerial N° 884-2003-SA/DM;

SE RESUELVE:

Artículo Primero.- **Aprobar** la **Adopción** de la Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y Tratamiento de Miastenia Gravis en Pediatría de la Unidad de Atención Integral Especializada, Sub Unidad de Atención Integral Especializada Pediátrica y Sub Especialidades, Neurología Pediátrica del Instituto Nacional de Salud del Niño – San Borja, aprobada mediante Resolución Directoral N° 000014-2023-DG-INSNSB, para ser aplicada en el Hospital Nacional Docente Madre Niño "San Bartolomé", la misma que en anexo adjunto forma parte integrante de la presente Resolución.

Artículo Segundo.- **Disponer** que el Departamento de Pediatría se encargue de la adecuación, implementación, difusión y supervisión del cumplimiento de la Guía de Práctica Clínica adoptada en el artículo primero de la presente Resolución.

Artículo Tercero.- **Disponer** que, la Oficina de Estadística e Informática a través del responsable del Portal de Transparencia de la Institución, se encargue de la publicación de la presente resolución en el portal de la página web del Hospital Nacional Docente Madre Niño "San Bartolomé". (www.sanbartolome.gob.pe)

Regístrese, Publíquese y Comuníquese

MINISTERIO DE SALUD
HOSPITAL DOCENTE MADRE NIÑO "SAN BARTOLOMÉ"
M.C. SANTIAGO G. CABRERA RAMOS
Director General
CMP. 16739 RNE. 7427

MINISTERIO DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO
HOSPITAL NACIONAL DOCENTE MADRE NIÑO
Documento Autenticado
GRA. MONICA MARGARITA CALLAN SOTO
FEDATARIO
Reg. Nº ..... Fecha 18 SET. 2023

HONADOMANI "SAN BARTOLOME"
OFICINA DE ESTADISTICA E INFORMATICA
04 SEP. 2023
RECIBIDO
Hora: 12:40 Firma:

SGCR/ASP/JPGB/JCVO/lccs
C.C.
- DA
- OGC
- Dep. Pediatría
- OAJ
- OEI
- Archivo

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE MIASTENIA GRAVIS EN PEDIATRÍA

UNIDAD DE ATENCIÓN INTEGRAL ESPECIALIZADA

SUB UNIDAD DE ATENCIÓN INTEGRAL ESPECIALIZADA PEDIATRICAY SUB ESPECIALIDADES

NEUROLOGIA PEDIATRICA

FIRMA DIGITAL
Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja
Firmado digitalmente por VELIZ SILVA Emma Victoria FAU 20552196725 soft
Motivo: Doy V° B°
Fecha: 04.01.2023 18:02:19 -05:00

FIRMA DIGITAL
Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja
Firmado digitalmente por MARTINEZ ESTEBAN Peggy Carol FAU 20552196725 soft
Motivo: Soy el autor del documento
Fecha: 23.12.2022 11:00:49 -05:00

FIRMA DIGITAL
Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja
Firmado digitalmente por KOC GONZALES Daniel Gabino FAU 20552196725 soft
Motivo: Soy el autor del documento
Fecha: 23.12.2022 13:42:12 -05:00

FIRMA DIGITAL
Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja
Firmado digitalmente por BROGGI ANGULO Oscar Alfredo FAU 20552196725 soft
Motivo: Soy el autor del documento
Fecha: 26.12.2022 13:47:48 -05:00

Elaborado por:	Revisado por:	Aprobado por:
• Sub Unidad de Atención Integral Especializada Pediátrica y SubEspecialidades –Neurologia Pediátrica	• Unidad de Atención Integral Especializada • Unidad de Gestión de la Calidad	Dra. Elizabeth Zulema TomasGonzales de Palomino **Directora General del Instituto Nacional de Saluddel Niño San Borja**

MINISTERIO DE SALUD
Hospital Nacional Docente Madre Niño "SAN BARTOLOMÉ"
CYNTHIA SAMANIEGO LOZANO
NEUROLOGA PEDIATRA
CMP 61999 - RNE 31283 - 35474

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO MIASTENIA GRAVIS EN PEDIATRÍA

Índice

I. Finalidad 4
II. Objetivo 4
III. Ámbito de Aplicación 4
IV. Diagnóstico y Tratamiento de Miastenia Gravis 4
4.1.Nombre y Código CIE 10 4
V. Consideraciones Generales 5
5.1.Definición 5
5.2.Clasificación 5
5.3.Etiología 6
5.4.Fisiopatología 6
5.5.Aspectos Epidemiológicos 7
5.6.Factores de Riesgo Asociado 7
VI. Consideraciones Específicas 9
6.1.Cuadro Clínico 9
6.1.1.Signos y Síntomas 9
6.1.2.Interacción Cronológica 11
6.1.3Gráficos Diagramas o Fotografías 11
6.2.Diagnóstico 11
6.2.1.Criterios de Diagnóstico 11
6.2.2.Diagnóstico Diferencial 12
6.3.Exámenes Auxiliares 14
6.3.1.De Patología Clínica 14
6.3.2.De Imágenes 14
6.3.3.De Exámenes Especiales Complementarios 14
6.4.Manejo Según Nivel de Complejidad y Capacidad Resolutiva 16
6.4.1.Medidas Generales y Preventivas 16
6.4.2.Terapéutica 16
6.4.3.Efectos Adversos o Colaterales del Tratamiento 28

MINISTERIO DE SALUD
Hospital Nacional Docente Madre Niño
"SAN BARTOLOMÉ"

CYNTHIA SAMANIEGO LOZANO
NEUROLOGA PEDIATRA
CMP 61999 - RNE 31283 - 35479

6.4.4.Signos de Alarma 29
6.4.5.Criterios de Alta 30
6.4.6.Pronóstico 30
6.5.Complicaciones 31
6.6.Criterios de Referencia y Contrarreferencia 31
6.7.Fluxograma 32
VII. Autores 32
VIII. Anexos 33
IX. Referencias Bibliográficas O Bibliografía 35

MINISTERIO DE SALUD
Hospital Nacional Docente Madre Niño
"SAN BARTOLOMÉ"
CYNTHIA SAMANIEGO LOZANO
NEUROLOGA PEDIATRA
CMP 61999 - RNE 31283 - 35479

I. Finalidad

Contribuir con un instrumento de apoyo técnico que oriente la toma de decisiones clínicas basadas en recomendaciones sustentadas con la mejor evidencia disponible, donde se establecen los parámetros para protocolizar el algoritmo diagnóstico y manejo de la Miastenia Gravis en los pacientes pediátricos que demandan atención especializada en el Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja, contribuyendo a su vez como medio de referencia en el manejo integral de esta patología a nivel nacional.

II. Objetivo

La presente Guía de Práctica Clínica, tiene como Objetivos:

- Lograr uniformidad de criterios diagnósticos y terapéuticos en el manejo integral del paciente pediátrico con Miastenia Gravis.
- Iniciar de forma temprana y oportuna el tratamiento adecuado con recomendaciones basadas en la evidencia científica para disminuir el riesgo de secuelas importantes.
- Estandarizar el plan diagnóstico y terapéutico para el abordaje de la Enfermedad de Miastenia Gravis.
- Contribuir al cumplimiento de los objetivos funcionales y estratégicos del Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja según la normatividad vigente del Ministerio de Salud.

III. Ámbito de Aplicación

La presente Guía de Práctica Clínica, es de aplicación en la Unidad de Atención Integral y Sub Unidad de Atención Integral Especializada Pediátrica y Sub Especialidades, específicamente en los servicios clínicos y de ayuda diagnostica que estén involucrados en el diagnóstico y tratamiento del paciente pediátrico con Miastenia Gravis, en el Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja.

Es para uso del profesional médico, especialista de pediatría con sus subespecialidades, principalmente de neurología pediátrica.

Adicionalmente, puede ser usado por las demás instituciones públicas de salud a nivel nacional que cuenten con la especialidad.

IV. Diagnóstico y Tratamiento de Miastenia Gravis

4.1. Nombre y Código CIE 10

- MIASTENIA GRAVIS - CIE 10: G70.0

MINISTERIO DE SALUD
Hospital Nacional Docente Madre Niño
"SAN BARTOLOMÉ"
CYNTHIA SAMANIEGO LOZANO
NEUROLOGA PEDIATRA
CMP 61999 - RNE 31283 - 35479

V. Consideraciones Generales

5.1. Definición

La Miastenia Gravis (MG) es un trastorno de la unión neuromuscular su patogenia es principalmente autoinmune que resulta de la unión de autoanticuerpos a componentes de la unión neuromuscular, provocando el bloqueo postsináptico; pudiendo afectar los músculos extraoculares, pero también a todos los músculos esqueléticos, lo que provoca debilidad y fatigabilidad generalizadas de curso fluctuante [1]. Los músculos respiratorios pueden estar involucrados en los casos severos lo que lleva a una insuficiencia respiratoria que requiere soporte de ventilación y manejo en una unidad de cuidados intensivos [2].

5.2. Clasificación

Dependiendo de los autores se puede clasificar a la MG en base a la edad, los mecanismos autoinmunes (anticuerpos presentes) y estado del timo Tabla 1 [5]. Además, se cuenta con la clasificación de Osserman que permite la determinación clínica de la fase de la terapia y el pronóstico. Tabla 2 [6,7].

Tabla 1: Clasificación de miastenia gravis según anticuerpos y edad de inicio

Subgrupos de miastenia gravis	Anticuerpos	Edad de inicio	Timo
Miastenia gravis juvenil	Receptor de acetilcolina	Menor de 18 años	Frecuente: hiperplasia tímica
MG de inicio temprano	Receptor de acetilcolina	Menor de 50 a	Frecuente: hiperplasia tímica
MG de inicio tardío	Receptor de acetilcolina	Mayor de 50 a	Frecuencia: atrofia tímica
MG con timoma	Receptor de acetilcolina	Variable	Linfoepitelioma
MG anti Musk	Kinasa musculo especifico	Variable	Normal
MG LRP 4 positiva	LRP 4	Variable	Normal
Seronegativa	No detectado	Variable	Variable
MG ocular	Variable	Variable	Variable

Fuente: Gilhus, N., Skeie, G., Romi, F. et al. Myasthenia gravis — autoantibody characteristics and their implications for therapy. Nat Rev Neurol 12, 259–268 (2016).

MINISTERIO DE SALUD
Hospital Nacional Docente Madre Niño
"SAN BARTOLOMÉ"
CYNTHIA SAMANIEGO LOZANO
NEUROLOGA PEDIATRA
CMP 61999 - RNE 31283 - 35479

Tabla 2: Clasificación de Osserman de la Miastenia Gravis

Tipo	*Características*
I	Miastenia ocular pura limitada a los músculos externos del ojo y del parpado (cualquier debilidad de músculos oculares, puede haber debilidad para el cierre palpebral)
II	Miastenia generalizada leve (debilidad ligera en músculos distintos a los oculares, puede existir afectación menor de los músculos orofaríngeos)
III	Miastenia generalizada moderado (debilidad moderada en músculos distintos a los oculares, puede existir debilidad de cualquier grado en los musculo oculares)
IV	Miastenia generalizada severa, con debilidad intensa en músculos distintos a los oculares, puede existir debilidad de cualquier grado en los músculos oculares
V	Intubación con o sin ventilación mecánica, excepto al utilizarse durante el tratamiento postquirúrgico de rutina. El uso de una sonda para alimentación sin intubación coloca al paciente en la clase IV b
La clasificación II a IV tiene dos subgrupos	
A	Compromiso a predominio de músculos de extremidades, axiales o ambos, puede existir afectación menor de los músculos orofaríngeos
B	Afectación predominante de músculos orofaríngeos, respiratorios o ambos, también puede existir afectación menor o idéntica de músculos de extremidades, axiales o ambos

Fuente: Tomado y modificado de Principios de Neurología. Adams y Víctor. Diagnostic and Therapie del Myasthenia gravis und des Lambert Eaton.

5.3. Etiología

Autoinmune.

5.4. Fisiopatología

En la transmisión sináptica normal cuando el axón se despolariza y esta despolarización viaja a la terminal del axón neuromuscular abriendo canales de calcio activados por voltaje, liberando moléculas de acetilcolina (ACh) de las vesículas sinápticas en la hendidura sináptica. Ésta atraviesa el espacio intersináptico se une a las subunidades de los receptores de acetilcolina (AChR) en la placa neuromuscular. Como resultado de la unión, se abren canales de sodio que provocan un potencial de despolarización.

Los síndromes miasténicos en pediatría se clasifican en 3 formas distintas con mecanismos fisiopatológicos diferentes. Los síndromes miasténicos congénitos (SCM) son un grupo de trastornos genéticos producto de anomalías estructurales o funcionales de las proteínas implicadas en la transmisión

MINISTERIO DE SALUD
Hospital Nacional Docente Madre Niño
"SAN BARTOLOMÉ"
CYNTHIA SAMANIEGO LOZANO
NEUROLOGA PEDIATRA
CMP 61999 - RNE 31283 - 35479

neuromuscular. La segunda forma es la transferencia transplacentaria de anticuerpos maternos de una madre miasténica que provoca una miastenia neonatal transitoria (MNT) en los bebés y la miastenia gravis juvenil (MGJ) es un trastorno autoinmune que provoca una disfunción de los receptores de acetilcolina (AChR) [3].

El principal autoanticuerpo causante de la MG es contra el receptor de acetilcolina (AChR), aunque recientemente se conoce que los autoanticuerpos dirigidos contra la tirosina quinasa del receptor específico de músculo (MuSK) tienen un papel destacado en su desarrollo. Los autoanticuerpos están presentes en el 80% de los pacientes y afecta a epítopos de la membrana postsináptica de la unión neuromuscular [4].

La producción de autoanticuerpos en la MG depende de las células T, donde se plantea que el timo juega un rol importante en la desregulación de la autotolerancia. El 65% de los pacientes con MG tienen hiperplasia tímica con hiperplasia linfofolicular y el 15% de los pacientes con MG se asocian a Timona.

El mecanismo por el cual se produce esta desregulación se desconoce; aunque podría desencadenarse por una infección viral o bacteriana. Actualmente se sabe que la MG puede asociarse con otras enfermedades autoinmunes como la neuromielitis óptica, la enfermedad tiroidea autoinmune, la artritis reumatoide o el lupus eritematoso sistémico [1,4].

5.5. Aspectos Epidemiológicos

Existen diversas estimaciones sobre la incidencia de la miastenia gravis en la población general en la literatura que oscilan entre 1,7 y 30,0 casos por millón de años-persona, con una prevalencia de 77,7 casos por millón de personas [8].

Muchos estudios que estiman la incidencia y la prevalencia de la MGJ. También se han publicado muchos estudios que estiman la incidencia y la prevalencia del MGJ. Un meta-análisis de la literatura sobre este tema concluyó que la incidencia del MGJ es aproximadamente entre 1,0 y 5,0 casos por millón de años-persona [8].

Los pacientes pediátricos representan aproximadamente entre el 10% y el 15% de todos los pacientes con miastenia gravis autoinmune en un estudio de en un estudio de prevalencia en Virginia [9].

5.6. Factores de Riesgo Asociado

5.6.1. Medio ambiente

Se ha propuesto que factores como la exposición a ciertos fármacos, contaminación y patógenos podría incrementar el riesgo de enfermedades autoinmunes, además se ha propuesto que algunos agentes infecciosos, principalmente las infecciones víricas (virus de

MINISTERIO DE SALUD
Hospital Nacional Docente Madre Niño
"SAN BARTOLOMÉ"
CYNTHIA SAMANIEGO LOZANO
NEURÓLOGA PEDIATRA
CMP 61999 - RNE 31283 - 35479

Epstein Barr, citomegalovirus y el virus del Nilo) se asocian a patologías tímicas y posiblemente son los gatilladores de los síntomas; sin embargo, es difícil vincular la MG con una infección vírica en particular [10].

5.6.2. Relacionados al paciente

El sexo femenino, sobre todo en menores de 40 años.

5.6.3. Estilos de vida

El mejor manejo de la Miastenia Gravis incluye educación para entender la MG, cumplimiento del régimen médico y siguiendo un estilo de vida saludable. Los puntos enumerados a continuación pueden utilizarse para hablar sobre la salud y el bienestar de los pacientes con MG.

- **Buena Nutrición**
  - Control de peso: alimentos bajos en grasa, proteínas magras, buenos hidratos de carbono y la ingesta calórica en función de la edad, sexo, altura, peso y nivel de actividad. Si toma esteroides, el exceso de calorías y carbohidratos puede aumentar el riesgo de diabetes y aumento de peso. El peso saludable promueve el bienestar.
  - Bajo contenido de sodio: para reducir el edema, la respiración y otros problemas de salud. Esto es especialmente importante debido a la retención de líquidos secundaria a la medicación con esteroides.
  - Potasio (plátano, aguacate, brócoli, patata, cítricos, pescado, lácteos). El agotamiento del potasio puede ocurrir debido a tratamiento con corticosteroides.
  - Calcio (lácteos, verduras de hoja verde, brócoli, coliflor, yemas de huevo, lentejas, espinas blandas de salmón y sardinas) para huesos y dientes fuertes. Esto es especialmente importante para los pacientes que toman corticosteroides a largo plazo (prednisona) que están en riesgo de pérdida ósea. Las cantidades diarias recomendadas vía suplementos o alimentos son Calcio 1500mg + 800UI Vitamina D diariamente.
- **Actividad Física y Ejercicio**
  - Los pacientes deben consultar con su médico sobre restricciones de ejercicio, especialmente si han sido sedentarios durante mucho tiempo, tiene sobrepeso, tiene una enfermedad cardíaca u otras

MINISTERIO DE SALUD
Hospital Nacional Docente Madre Niño
"SAN BARTOLOMÉ"
CYNTHIA SAMANIEGO LOZANO
NEURÓLOGA PEDIATRA
CMP 61999 - RNE 31283 - 35479

enfermedades crónicas.

- Comience despacio y aumente gradualmente la intensidad y duración de las actividades a medida que un individuo se vuelve más apto.
- Elija actividades que sean agradables, agregue variedad.
- Use ropa cómoda, calzado que le quede bien
- No se esfuerce demasiado ni se canse. Evitar exceso de calor.
- Ajuste la dosificación de los inhibidores de la colinesterasa (piridostigmina) antes de las actividades de esfuerzo según lo indique el neurólogo o planee actividades en el punto máximo del efecto de la piridostigmina

5.6.4. Factores hereditarios

- Estudios demuestran la presencia de diferentes antígenos leucocitarios en los subgrupos de MG; en aquellos de inicio temprano se ha identificado los HLA-DR3 y HLA-B8, mientras en los de inicio tardío tos HLA-DR2, HLA-B7 y HLA-DRB1; además cerca del 3- 5 % de los pacientes tendrá un miembro de su familia con MG o con otras patologías autoinmunes como los trastornos tiroideos, lupus eritematoso sistémico, trastorno del espectro de la neuromielitis óptica, etc.; con lo que su influencia genética queda demostrada [5].

VI. Consideraciones Específicas

6.1. Cuadro Clínico

6.1.1. Signos y síntomas

La debilidad muscular esquelética fatigable que fluctúa es el signo característico de la miastenia gravis. Se sabe que la miastenia gravis se sabe que afecta preferentemente a los músculos extraoculares.

Los casos en los que casos en los que sólo están afectados los músculos extraoculares se denominan miastenia grave ocular (MGO). Si hay otros músculos esqueléticos, se diagnostica una miastenia gravis generalizada.

La gran mayoría de los pacientes con miastenia gravis tendrá una afectación de los músculos extraoculares en algún momento de la enfermedad.

- **Miastenia grave ocular**

MINISTERIO DE SALUD
Hospital Nacional Docente Madre Niño
"SAN BARTOLOMÉ"
CYNTHIA SAMANIEGO LOZANO
NEURÓLOGA PEDIATRA
CMP 61999 - RNE 31283 - 35479

- Aproximadamente el 10%-35% de todos los casos de JMG son del subtipo MGO.

- La MGO es una forma más común de MGJ en poblaciones asiáticas asiática que en otras poblaciones. Los músculos implicados incluyen los músculos rectos verticales y horizontales los músculos oblicuos inferior y superior, el orbicular de los ojos y elevador palpebral. La presentación inicial en estos niños puede ser ptosis, estrabismo o diplopía.

- En un estudio de casos y controles basado en la comunidad, el MGJ fue la causa subyacente de la ptosis en el 0,81% de los pacientes pediátricos. Los pacientes pueden tener una retracción del párpado, más prominente al despertar, del párpado que se encuentra ptósico en la clínica. Las preguntas dirigidas sobre la ptosis deben dirigirse no sólo a si empeora por las por la noche, sino también si parece resuelta al despertar por la mañana.

- Los pacientes con MGJ con o sin la forma puramente ocular de la enfermedad puede presentar parálisis de los nervios pseudocraneales, y puede pueden tener medidas de estrabismo variables cuando se presentan a un oftalmólogo pediátrico para la evaluación de la cirugía de estrabismo. Es importante tener en cuenta que las pupilas no están implicadas en un grado clínicamente detectable en el caso de la miastenia gravis, distinguiendo Miastenia gravis pediátrica de otras causas neurológicas de estrabismo.

- Las anormalidades pupilares deben hacer que se evalúen otras causas neurológicas. Las tasas de progresión de la MGO a la miastenia gravis generalizada se ha informado de del 8% al 49%, y las tasas de conversión de la miastenia generalizada del 8% al 33%.

- **Miastenia grave generalizada**

- La forma generalizada de la MGO puede poner en peligro la vida, ya que cualquier músculo esquelético, incluidos los músculos implicados en la respiración. Si esto ocurre, los pacientes pueden desarrollar insuficiencia respiratoria que requiere intubación. Los signos de presentación pueden incluir las anomalías de la motilidad ocular y la ptosis descritas anteriormente, pero deben incluir otras extremidades o debilidad facial, dificultad para respirar o tragar, y ahogo. Puede afectar al habla y provocar un cambio en las características de la voz.

MINISTERIO DE SALUD
Hospital Nacional Docente Madre Niño
"SAN BARTOLOMÉ"
CYNTHIA SAMANIEGO LOZANO
NEURÓLOGA PEDIATRA
CMP 61999 - RNE 31283 - 35473

6.1.2. Interacción cronológica

Un paciente puede debutar con compromiso aislado óculo-motor y permanecer confinado a esta región o generalizarse, sin embargo, algunos pacientes pueden también iniciar con síntomas bulbares aislados o generalizados. Es una enfermedad progresiva, por lo cual la debilidad se podría ir acentuando y comprometer músculos respiratorios en el tiempo, así también podría haber un empeoramiento brusco de la debilidad conocida como crisis miasténica que requiere manejo en una unidad de cuidados intensivos. Con el tratamiento establecido la enfermedad puede permanecer estable.

6.1.3. Gráficos diagramas o fotografías.

No aplica.

6.2. Diagnóstico

6.2.1. Criterios de diagnóstico

El diagnóstico de la MG se basa en la sospecha clínica (historia clínica y examen neurológico) y la positividad de un test: anticuerpos específicos, test neurofisiológicos o prueba farmacológica; sin embargo, en casos de miastenia ocular o MG leve los exámenes auxiliares pueden resultar negativos y la prueba terapéutica con respuesta favorable apoya el diagnóstico de esta enfermedad; en estos casos se deben considerar diagnósticos diferenciales [11].

Una buena anamnesis debe ser realizada, respaldada por un examen neurológico orientado a buscar fatigabilidad con maniobras de ciertos grupos musculares Tabla 3 [12].

Tabla 3: maniobras de fatigabilidad clínica

Maniobras de fatigabilidad	Manifestaciones
Agotamiento palpebral (mirada sostenida hacia arriba por 30 a 60 segundos)	Acentuación de la ptosis y debilidad del recto interno
Abducción de extremidades superiores sostenida (2 minutos)	El paciente no puede elevar los brazos hacia arriba
Elevación sostenida de miembros inferiores en decúbito dorsal (90 segundos)	El paciente no puede mantener los miembros inferiores elevados por mucho tiempo
Levantarse repetidas veces de la silla sin usar los brazos (20 veces)	Fatiga después de varios intentos
Contar hasta 50 en voz alta	Acentuación de la disartria o disfonía

Fuente: Castro-Suarez Sheila, Caparó-Zamalloa César, Meza-Vega María. Actualización en Miastenia gravis Rev. neuropsiquiatr ; 80(4): 247-260, oct.-dic. 2017.

MINISTERIO DE SALUD
Hospital Nacional Docente Madre Niño
"SAN BARTOLOMÉ"
CYNTHIA SAMANIEGO LOZANO
NEUROLOGA PEDIATRA
CMP 61999 - RNE 31283 - 75473

6.2.2. Diagnóstico diferencial

Neuroanatomía	MG ocular	MG generalizado
Oftálmica	Enfermedad tiroidea, dehiscencia del elevador de parpado, foria, tropia	
Sistema nervioso central	Blefarospasmo, lesión del tronco encefálico	Esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Parkinson, parkinsonismo
Nervio	Neuropatía craneal diabética, síndrome de Horner, síndrome de Miller Fisher, neuropatía craneal III, IV y VI aislada o combinada	Esclerosis lateral amiotrófica, síndrome de Guillain Barre, neuropatía focal que afecta la función cráneo-bulbar
Unión neuromuscular	Síndrome miasténico de Lambert-Eaton, botulismo, síndromes miastenicos congénitos	Síndrome miasténico de Lambert-Eaton, botulismo, síndromes miastenicos congénitos, toxicidad por órganos fosforados
Músculos	Oftalmoplejia externa progresiva crónica, distrofia muscular oculofaringea, distrofia miotónica	Oftalmoplejia externa progresiva crónica, otras miopatías mitocondriales, distrofia muscular oculofaringea, distrofia miotónica
Otro	Espasmos convergentes idiopático	Enfermedad sistémica, enfermedad tiroidea idiopática, fatiga crónica, desorden conversivo/ funcional

Fuente: Nicolle MW. Myasthenia Gravis and Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome. Continuum (Minneap Minn). 2016 Dec;22(6, Muscle and Neuromuscular Junction Disorders):1978-2005. doi: 10.1212/CON.0000000000000415. PMID: 27922503.

- **Síndromes miasténicos congénitos**

  - Los SMC no son enfermedades autoinmunes, sino un grupo de trastornos causados por alteraciones en la estructura o función de proteínas en la unión neuromuscular.

  - Esta patología se hereda de forma autosómica recesiva, afectando a hombres y mujeres por igual, por lo que, para tenerla, se necesitan dos copias del gen, una heredada del padre y otra de la madre. Generalmente, los síntomas de la MG congénita comienzan en el nacimiento y duran toda la vida. Estos trastornos deben

MINISTERIO DE SALUD
Hospital Nacional Docente Madre Niño
"SAN BARTOLOMÉ"
CYNTHIA SAMANIEGO LOZANO
NEUROLOGA PEDIATRA
CMP 61999 - RNE 31283 - 35479

sospechar para distinguirlos de las miopatías u otras condiciones neurogénicas.

- La enfermedad puede ser el resultado de la incapacidad de formar acetilcolina normal, la incapacidad de transportar y liberar acetilcolina, un AChR nicotínico anormal deficiente, anomalías de las proteínas de desarrollo y mantenimiento de la placa terminal, defectos en la glicosilación de las proteínas y otros.

- La causa más común de la CMS es alteraciones en la estructura, la presencia o la cinética del propio AChR. La realización de un análisis genético para la mutación específica causante del CMS es necesario para dirigir el tratamiento de ese síndrome específico.

- El tratamiento debe adaptarse a la mutación específica que causa el SMC, los niños con SMC suelen tener un pariente que está afectado de forma similar.

- Se presentan con debilidad fatigable, normalmente a una edad muy temprana, y pueden presentar en la infancia. Los músculos afectados pueden ser sólo los oculares, lo que puede dar lugar a una ptosis fatigable aislada, o todos los músculos esqueléticos pueden

- Todos los músculos del esqueleto pueden estar afectados, lo que provoca una debilidad más generalizada. Las investigaciones sobre los autoanticuerpos encontrados en MGJ y MNT serán negativos.

- La distinción entre SMC y MGJ puede ser difícil si no se puede identificar una mutación genética conocida causante del SMC y no se detectan los autoanticuerpos que provocan la MGJ.

- **Miastenia neonatal transitoria**

- La TNM es un trastorno mediado por anticuerpos que difiere de la MGJ y la SMC. Esta enfermedad se presenta poco después del nacimiento en bebés de madres con miastenia gravis autoinmune.

- Los autoanticuerpos maternos circulantes atraviesan la placenta hacia el feto, dando lugar a un niño afectado después del nacimiento. Los hijos de madres con miastenia gravis desarrollarán TNM aproximadamente entre el 5% y el 30% de las veces.

- Los bebés pueden presentar con hipotonía generalizada, llanto débil, dificultad respiratoria dificultad para succionar y debilidad de los músculos extraoculares.

MINISTERIO DE SALUD
Hospital Nacional Docente Madre Niño
"SAN BARTOLOMÉ"
CYNTHIA SAMANIEGO LOZANO
NEUROLOGA PEDIATRA
CMP 61999 - RNE 31283 - 35479

- Los síntomas suelen ser autolimitados, pero puede ser necesaria la asistencia respiratoria. Los pacientes responden bien al tratamiento con neostigmina y al intercambio de plasma.

- La MNT puede distinguirse de los SMC por la presencia de autoanticuerpos, y cuando se demuestra que la enfermedad es transitoria una vez que los autoanticuerpos se eliminan del bebé y los síntomas se resuelven, no es necesario un tratamiento a largo plazo una vez que los autoanticuerpos ya no están presentes y los bebés no presentan un riesgo mayor de desarrollar la enfermedad en el futuro.

6.3. Exámenes Auxiliares

6.3.1. De Patología Clínica

- **Hematológicos:**

  - Hemograma completo
  - VSG
  - Glucosa, urea, creatinina
  - Perfil hepático
  - Perfil de coagulación
  - Examen de orina
  - HIV
  - RPR o VDRL
  - Pruebas de función tiroidea: TSH y T4 libre
  - Dosaje de vitamina 812 y ácido fálico
  - ANA, ANCAc, ANCAp.
  - Anticuerpos anti-RACh; de ser negativo y dependiendo del paciente se solicitará anti- MuSK o anti-LRP4

6.3.2. De imágenes

- Radiografía de tórax
- Tomografía de tórax con contraste

6.3.3. De exámenes especiales complementarios

- Dosaje de Fosfo Creatin Kinasa (CPK)
- Dosaje de 25 hidroxivitamina O
- Perfil ENA
- Anticuerpos anti-acuaporina 4.
- Otros, los exámenes varían dependiendo de cada caso.

MINISTERIO DE SALUD
Hospital Nacional Docente Madre Niño
"SAN BARTOLOMÉ"
CYNTHIA SAMANIEGO LOZANO
NEUROLOGA PEDIATRA
CMP 61999 • RNE 31283 • 35479

- Estudios electrofisiológicos
  - Estimulación repetitiva del nervio.
  - Electromiografía de fibra única.
- Test farmacológico
  - El test de Tensilon o prueba de Edrofonio, consiste en administrar hasta 10 mg de edrofonio EV; inicialmente se administra 2 mg y se observa 90 segundos, dependiendo de la respuesta se va administrando de 3 mg a 8 mg, con la dosis que se obtenga respuesta adecuada (elevación del parpado) se puede suspender la prueba; su mecanismo se basa en suprimir la acción de la acetilcolinesterasa, lo cual permite a la acetilcolina permanecer más tiempo en la hendidura postsináptica e interactuar con su receptor incrementando la duración y la amplitud del potencial de placa terminal; una vez administrado inicia sus efectos a los 30 segundos y su duración es de 5 a 10 minutos; durante este tiempo se van monitorizando los efectos adversos como hipotensión y bradicardia que son de inusual presentación; pero de objetivarlo se puede administrar atropina de 0.4 a 2 mg EV (13). La sensibilidad de este test oscila entre 71.5% a 95% en MG generalizada (14), aunque en algunos casos de MG anti-MuSK puede ser negativo.
- Test del Hielo
  - La prueba de la bolsa de hielo se puede realizar tomando la medida inicial del párpado. Luego se aplica una bolsa de hielo durante 2 a 5 minutos y luego se vuelve a medir el párpado. Si hay una mejora de 2 mm o más, se considera una prueba positiva [3]. Se cree que la prueba es sensible y específica para la miastenia gravis, donde no tiene efecto sobre la ptosis por otras causas. La sensibilidad reportada es de hasta 80% [4]. En conclusión, la prueba de la bolsa de hielo es una prueba de cabecera muy útil cuando se sospecha de miastenia grave, ya que es segura, económica y fácil de realizar

MINISTERIO DE SALUD
Hospital Nacional Docente Madre Niño
"SAN BARTOLOMÉ"
CYNTHIA SAMANIEGO LOZANO
NEUROLOGA PEDIATRA
CMP 61999 - RNE 31283 - 35479

- Estudio de anticuerpos

Anticuerpos en MG	Características
Anti-RACh	Presentes en el 50% de pacientes con MG ocular y en el 85% de pacientes con MG generalizada. Aproximadamente un 50% de paciente inicialmente seronegativos serán positivos con técnicas como ensayo basado en células. No correlaciona con la severidad de los síntomas.
Anti-Musk	Son hallados en el 40% de casos MG generalizada negativa a anticuerpos anti-RACh. Son raramente positivos en Miastenia ocular.
Anti-LRP4	Son encontrados en aproximadamente el 18% DE PACIENTES que son seronegativos para anticuerpos anti-RACh y anti-Musk.

Fuente: Meriggioli MN, Sanders DB. (2012)

6.4. Manejo según nivel de Complejidad y Capacidad Resolutiva

6.4.1. Medidas generales y preventivas

Se debe considerar dentro de las medidas generales en todo paciente con MG:

- Examen neurológico especializado (Neuroinmunologia Clínica) y control regular en el servicio.
- Control de efectos adversos del tratamiento
- Instrucción del paciente sobre medicamentos contraindicados

6.4.2. Terapéutica

La piridostigmina es el principal agente farmacológico utilizado en el tratamiento de la miastenia gravis, tanto en niños como en adultos. El edrofonio tiene una vida media demasiado corta para ser utilizado en el tratamiento a largo plazo de la miastenia gravis. Incluso con el uso y la dosificación adecuados de la piridostigmina, los síntomas y signos de miastenia gravis pueden continuar. La piridostigmina puede combinarse con otros agentes, como los inmunosupresores [3].

La prednisolona oral se usa como inmunosupresor de primera línea con la prevención y el control adecuados de los efectos secundarios. Las terapias de segunda línea que incluyen azatioprina y micofenolato se pueden considerar cuando no hay respuesta a los esteroides, incapacidad para retirarse a una dosis efectiva mínima razonable o si

MINISTERIO DE SALUD
Hospital Nacional Docente Madre Niño
"SAN BARTOLOMÉ"
CYNTHIA SAMANIEGO LOZANO
NEUROLOGA PEDIATRA
CMP 61999 - RNE 31283 - 35479

los efectos secundarios son intolerables [15].

Los niños con MG ocular autoinmune adquirida tienen más probabilidades que los adultos de entrar en remisión espontánea. Por lo tanto, los niños pequeños que solo tienen síntomas oculares de MG pueden tratarse inicialmente con piridostigmina. La inmunoterapia puede iniciarse si no se cumplen los objetivos de la terapia.

Los niños corren un riesgo particular de sufrir los efectos secundarios de los esteroides, que incluyen retraso del crecimiento, mineralización ósea deficiente y susceptibilidad a las infecciones, debido en parte a un retraso en las vacunas vivas. El tratamiento a largo plazo con corticosteroides debe usar la dosis efectiva más baja para minimizar los efectos secundarios [16].

- Protocolo de escalamiento de dosis de piridostigmina [17]:
  - Titular hasta encontrar la dosis efectiva más baja, la dosis inicial es de 0,5 a 1 mg/kg cada cuatro a seis horas con las comidas; Esto se puede titular lentamente en función de la respuesta terapéutica y los efectos secundarios. La dosis máxima diaria pediátrica es de 7 mg/kg por 24 horas dividida en cinco a seis dosis
  - Si la piridostigmina no controla los síntomas satisfactoriamente dentro de algunas semanas, iniciar prednisona.
  - Manejo de efectos adversos: propanteline o mebeverine pueden ayudar con los efectos adversos colinérgicos.
  - Retirada: si está en monoterapia con piridostigmina, prescribir la dosis mínima efectiva. Si está asintomático después de la introducción de prednisona, retirar 30-60 mg por semana hasta la dosis mínima efectiva

- Inmunoterapia
  - El tratamiento definitivo de MG está dirigido contra la respuesta autoinmune, por lo tanto, dirigido a suprimir la producción de anticuerpos patogénicos o del daño inducido por dichos anticuerpos. El objetivo de la inmunoterapia es inducir y luego mantener la remisión.

- Corticoesteroides [7]:
  - Estudios retrospectivos mostraron una tasa de respuesta entre 70-80%, y deben por lo tanto tener prioridad en su uso; por el efecto del medicamento, debería usarse en combinación con un agente ahorrador de corticoide.
  - Algunos pacientes pueden experimentar un empeoramiento

MINISTERIO DE SALUD
Hospital Nacional Docente Madre Niño
"SAN BARTOLOMÉ"
CYNTHIA [illegible] RIEGO LOZANO
NEUROLOGA PEDIATRA
CMP 61999 - RNE 31283 - 35479

temporal de la MG cuando se inicia el corticoide a dosis altas, este empeoramiento ocurre luego de 4 a 10 días y algunas veces puede precipitar una crisis, por lo que se recomienda iniciar con dosis bajas y aumentar la dosis gradualmente.

- Protocolo para iniciar prednisona en pacientes ambulatorios con MG generalizada (15,17).

  - Por lo general, comenzamos con 0,5 mg/kg/d de prednisona al día o en días alternos y luego aumentamos 5 mg cada tres a cinco días hasta una dosis objetivo según respuesta clínica o peso del paciente (0.5 a 1 mg/kg al día, máximo 60 mg al día). Esto a menudo toma de cuatro a ocho semanas. En ese momento, generalmente está claro si hay una respuesta a los glucocorticoides. La reducción gradual de la dosis puede comenzar después de aproximadamente un mes con esta dosis.
  - Puede tomar muchos meses para lograr las mínimas manifestaciones. La falta de respuesta o efectos adversos al incrementar la dosis pueden llevar al uso de recambio plasmático, inmunoglobulina endovenosa o inmunosupresión.
  - Si no se llega a las mínimas manifestaciones luego de 3 meses de tratamiento con corticoides, se debe buscar la opinión de expertos.
  - Prednisona puede inducir o exacerbar la diabetes mellitus, por lo que se debe monitorizar. El uso de dosis diarias, en vez de alternas, puede mejorar el control glicémico en pacientes que usan tratamiento para controlar los niveles elevados de glucosa.

- Protocolo de retiro de prednisona para MG generalizada (15,17):

  - Prednisona debe disminuirse buscando la dosis mínima efectiva sólo después de haber obtenido las mínimas manifestaciones al menos por 2 a 3 meses.
  - Reducir en 5 o 10 mg/mes hasta tener 40 mg en días alternos. Luego reducir en 5 mg/mes hasta tener 20 mg en días alternos. Luego reducir en 2.5 mg/mes hasta tener 10 mg en días alternos. Luego reducir 1 mg/mes, teniendo como fin la dosis de mantenimiento de 7 u 8 mg.
  - Si los síntomas recurren, tratar como si se tratara de una recaída de MG.

- Terapias de rescate

  - El empeoramiento transitorio de los síntomas miasténicos puede ser precipitado por una infección concurrente, cirugía, embarazo, parto, ciertos medicamentos disminución gradual de los

MINISTERIO DE SALUD
Hospital Nacional Docente Madre Niño
"SAN BARTOLOMÉ"
CYNTHIA SAMANIEGO LOZANO
NEUROLOGA PEDIATRA
CMP 61999 - RNE 31283 - 35479

medicamentos inmunoterapéuticos o espontáneamente como parte de la evolución natural de la enfermedad.

- Cuando es grave, los pacientes corren el riesgo de sufrir una insuficiencia respiratoria neuromuscular potencialmente mortal conocida como crisis miasténica.
- La debilidad bulbar grave que produce disfagia y aspiración suele complicar la insuficiencia respiratoria. Los pacientes en crisis miasténica típicamente experimentan una debilidad generalizada creciente como advertencia, aunque ocasionalmente un paciente presentará insuficiencia respiratoria desproporcionada con su extremidad o debilidad bulbar.

- Inmunoglobulinas endovenosas (IVIG):

  - Las inmunoglobulinas 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 complejo de ataque de membrana, modula la expresión y función de los receptores Fc en macrófagos y altera la activación, diferenciación y funciones efectoras de las células T (18). En MG debe inhibir la cascada del complemento y competir con autoanticuerpos por los sitios de unión en la membrana post sináptica (18). En 1984 se reportó el primer uso de IVIG en MG, y posteriormente ha demostrado ser efectiva en reducir el tiempo de ventilación mecánica en crisis miasténicas (7,18). También se usa para estabilizar MG previo a la cirugía y previo al uso de altas dosis de corticoides (7,18-20), en enfermedad rápidamente progresiva (7,19,21). No hay datos de estudios clínicos en relación al uso como terapia de mantenimiento en MG, pero si se ha usado en algunos casos individuales (AAN). Una revisión Cochrane compara la efectividad de IVIG con recambio plasmático terapéutico y concluye que son igual de efectivos

- Consideraciones de uso: (7,16,18,21)

  - Se recomienda dosis diaria de 0.4 mg/kg/d por 5 días o 1 g/kg/d por 2 días.
  - Si los síntomas persisten luego de uso, podría usarse una segunda dosis de IVIG o recambio plasmático terapéutico.
  - La guía de atención pediátrica del Hospital de Pediatría de "Juan P. Garrahan" en base a metodología GRADE propone, la gammaglobulina endovenosa (GGEV) (1 g/kg única dosis) para exacerbaciones miasténicas que requieren internación, preparación pre-quirúrgica, o casos refractarios a inmunosupresores como adyuvante (no para reducir dosis de corticoides).

MINISTERIO DE SALUD
Hospital Nacional Docente Madre Niño
"SAN BARTOLOMÉ"
CYNTHIA SAMANIEGO LOZANO
NEUROLOGA PEDIATRA
CMP 61999 - RNE 31283 - 35479

- Una revisión sistemática Cochrane de 7 ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) (actualizada en 2012) en niños y adultos con exacerbaciones de MG (5 ECAs) y MG crónica estable (2 ECAs) evaluó la eficacia de GGEV (1 g/kg única dosis) como superior a placebo y al menos igual que PF o corticoides para mejorar la fuerza muscular en reagudizaciones miasténicas, no en MG crónica estable. [22]
- La guía australiana de uso de gammaglobulina coincide con las indicaciones en agudo (1-2 g/kg divididos en 2-5 dosis) y habilita su uso de mantenimiento en MG crónica moderada a severa refractaria (0.4-1 g/kg cada 4-6 semanas) con reevaluación periódica de respuesta al tratamiento por un neurólogo dada la incertidumbre sobre su costo-efectividad. [23-24] Una guía de práctica clínica basada en la evidencia de MG en el adulto elaborada por la agencia mexicana de ETS (CENETEC, 2010) recomienda GG (1 g/kg única dosis) para manejo agudo de exacerbaciones y preparación pre-timectomía, no para manejo crónico ni casos leves; en crisis agudas la considera de eficacia equivalente a plasmaferesis pero no más que corticoides en exacerbaciones moderadas ni como ahorrador de dosis de esteroides. [25]

o Recambio plasmático terapéutico (RPT):

- Remueve los componentes no celulares de la sangre por centrifugación o separación plasmática.
- Desde 1976 se usa en MG autoinmune [7,18]. En 1986 el panel de consenso de NIH reporta que se puede usar para estabilizar pacientes previos a la timectomía y durante el periodo post operatorio [7, 19,21]. También para disminuir los síntomas durante inicio de terapia inmunosupresiva y la crisis miasténica [7, 19,21]. El recambio plasmático terapéutico repetido no es recomendado como tratamiento para obtener inmunosupresión prolongada en MG [19]. Recomendado para MG seronegativa y MG anti-MuSK [21].

o Consideraciones de uso [7,18,20]:

- Esquema típico de 6 a 8 recambios, usualmente interdiario. Hasta lograr estabilización clínica.
- Cada recambio de 1-1.5 veces el volumen plasmático.
- El efecto clínico dura unas cuantas semanas, a menos que se use concomitantemente inmunosupresores.
- La depleción temporal de factores de coagulación limita la tasa de recambio.
- Terminar el procedimiento si se presentan complicaciones.

o Pulsos de metilprednisolona:

MINISTERIO DE SALUD
Hospital Nacional Docente Madre Niño
"SAN BARTOLOMÉ"
CYNTHIA SAMANIEGO LOZANO
NEUROLOGA PEDIATRA
CMP 61999 - RNE 31283 - 35479

- Indicado para exacerbaciones moderadas a severas (500-2000 mg metilprednisolona EV por 5 días), seguido de disminución oral (7). Hay estudios abiertos que demuestran la mejoría de los pacientes, no existe ningún estudio doble ciego, randomizado. La pulsoterapia puede también ayudar a pacientes con síntomas bulbares, en quienes la función deglutoria se deteriora rápidamente.

- Criterio para iniciar inmunosupresión (17):

  - Efectos adversos de corticoides intolerables son indicación de inicio de inmunosupresión, para reducir la dosis de mantenimiento de corticoide.
  - Pacientes que no responden adecuadamente a dosis apropiadas de corticoides luego de 3 meses son candidatos a inmunosupresión.
  - La inmunoterapia no esteroidea juega un papel importante en el manejo de la MG para pacientes con una respuesta insuficiente a los glucocorticoides, para aquellos que no pueden reducir gradualmente los glucocorticoides por debajo de un nivel razonablemente aceptable sin que regresen los síntomas, y como terapia ahorradora de esteroides en pacientes con toxicidades crónicas de glucocorticoides

  - 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 [7, 17,18-20]. Tiopurin metiltransferasa (TPMT) debe medirse para el inicio del tratamiento, su deficiencia no es una contraindicación, pero puede reducir la dosis requerida.

    ➢ Consideraciones con el uso de azatioprina:
    - Aumentar la dosis durante el primer mes hasta una dosis de mantenimiento de 2.5 mg/Kg [17].
    - Después de haber conseguido las mínimas manifestaciones, la dosis puede ser lentamente disminuida hasta una dosis mínima efectiva, algunos pacientes pueden mantenerse solamente con 50 mg/d [18].
    - Se debe monitorizar exámenes sanguíneos semanalmente (hemograma completo, úrea, electrolitos, pruebas de función hepáticas) mientras se llega a la dosis de mantenimiento [17].
    - Si está disponible, debe medirse la actividad de tiopurina metiltransferasa antes del inicio del tratamiento
    - Cerca al 80% de pacientes con azatioprina aumentan el

MINISTERIO DE SALUD
Hospital Nacional Docente Madre Niño
SAN BARTOLOMÉ

CYNTHIA SAMANIEGO LOZANO
NEUROLOGA PEDIATRA
CMP 61999 - RNE 31283 - 35479

volumen corpuscular medio de los eritrocitos. Se ha visto que, en los respondedores, este aumento es más frecuente y marcado que en los no respondedores [7].

- En Europa consideran que es posible usar azatioprina durante el embarazo y se considera segura durante la lactancia, mientras que en EEUU es considerado de alto riesgo durante el embarazo
- Si toma medicación que interfiere con la xantina oxidasa (alopurinol), sólo debe usarse el 25% de la dosis para evitar efectos mielotóxicos [18].
- Durante el uso crónico se recomienda exámenes dermatológicos regulares por la incidencia aumentada de hiperqueratosis cutánea y cáncer de piel [18].

- 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 [7,17, 18,19], en comparación con azatioprina, tiene efecto más rápido, en promedio 4 a 6 semanas.

➢ Consideraciones con el uso de ciclosporina:

- Dosis blanco recomendada: Cuando se usa en pacientes con MG, la ciclosporina generalmente se inicia con 2,5 mg/kg por día en dosis divididas. La dosis se puede aumentar en incrementos de 0,5 mg/kg por día cada cuatro a ocho semanas según se tolere hasta un máximo de 5 mg/kg por día. La práctica clínica varía con respecto a la monitorización de los niveles de ciclosporina; algunos han sugerido apuntar a niveles mínimos <300 ng/mL
- El nivel sanguíneo debe monitorizarse al mes, teniendo como objetivo 75 a 150 mg/l
- La presión sanguínea y creatinina deben monitorizarse mensualmente, ajustar la dosis para mantener una creatinina menor a 150% de valores pre tratamiento [18].
- El nivel sanguíneo puede incrementar con el uso concomitante de macrólidos, antagonistas de calcio, opioides [7,18].
- El nivel sanguíneo puede disminuir con el uso concomitante de barbitúricos, carbamazepina, fenitoína, metamizol y rifampicina [7].

MINISTERIO DE SALUD
Hospital Nacional Docente Madre Niño
"SAN BARTOLOMÉ"
CYNTHIA SAMANIEGO LOZANO
NEUROLOGA PEDIATRA
CMP 61999 - RNE 31283 - 15479

- Micofenolato de mofetilo

  Su metabolito activo, 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 [7, 18-20]. El 2012 se aprobó en Alemania como tratamiento off /abe/ para MG [19]. Se puede intentar su uso en pacientes con pobre respuesta o intolerancia a azatioprina. Tiene una latencia de efecto entre 2 y 4 meses.

  ➢ Consideraciones con el uso de micofenolato de mofetilo [7,18].
  - La dosis habitual de micofenolato es de 2000 mg (1000 mg dos veces al día). Después de comenzar con 500 mg dos veces al día, la dosis se puede aumentar después de una a cuatro semanas a 1000 mg dos veces al día. Por lo general, se sugieren CBC mensuales durante los primeros seis meses y periódicamente a partir de entonces.
  - Controlar hemograma completo semanal durante el primer mes, quincenal el segundo y tercer mes y mensual después [20].
  - Si existe reducción de neutrófilos, se debería suspender el tratamiento [20]. Descontinuar al menos 4 meses antes de un embarazo planificado.

- Tacrolimus:

  Es un fármaco que inhibe la proliferación de células T activadas por el camino del calcio-calcineurina, también actúa en la liberación de calcio mediada por el receptor de rianodina del retículo sarcoplásmico para potenciar la contracción en el músculo esquelético [7, 17,18-20]. Reportes de casos y un pequeño estudio abierto reportan utilidad en mejorar MG con efectos adversos menores.
  Pacientes con anticuerpos RyR (y disfunción de acoplamiento excitación contracción) tienen una respuesta rápida al tratamiento, lo que indica un efecto sintomático en la fuerza muscular adicional a la inmunosupresión. Tacrolimus está aprobado para MG en Japón. Debe intentarse en paciente con MG con enfermedad poco controlada, especialmente con anticuerpos RyR positivo.

  ➢ Consideraciones con el uso de tacrolimus:
  - La dosificación de tacrolimus no está estandarizada. En una gran serie de observación en pacientes con MG, el

MINISTERIO DE SALUD
Hospital Nacional Docente Madre Niño
"SAN BARTOLOMÉ"

CYNTHIA SAMANIEGO LOZANO
NEURÓLOGA PEDIATRA
CMP 61999 - RNE 31283 - 15472

tacrolimus se inició con 0,1 mg/kg por día en dos dosis divididas y luego se ajustó para lograr una concentración plasmática de tacrolimus de 7 a 8 ng/mL . La dosis media de tacrolimus fue mayor al inicio del estudio (5,5 mg diarios) que al final del estudio (3,5 mg/día). En dos ensayos aleatorizados en pacientes con MG, se utilizó una dosis fija de 3 mg diarios

- Se puede dosar el nivel sanguíneo para ajustar la dosis.
- Se considera fácil de administrar con pocos efectos adversos.
- En adultos mayores el problema está en que deteriora la tolerancia a glucosa o diabetes, por lo tanto, requiere control regular de glicemia.
- Control mensual de glucosa, función hepática y renal.
- Interacciones con muchas drogas por inducción o bloqueo del metabolismo CYP3A4.
- Usualmente aumentan los niveles de potasio.

- 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 sugerido que pacientes con MG (especialmente anti-MuSK) [18,20] mejoran después del tratamiento con rituximab. Tiene indicación para pacientes con MG refractaria a tratamiento [7] en combinación con otros inmunosupresores. Se considera también su uso en MG generalizada severa en la que las opciones de tratamiento convencional han fallado, y está recomendada como terapia de segunda línea en MG anti-MuSK [18].

➢ Consideraciones para el uso de rituximab [7, 18,28]:

- Se puede utilizar el esquema de uso de reumatología: dos dosis de 1000 mg cada una separada por 14 días, para un total de 2000 mg
- Se puede utilizar también el esquema de uso de hematología: cuatro dosis de 375 mg/m2 una vez por semana.
- Debe realizarse en una unidad de infusión con acceso a equipo de resucitación y coche de paro.
- Si durante la infusión se encuentran síntomas respiratorios o hipotensión, debe monitorizarse 24 horas.
- Monitorizar síndromes de liberación de citoquinas.
- Se debe suspender el tratamiento si hay efectos adversos como disnea, broncoespasmo e hipoxemia.

MINISTERIO DE SALUD
Hospital Nacional Docente Madre Niño
"SAN BARTOLOMÉ"
CYNTHIA SAMANIEGO LOZANO
NEUROLOGA PEDIATRA
CMP 61999 - RNE 31283 - 35479

- Repetición de dosis cada 6 meses.
- Durante el tratamiento deben monitorizarse la función hepática, función renal, hemograma, bioquímica urinaria.

- Ciclofosfamida:

Sustancia alquilante con propiedades inmunosupresivas, que puede utilizarse en MG severa con pobre respuesta a terapia estándar [7, 19,20] y en MG con tumor tímico [20]. Pulsos endovenosos de ciclofosfamida permiten reducir la dosis sistémica de corticoides sin deterioro de la fuerza muscular ni efectos adversos serios [19].

➢ Consideraciones en el uso de ciclofosfamida (7):
- Terapia en pulsos: 500 mg/m2 cada 4 semanas hasta estabilización
- Terapia inmuno/mieloablasiva: 50 mg/kg
- Debe administrarse con glucocorticoides.
- Documentar la dosis cumulativa y duración de la terapia por riesgos de trastornos de fertilidad y malignidad.
- Puede usarse la dosis cumulativa máxima de vasculitis ANCA positiva: 50-70 g

- Timectomía

El uso clínico de timectomía en MG se basa en observaciones empíricas y numerosos reportes de mejoría luego de resección tímica en los últimos 75 años [18]. La revisión retrospectiva más convincente compara pacientes timectomizados con pacientes tratados médicamente antes de 1965, mostró una tasa de remisión más alta en el grupo de pacientes timectomizados. Datos de diversos estudios observacionales clase III 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 [7, 17, 18,21]. Para MG Osserman I la timectomía puede no tener efecto benéfico, sin embargo para MG Osserman II a IV (particularmente con anticuerpos anti-RAch) la timectomía provee mejoría significativa; en casos severos, se recomienda estabilización previa con IVIG o RPT previo a la cirugía [20,26,27].
El año 2016, Wolfe et al. publicaron el primer estudio clínico randomizado que compara timectomía más prednisona con prednisona sola en pacientes adultos con MG generalizada no timomatosa y concentración de anticuerpos anti-RAch elevada. Se concluyó que la timectomía mejora los resultados clínicos

MINISTERIO DE SALUD
Hospital Nacional Docente Madre Niño
"SAN BARTOLOMÉ"
CYNTHIA SAMANIEGO LOZANO
NEUROLOGA PEDIATRA
CMP 61999 - RNE 31283 - 35479

(promedio de score cuantitativo de MG dependiente de tiempo y promedio de dosis de prednisona requerida dependiente de tiempo) en un periodo de 3 años en pacientes con MG no timomatosa.

Según la guía de consenso internacional para Manejo de la Miastenia Gravis (Actualización 2020) [28]

- En pacientes con MG generalizada no timomatosa con AChR-Ab, de 18 a 50 años de edad, se debe realizar la timectomía considerado temprano en la enfermedad para mejorar la clínica resultados y minimizar los requisitos de inmunoterapia y la necesidad de hospitalizaciones por exacerbaciones de la enfermedad.
- La timectomía debe ser fuertemente considerado en pacientes con MG generalizada AChR-anticuerpos + si no responden a un tratamiento inicial adecuado prueba de inmunoterapia o tiene efectos secundarios intolerables de esa terapia
- La timectomía para MG es un procedimiento electivo y debe realizarse cuando el paciente esté estable y se considere seguro someterse a un procedimiento donde el dolor postoperatorio y factores mecánicos pueden limitar la función respiratoria.
- El abordaje endoscópico y robótico para timectomía se realizan cada vez más y tienen un buen historial de seguridad en centros experimentados. No se disponen de datos de estudio comparativos, aleatorizados y controlados. Según las comparaciones entre estudios, los enfoques de timectomía menos invasivos, producen resultados similares a los enfoques más agresivos.
- Se puede considerar la timectomía en pacientes con miastenia gravis generalizada sin AChR-Ab detectable si no responden adecuadamente a la terapia inmunosupresora o para minimizar o evitar los efectos adversos intolerables de la terapia. La evidencia actual no respalda una indicacioón para la timectomía en pacientes con anticuerpos anti-MuSK, anti proteína LRP4 o anti agrina.
- Dentro de la práctica común esta limitar la timectomía a pacientes positivos para anticuerpos anti-RAch, ya que en los negativos el beneficio no es claro (7,17,18). Hay evidencia insuficiente respecto de la eficacia de la timectomía in pacientes con MG MuSK positivos, los resultados son discrepantes por tanto se concluye que la timectomía no tiene valor en MG MuSK positivo (7,18).
- La mejoría clínica luego de timectomía usualmente está retardada y se identifica retrospectivamente, luego de algunos años (18). Los signos clínicos de MG suelen

MINISTERIO DE SALUD
Hospital Nacional Docente Madre Niño
"SAN BARTOLOMÉ"

CYNTHIA SAMANIEGO LOZANO
NEUROLOGA PEDIATRA
CMP 61999 - RNE 31283 - 25479

reducirse alrededor de los 24 meses después de la operación, pudiendo también reducirse la medicación (20).

- La presencia de timoma siempre tiene indicación quirúrgica sin importar la severidad de MG (15,17,20). En ancianos y pacientes con múltiples comorbilidades, la terapia de radiación puede ser adecuada. El factor pronóstico más importante es el estadiaje y la histología del tumor (15).

➢ Consideraciones en timectomía:

- Realizar previamente una tomografía de tórax con contraste.
- La programación de timectomía debe realizarse cuando la condición clínica del paciente sea óptima.
- Previo a la timectomía debe valorarse el progreso reciente de la enfermedad, grupos musculares afectados, comorbilidades y pruebas de función pulmonar.
- La capacidad vital forzada es un indicador útil del pronóstico post operatorio.
- En pacientes con signos bulbares o respiratorios debe realizarse previamente RCTo tratamiento con IGEV.
- Continuar con el tratamiento anticolinesterásico hasta la cirugía, incluso la última dosis debe darse en la mañana del día operatorio.
- Luego de cirugía, el paciente debe tener una temprana evaluación por el anestesiólogo.
- El paciente debe permanecer en una Unidad de Cuidados Intensivos.
- Para valorar el estado respiratorio, se pueden realizar medidas de capacidad vital cada 6 horas. Reiniciar el tratamiento anticolinesterásico temprano en el post operatorio inmediato.

o Manejo de Miastenia gravis ocular (28) :

- La oftalmoparesia o ptosis en la MG ocular que no responde a los agentes anticolinesterásicos debe tratarse con agentes inmunosupresores si los síntomas son funcionalmente limitantes o molestos para el paciente.
- Los corticosteroides deben usarse como el agente inmunosupresor inicial en la MG ocular. Los agentes inmunosupresores ahorradores de esteroides pueden ser necesarios cuando los corticosteroides solos son ineficaces, están contraindicados o no se toleran.
- Los datos de un solo ensayo clínico aleatorizado sugiere que las dosis bajas de corticosteroides pueden ser eficaces para la MG ocular y pueden evitar los efectos secundarios asociados con las

MINISTERIO DE SALUD
Hospital Nacional Docente Madre Niño
"SAN BARTOLOME"
CYNTHIA SAMANIEGO LOZANO
NEUROLOGA PEDIATRA
CMP 61999 - RNE 31283 - 35479

dosis altas de corticosteroides.

- A los pacientes con AChR-Ab+ con MG ocular que no responden adecuadamente a la acetilcolinesterasa y que prefieren no recibir tratamiento inmunosupresor o tienen contraindicaciones o son refractarios a los agentes inmunosupresores se les puede ofrecer timectomía.

6.4.3. Efectos adversos o colaterales del tratamiento

Según lo reportado en las diferentes guías revisadas tenemos [7,17,18-21]:

- AchEI:
  Los efectos adversos son causados por el aumento de la concentración de ACh tanto en las sinapsis nicotínicas y muscarínicas. Los efectos muscarínicos más comunes son hipermovilidad gastrointestinal (calambres estomacales, diarrea), aumento de sudoración, aumento de secreciones respiratorias y gastrointestinales y bradicardia. Los efectos nicotinícos más comunes son fasciculaciones y calambres musculares.

- Corticoides:
  Los efectos adversos incluyen la ganancia de peso, retención de f1uídos, hipertensión, diabetes, ansiedad, depresión, insomnio, psicosis, glaucoma, cataratas, hemorragia y perforaciones gastrointestinales, miopatía, aumento de la susceptibilidad a infecciones y necrosis avascular de articulaciones. El riesgo de osteoporosis se reduce con el uso de bifosfonatos, los antiácidos previenen las complicaciones gastrointestinales.

- Azatioprina:
  Síntomas pseudogripales, disturbios gastrointestinales, pancreatitis, hepatitis, elevación de enzimas hepáticas, leucopenia, anemia, trombocitopenia, pancitopenia, linfoma, síndromes mielodisplásicos, infecciones oportunistas.

- Ciclosporina:
  Mareos, inflamación de encías, caída de cabello, elevación de creatinina, hipertensión, infecciones oportunistas, mielosupresión, hirsutismo, síntomas gastrointestinales, temblor, dolor de cabeza, leucoencefalopatía posterior reversible.

- Micofenolato de mofetilo:
  Diarrea crónica, náuseas, dolores abdominales, anemia hemolítica, tendencia al edema, teratogenicidad, leucoencefalopatía multifocal progresiva, linfoma primario del SNC.

- Tacrolímus:
  Elevación de la glucosa, nefrotoxicidad, neurotoxicidad,

MINISTERIO DE SALUD
Hospital Nacional Docente Madre Niño
"SAN BARTOLOMÉ"
CYNTHIA SAMANIEGO LOZANO
NEUROLOGA PEDIATRA
CMP 61999 - RNE 31283 - 28479

adormecimientos, temblor, cefalea, hipertensión, hipercalemia, hipomagnesemia, falla renal.

- Rituximab:
  Reacciones a la infusión, reacciones de hipersensibilidad, fiebre, escalofríos, trombocitopenia, síndromes de liberación de citoquinas, leucoencefalopatía multifocal progresiva (riesgo de 3:100000 con el esquema de uso de reumatología).

- Ciclofosfamida:
  Supresión de médula ósea, infecciones oportunistas, toxicidad vesical, esterilidad, malignidad, fibrosis pulmonar, dermatofibroma.

- IVIG:
  Dolor de cabeza, escalofríos, fiebre, toxicidad renal, tromboembolismo, leucopenia, meningitis aséptica.

- Recambio plasmático terapéutico:
  Hipotensión, hipocalcemia, infecciones, hemorragias.

- Timectomía:
  Crisis miasténica, infecciones, lesión del nervio recurrente laríngeo o del nervio frénico

6.4.4. Signos de alarma

Los signos de alarma estarán dados por el desarrollo de alteración aguda de la fuerza muscular, sobre todo si compromete musculatura de la ventilación que genere dificultad respiratoria a los pacientes que padecen de MG (para lo cual se requerirá internamiento para estabilizar al paciente).

- **Fármacos que pueden exacerbar la MG:**

Fármacos que pueden desenmascarar o empeorar un cuadro de miastenia gravis	**Fármacos usualmente tolerados en MG pero ocasionalmente asociados a exacerbación**
Agentes anestésicos	**Agentes anestésicos**
Agentes bloqueadores neuromusculares	Anestésicos inhalatorios (isoflurano, halotano)
Antibióticos	Anestésicos locales (lidocaína, procaina)
Aminoglucósidos (gentamicina, neomicina, tobramicina)	**Agentes antibióticos y antiviral**
Fluoroquinolonas (ciprofloxacino, levofloxacino, norfloxacino)	Agentes antirretrovirales (ritonavir)
Ketolides (telitromicina)	Clindamicina
Macrólidos (azitromicina, claritromicina, eritromicina)	Metronidazol

MINISTERIO DE SALUD
Hospital Nacional Docente Madre Niño
"SAN BARTOLOMÉ"

CYNTHIA SAMANIEGO LOZANO
NEURÓLOGA PEDIATRA
CMP 61999 - RNE 31283 - 35479

Fármacos cardiovasculares	Nitrofurantoina
Betabloqueadores (atenolol, labetalol, metoprolol, propranolol)	Tetraciclinas
Procainamida	Vancomicina
Quinidina	**Fármacos antiepilépticos**
Otros fármacos	Carbamazepina
Anti PD-1 anticuerpos monoclonales (nivolumab y pembrolizumbab)	Etosuximida
Toxina botulínica	Gabapentina
Cloroquina	Fenobarbital
Hidroxicloroquina	Fenitoína
Magnesio	**Fármacos antipsicóticos y otros psiquiátricos**
Penicilamina	Haloperidol
Quinina	Litio
	Fenotiazinas (clorpromazina)
	Glucocorticoides
	Dexametasona
	Metilprednisolona
	Prednisona
	Fármacos oftálmicas
	Betaxolol
	Proparacaina
	Timolol
	Tropicamida
	Otros fármacos
	Cisplatino
	Emetina
	Fludarabine
	Acetato glatiramer
	Estatinas
	Interferón alfa
	Interleucina – 2
	agentes de contraste de iodo
	Riluzole

Fuente: © 2022 UpToDate, Inc. and/or its affiliates.

6.4.5. Criterios de Alta

El paciente hospitalizado será dado de alta cuando se haya terminado el proceso de diagnóstico, la evaluación clínica e iniciado el tratamiento según corresponda a cada paciente.
Los pacientes con curso estable de la enfermedad requieren seguimiento ambulatorio.

6.4.6. Pronóstico

Las intervenciones oportunas y las estrategias de tratamiento agresivo temprano en el curso de la MG, favorecen el desenlace final. Tanto el

MINISTERIO DE SALUD
Hospital Nacional Docente Madre Niño
"SAN BARTOLOMÉ"
CYNTHIA SAMANIEGO LOZANO
NEUROLOGA PEDIATRA
CMP 61999 - RNE 31283 - 35479

pronóstico a corto y a largo plazo son favorables para la mayoría de los pacientes, sin importar la edad, severidad máxima de la enfermedad y hallazgos de anticuerpos.

6.5. Complicaciones

- La principal complicación propia de la enfermedad sería el desarrollo de una crisis miasténica, que consiste en una exacerbación de la debilidad muscular, con compromiso de los músculos de la respiración, que necesite apoyo ventilatorio mecánico

6.6. Criterios de Referencia y Contrarreferencia

6.6.1. Criterios de referencia:

De un establecimiento de menor nivel de atención al Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja:

- Paciente con sospecha de patología de unión neuromuscular
- Paciente con diagnóstico clínico de MG
- Paciente con clínica sugestiva de MG que requiera estudio electrofisiológico
- Paciente con MG que requiere estudios de anticuerpos contra receptores de acetilcolina y otros
- Paciente con MG con estudio de imágenes para descarte de timoma
- Paciente con MG que requiera estudios para diagnósticos diferenciales.

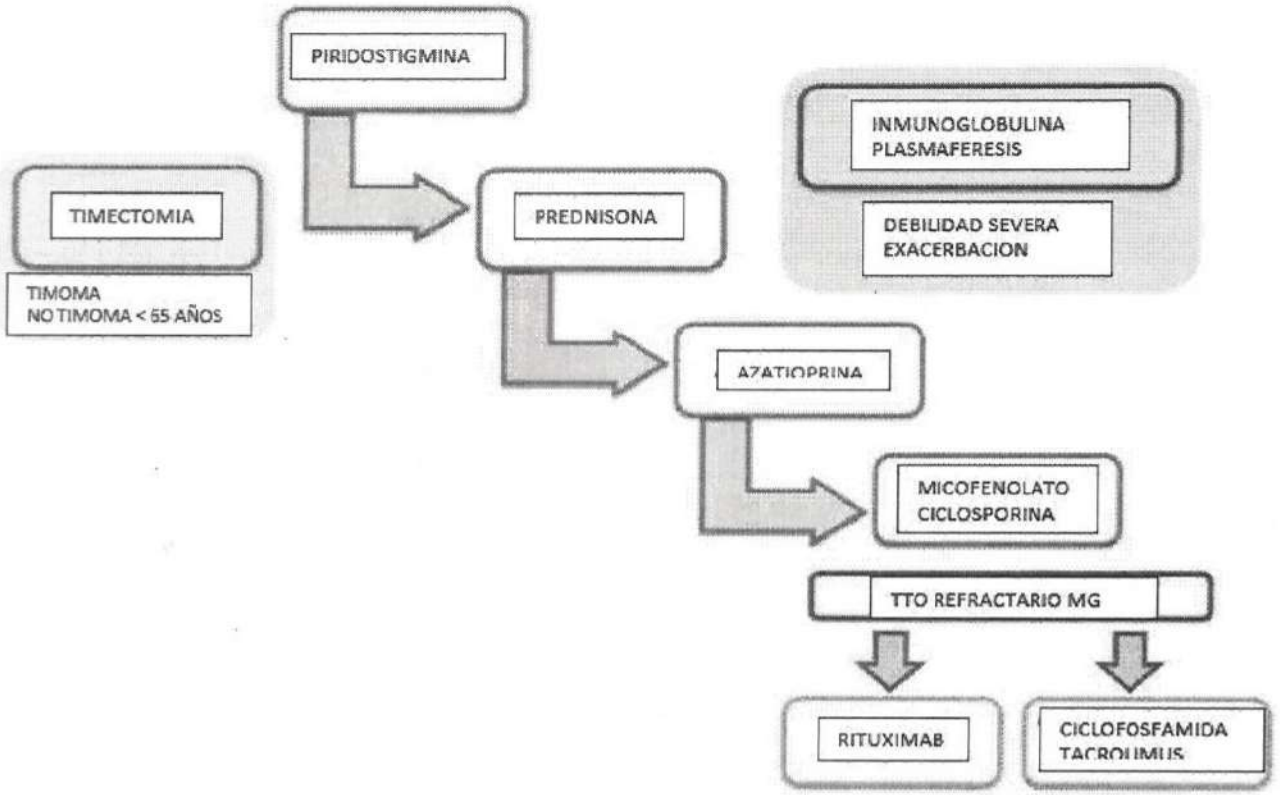
6.6.2. Criterios de contrarreferencia:

Del Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja (III-2) a establecimiento de salud de menor nivel de atención: pacientes con diagnostico definido y clínicamente estable.

MINISTERIO DE SALUD
Hospital Nacional Docente Madre Niño
"SAN BARTOLOMÉ"

CYNTHIA SAMANIEGO LOZANO
NEUROLOGA PEDIATRA
CMP 61999 - RNE 31283 - 35479

6.7. Fluxograma



Flujograma de atención en el paciente con sospecha o diagnóstico de Enfermedad de Miastenia Gravis:

Fuente: Curr Treat Options Neurol (2020) 22:24

VII. Autores

Responsable de Implementar la Guía de Práctica Clínica:

- Dr. Daniel Koc Gonzáles

  Jefe de la Sub Unidad de Atención Integral Especializada Pediátrica ySub Especialidades

Fecha de elaboración de la Guía de Práctica Clínica:

- Diciembre 2022 Vigencia de la Guía:
- 3 años a partir de la fecha de aprobación.

Equipo Responsable de la Elaboración de la Guía:

- Dr. Daniel Koc Gonzales – dkoc@ insnsb.gob.pe
- Dra. Peggy Martínez Esteban – pmartineze@ insnsb.gob.pe
- Dr. Aldo Munayco Pérez – amunayco@insnsb.gob.pe

MINISTERIO DE SALUD
Hospital Nacional Docente Madre Niño
"SAN BARTOLOMÉ"
CYNTHIA SAMANIEGO LOZANO
NEUROLOGA PEDIATRA
CMP 61999 - RNE 31283 - 35479

VIII. Anexos

ANEXO 1.

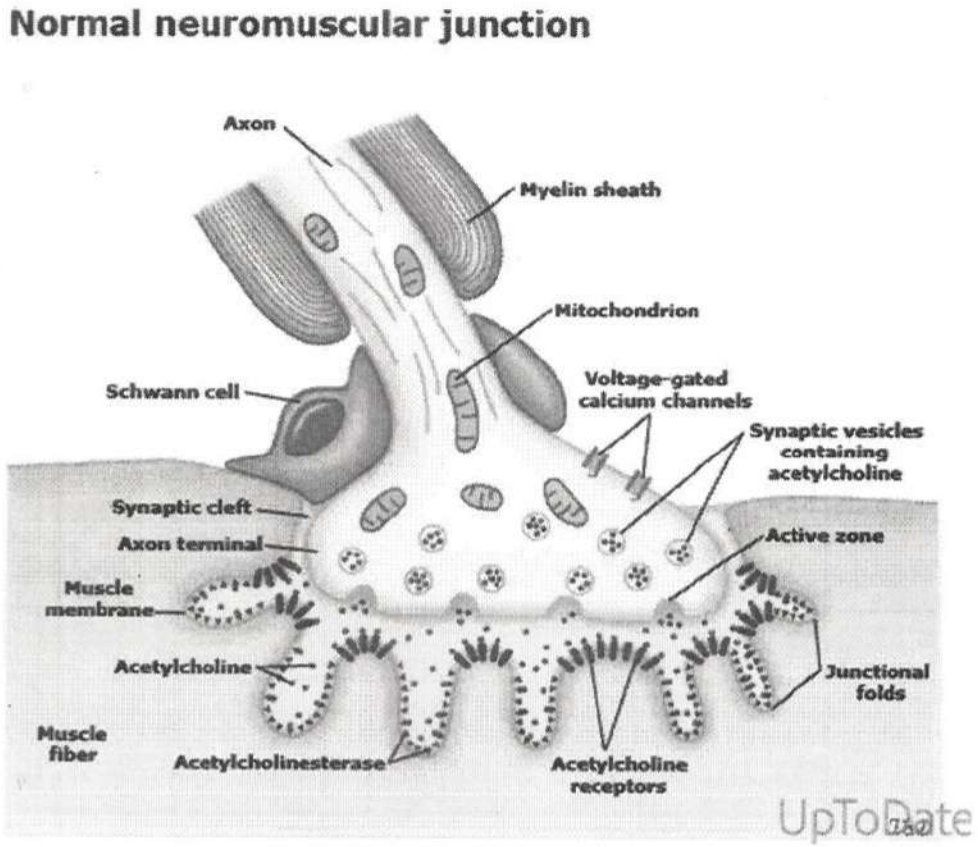
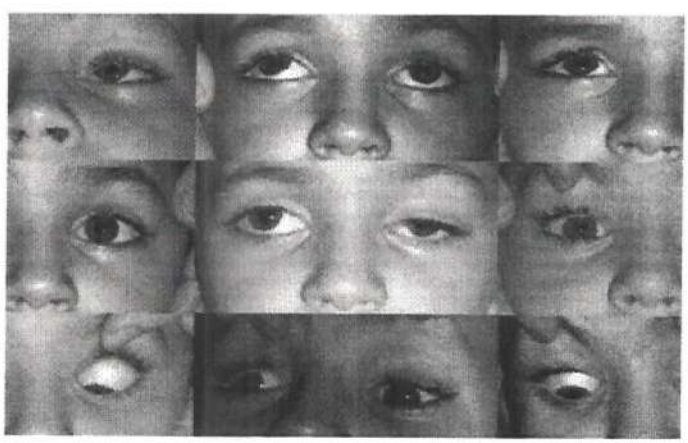


Ilustración de la unión neuromuscular

Fuente: © 2022 UpToDate, Inc. and/or its affiliates

ANEXO 2.



Pacientes con enfermedad de MG

Fuente: Dra. Dora Fernández-Agrafojo, Dr. Yasser Guerrero, Dr. Hari Morales, Dra.

MINISTERIO DE SALUD
Hospital Nacional Docente Madre Niño
"SAN BARTOLOMÉ"

CYNTHIA SAMANIEGO LOZANO
NEUROLOGA PEDIATRA
CMP 61999 - RNE 31283 - 35479

Paula Gil. Revista Argentina e Oftalmología Infantil. VOl II N° 3. Setiembre 2021.

Tabla 2: Tiempo transcurrido para efecto inicial y máximo del tratamiento

	Tiempo hasta el inicio del efecto	Tiempo hasta el efecto máximo
Terapia sintomática		
Piridiostigmina	10 a 15 min	2 h
Inmunoterapias crónicas		
Prednisona	2 a 3 sem	5 a 6 m
Azatioprina	12 m	1 a 2 años
Micofenolato mofetilo	6 a 12 m	1 a 2 años
Ciclosporina	6 m	7 m
Tacrolimus	6 m	12 m
Inmunoterapias rápidas		
Plasmaferesis	1 a 7 días	1 a 3 sem
Inmunoglobulina intravenosa	1 a 2 sem	1 a 3 sem
Cirugía		
Timectomia	1 a 10 años	1 a 10 años

Fuente: Instituto Nacional de Salud del Niño San Borja. Especialidad de Neurología. Elaboración propia.

MINISTERIO DE SALUD
Hospital Nacional Docente Madre Niño
"SAN BARTOLOMÉ"
CYNTHIA SAMANIEGO LOZANO
NEURÓLOGA PEDIATRA
CMP 61999 - RNE 31283 - 35479

IX. Referencias Bibliográficas o Bibliografía

1. Martínez Torre S, Gómez Molinero I, Martínez Girón R. Puesta al día en la miastenia gravis. Med Fam SEMERGEN. 1 de julio de 2018;44(5):351-4.
2. Ciafaloni E. Myasthenia Gravis and Congenital Myasthenic Syndromes. Contin Lifelong Learn Neurol. diciembre de 2019;25(6):1767.
3. Peragallo JH. Pediatric Myasthenia Gravis. Semin Pediatr Neurol. 1 de mayo de 2017;24(2):116-21.
4. Melzer N, Ruck T, Fuhr P, Gold R, Hohlfeld R, Marx A, et al. Clinical features, pathogenesis, and treatment of myasthenia gravis: a supplement to the Guidelines of the German Neurological Society. J Neurol. 1 de agosto de 2016;263(8):1473-94.
5. Gilhus NE. Myasthenia Gravis. N Engl J Med. 29 de 2016;375(26):2570-81
6. Martin A. Samuels AHR. Principios de Neurología. Adams y Victor. Novena edición
7. LL 68-II-Diagnostik und Therapie der Myasthenia gravis und des Lambert-Eaton-Syndroms [Internet]. [citado 19 de agosto de 2017]. Disponible en: https://www.dgn.org/leitlinien/3005-11-68-II-diagnostik- und-therapie-der-myasthenia-gravis-und-des-lambert-eaton-syndroms
8. McGrogan A, Sneddon S, de Vries CS: The incidence of myasthenia gravis: A systematic literature review. Neuroepidemiology 34:171-183, 2010
9. Phillips LH, Torner JC, Anderson MS, Cox GM: The epidemiology of myasthenia gravis in central and western Virginia. Neurology 42:1888-1893, 1992
10. Cavalcante P, Cufi P, Mantegazza R, Berrih-Aknin S, Bernasconi P, Le Panse R. Etiology of myasthenia gravis: innate immunity signature in pathological thymus. Autoirnmun Rev. julio de 2013;12(9):863-74.
11. Nicolle MW. Myasthenia Gravis and Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome. Contin Minneap Minn. diciembre de 2016;22(6, Muscle and Neuromuscular Junction Disorders):1978-2005.
12. Approachto the patient with suspected myastheniagravisor: continuum: Lifelong Learning in Neurology [Internet]. LWW. [citado 14 de julio de 2017]. Disponible en: http://journals.lww .com/continuum/Fulltext/2009/02000/ approacht_o_the_patient_with_susp ected_myasthenia.4.aspx
13. Myasthenia gravis: immunopathogenesis diagnosis, and manage.: continuum: Lifelong Learning in Neurology [Internet]. [citado 14 de julio de 2017]. Disponible en: http://journals.lww .corn/contínuum/Abstract/2009/02000/MYASTHENIA GRAVIS IMM UNOPATHOGE NESIS, DIAGNOSIS,.5.aspx
14. PascuzziRM. The edrophonium test. Semin Neurol. marzo de 2003;23(1):83-8.
15. O'Connell K, Ramdas S, Palace J. Management of Juvenile Myasthenia Gravis. Front Neurol. 2020;11:743.
16. Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis. Neurology. 26 de julio de 2016;87(4):419-25.
17. SussmanJ, Farrugia ME, Maddison P, Hill M, Leite MI, Hilton-Jones D. Myasthenia gravis: Association of British Neurologists' management guidelines. Pract Neurol. junio de 2015;15(3):199-206.
18. Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, Evoli A, Gilhus NE, lila 1, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary. Neurology. 26 de julio de 2016;87(4):419-25.
19. Skeie GO, Apostolski S, Evoli Al Gilhus NEI lila 1, Harms LI et al. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. Eur J Neurol. julio de 2010;17(7):893-902.

MINISTERIO DE SALUD
Hospital Nacional Docente Madre Niño
"SAN BARTOLOMÉ"
CYNTHIA SAMANIEGO LOZANO
NEUROLOGA PEDIATRA
CMP 61999 - RNE 31283 - 35479

20. Li Z-Y. China guidelines for the diagnosis and treatment of myasthenia gravis. Neuroimmunol Neuroinflammation. 20 de enero de 2016;3(1):1.
21. Japanese clínical guidelines for myasthenia gravis: Puttinq into practice - Murai - 2015 - Clinical and Experimental Neuroimmunology - Wiley Online Library [Internet]. [citado 19 de agosto de 2017]. Disponible en: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cen3.12180/abstract
22. Gajdos P, Chevret S, Toyka KV. Intravenous immunoglobulin for myasthenia gravis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 12. Art. No.: CD002277.
23. Criteria for the clinical use of intravenous immunoglobulin in Australia. National Blood Authority. Second Edition. 2012. Disponible en: https://www.blood.gov.au/ig-criteria
24. Medical Services Advisory Committee (MSAC). Australian Government. Public Summary Document. Application No. 1566. Review of immunoglobulin use for Myasthenia Gravis. Disponible en: http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/1566-public
25. Guía de práctica clínica Tratamiento de la miastenia gravis en el adulto. Secretaría de Salud México 2010. Disponible en: http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/391_IMSS_10_Miastenia_Gravis/EyR_IMSS_391_10.pdf
26. Aydin Y, Ulas AB, Mutlu V, Colak A, Eroglu A. Thymectomy in Myasthenia Gravis. Eurasian J Med. febrero de 2017;49(1):48-52
27. Wolfe GI, Kamlnski HJ, Cutter GR. RandomizedTrial of Thymectomy in Myasthenia Gravis. N Engl J Med. 17 de 2016;375(20):2006-7.
28. International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis
29. 2020 Update Pushpa Narayanaswami, Donald B. Sanders, Gil Wolfe, Michael Benatar, Gabriel Cea, Amelia Evoli, Nils Erik Gilhus, Isabel Illa, Nancy L. Kuntz, Janice Massey, Arthur Melms, Hiroyuki Murai, Michael Nicolle, Jacqueline Palace, David Richman, Jan Verschuuren. Neurology Jan 2021, 96 (3) 114-122; DOI: 10.1212/WNL.0000000000011124.
30. Castro-Suarez Sheila, Caparó-Zamalloa César, Meza-Vega María. Actualización en Miastenia gravis Rev. neuropsiquiatr ; 80(4): 247-260, oct.-dic. 2017.
31. Nicolle MW. Myasthenia Gravis and Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome. Continuum (Minneap Minn). 2016 Dec;22(6, Muscle and Neuromuscular Junction Disorders):1978-2005. doi: 10.1212/CON.0000000000000415. PMID: 27922503.
32. Matthew N Meriggioli & Donald B Sanders (2012) Muscle autoantibodies in myasthenia gravis: beyond diagnosis?, Expert Review of Clinical Immunology, 8:5, 427-438, DOI: 10.1586/eci.12.34
33. Cortés-Vicente, E., Gallardo, E., Álvarez-Velasco, R. et al. Myasthenia Gravis Treatment Updates. Curr Treat Options Neurol 22, 24 (2020). https://doi.org/10.1007/s11940-020-00632-6
34. Dra. Dora Fernández-Agrafojo, Dr. Yasser Guerrero, Dr. Hari Morales, Dra. Paula Gil. Miastenia Gravis en la Infancia a propósito de un caso. Revista Argentina e Oftalmología Infantil. VOl II N° 3. Setiembre 2021.

MINISTERIO DE SALUD
Hospital Nacional Docente Madre Niño
"SAN BARTOLOME"

CYNTHIA SAMANIEGO LOZANO
NEUROLOGA PEDIATRA
CMP 61999 - RNE 31283 - 35479